

## 2. Update der Stellungnahme zur Publikation von Elashoff zur Sicherheit von GLP-1 basierten Therapien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

Am 4.3.2011 (1) und 7.3.2011 (2) hatten wir Sie über eine online-Publikation in der Zeitschrift "Gastroenterology" der Arbeitsgruppe von Peter Butler informiert (3), die ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis, Pankreaskarzinom und andere Karzinome durch Inkretin-basierte Therapien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes berichtete. In einem Brief an den Editor war das Journal aufgefordert worden, die Elashoff-Arbeit zurückzuziehen, da die Firma NovoNordisk (4) aus dem FDA-Nebenwirkungsregister völlig andere Zahlen ermittelt hätte. Daraufhin fand sich Ende März auf der Webseite von Gastroenterology folgender Hinweis: "Withdrawn Article in Press" (5). Ohne weitere Kommentierung ist der Elashoff-Artikel seit dem 20.4.2011 erneut online publiziert. Diese Version weicht erheblich von der ersten, zurückgezogenen Version ab. Mit der Analyse von NovoNordisk gibt es jetzt also drei Versionen (Beispiel: Elashoff (Februar Version) 17 Fälle von Pankreatitis in der Kontrollbehandlung vor 2007, Elashoff (April Version) 32; Novo-Brief vom 6.3.: 79). Ohne eine Kommentierung dieser ungewöhnlichen Revision sind nach unserer Einschätzung die Glaubwürdigkeit der Analysen (und die Reputation der Zeitschrift Gastroenterology) erheblich kompromittiert.

Für uns stellt sich damit die Datenlage so dar: Die Arbeit von Elashoff bietet keine zuverlässigen Zahlen und kann deshalb den schon früher geäußerten Verdacht eines Zusammenhangs zwischen Pankreatitis und Inkretin-basierter Therapie nicht erhärten. Dieser stützte sich auf wenige, gut charakterisierte (und publizierte) Fälle, bei denen ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Medikation und dem Ereignis bestand, d.h. die Pankreatitis unmittelbar nach Applikation des GLP-1-Analogons auftrat. Die Daten aller klinischen Studien (RCTs) zeigen aber keinen Zusammenhang. Unterstellt man, dass dies an einer unzureichenden Power der Studien liegt, lässt sich abschätzen, dass die befürchtete GLP1-induzierte Pankreatitis sehr selten sein müsste (<1:10.000 Patientenjahre) und das Diabetes-assoziierte Risiko (ca. 1:1000 Patientenjahre) nur unwesentlich erhöhen kann. Die Empfehlungen der Fachinformationen (6) berücksichtigen dieses hypothetische Risiko angemessen. Bezüglich des von Elashoff et al. behaupteten Zusammenhangs zwischen Inkretin-basierten Therapien und Krebs (jetzt nur noch Pankreas und Schilddrüse) sind zur endgültigen Beurteilung systematische Beobachtungen unter Langzeitgabe notwendig; derzeit rechtfertigt der vage Zusammenhang zwischen Verordnung von Exenatide und einigen wenigen Krebsfällen aber **keine Änderung der Verschreibungs-Indikation**. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat sich dazu ebenfalls geäußert (7).

- (1) [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/DDGStellungnahmeElashoff04031400\\_110304.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/DDGStellungnahmeElashoff04031400_110304.pdf)
- (2) <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/stellungnahmeElashoff070320111800final.pdf>
- (3) Elashoff, M., Matveyenko, A.V., Gier, B., Elashoff, R., Butler, P.C., Increased Incidence of Pancreatitis and Cancer Among Patients Given Glucagon Like Peptide-1 Based Therapy, Gastroenterology (2011), doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.018. Feb 17.
- (4) Mads Krosgaard Thomsen. Potentially damaging controversial analysis to be published in Gastroenterology. Letter to the Editor of Gastroenterology. 6.3.2011
- (5) Note to users: Withdrawn Articles in Press are proofs of articles which have been peer reviewed and initially accepted, but have since been withdrawn before being published in this journal. Reasons for withdrawal may be due to a decision by the author and/or editor, accidental duplication of an article elsewhere, or because the content contravenes the Elsevier publishing policy in some way. Withdrawn Articles in Press are only visible to users when following an external link, e.g., an end user following a PubMed or DOI link".
- (6) Aufgrund der Beschreibung einzelner Fälle von Pankreatitis unter GLP1-Analoga schreiben die Fachinformationen von Byetta und Victoza vor, dass die Wirkstoffe bei Verdacht auf Pankreatitis abzusetzen sind und nach gesicherter Diagnose nicht mehr eingesetzt werden dürfen.
- (7) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“ Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit Exenatid (Byetta®). Deutsches Ärzteblatt (2011) 108 (Heft 19), 13. Mai 2011, A 1080

### Für den Vorstand und den Pharmakotherapie-Ausschuss der Deutschen Diabetes - Gesellschaft und diabetesDE (Stand: 17.5.2011)

---

#### Deutsche Diabetes-Gesellschaft

**Vorstand 2010/2011:** Prof. Dr. T. Danne (Präsident), Prof. Dr. S. Matthaui (Vizepräsident), Prof. Dr. A. Fritsche (Schatzmeister), Prof. Dr. M. Kellerer (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. T. Haak (Tagungspräsident 2012), Prof. Dr. O. Kordonouri (Tagungspräsidentin 2011), Dr. E. Fach, Prof. Dr. A.-G. Ziegler

**Geschäftsführer:** Dr. Dietrich Garlichs

**Vereinsregister:** AG Düsseldorf VR 4546, **Finanzamt:** Bochum-Mitte, **St.-Nr.:** 306/5792/0410

**Bankverbindung:** National-Bank, Kontonummer: 6464777, BLZ: 36020030

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E