

# Gliptine sind eine gute Alternative zu Sulfonylharnstoffen

Neue Daten zum Einsatz bei Niereninsuffizienz

**Zur mittlerweile gut etablierten Substanzgruppe der DPP-4-Inhibitoren wurden auf dem diesjährigen EASD in erster Linie neue Sicherheitsdaten präsentiert. Sie zeigen, dass diese inkretinbasierte Therapie vor allem eine gute und sichere Alternative zu den Sulfonylharnstoffen darstellt.**

Reno Barth

Gebräuchlichste Kombinationspartner von Metformin sind nach wie vor die Sulfonylharnstoffe. Allerdings können das Hypoglykämierisiko und die mit dieser Substanzgruppe assoziierte Gewichtszunahme den Einsatz limitieren beziehungsweise als wenig wünschenswert erscheinen lassen. Gliptine bieten sich als Alternative an. Tatsächlich wurde in Vergleichsstudien unter Sulfonylharnstoffen ein substanziiell höheres Risiko von Hypoglykämien beobachtet als unter DPP-4-Inhibitoren. Das wurde beispielsweise für Vildagliptin im Vergleich zu Glimepirid gezeigt (1). Allerdings wurde diese Studie mit Hinweis auf die eingesetzten, relativ hohen Dosierungen von Glimepirid kritisiert. Der Sulfonylharnstoff wurde in dieser Studie mit 2 mg/Tag begonnen und konnte auf 6 mg gesteigert werden. Um die Frage zu klären, wie weit es sich bei den Ergebnissen um die Folgen zu ehrgeiziger Dosisescalation gehandelt hatte, wurde nun eine Analyse für jene Zeit erstellt, welche die Patienten auf der Anfangsdosis geblieben waren (2). Auch hier zeigte sich, dass das Hypoglykämierisiko unter 50 mg bei Vildagliptin hochsignifikant niedriger war als unter Glimepirid 2 mg/Tag – bei gleicher Wirkung auf das HbA<sub>1c</sub>. Im Gliptinarm traten fast keine Hypoglykämien auf. Im Vergleich zu Glimepirid war das Risiko, eine Hypoglykämie zu erleiden, bei den Vildagliptinpatienten um rund den Faktor 20 niedriger.

Damit ergab sich im Vergleich zur niedrigeren Dosis des Sulfonylharnstoffs eine noch deutlichere Risikoreduktion als im Vergleich zu 6 mg Glimepirid. Das ist nur auf den ersten Blick paradox: Eine gute glykämische Kontrolle (also ein niedrigeres HbA<sub>1c</sub>) erwies sich nämlich in allen Gruppen als assoziiert mit Hypoglykämien. Nur war diese Assoziation für die Sulfonylharnstoffe deutlich ausgeprägter.

## Vildagliptin und Sitagliptin sicher bei Niereninsuffizienz

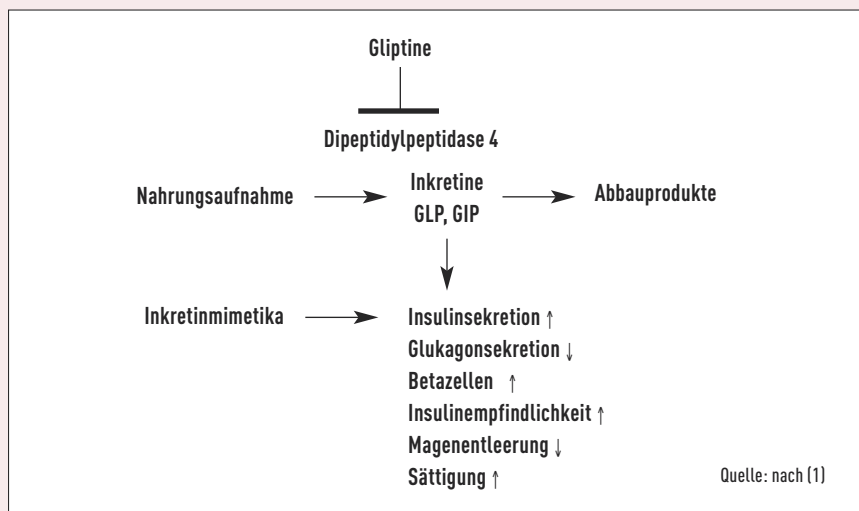
Neue Daten aus Analysen älterer Studien gibt es auch bei schwer niereninsuffizienten Patienten. Der Einsatz eines DPP-4-Inhibitors in dieser schwierig zu behandelnden Patientengruppe ist insofern naheliegend, als die glukose-senkende Wirkung der Inkretinhormone glukoseabhängig ist und damit zumindest theoretisch nur ein geringes Risiko von Hypoglykämien infolge erhöhter Plasmaspiegel eines DPP4-Inhibitors besteht. Allerdings war bislang nicht geklärt, ob es in Abhängigkeit von der renalen Elimination Unterschiede zwischen den verschiedenen Vertretern dieser Gruppe gibt. Diese Frage wurde nun für Vildagliptin und Sitagliptin auf Basis einer grossen gepoolten Analyse beantwortet (3). Während die Elimination von Vildagliptin vor allem hydrolysiert über die Niere erfolgt, wird Sitagliptin grossteils unverändert renal ausgeschieden.

Für die Analyse standen Daten von 368 Patienten mit Typ-2-Diabetes und schwerer Niereninsuffizienz (definiert durch eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zur Verfügung. Ein Teil der Patienten war dialysepflichtig. Analysiert wurden die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse, Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, Todesfälle und Laborwerte. Auch Daten zu Placebopatienten wurden einbezogen. Dabei erwies sich die Inzidenz aller Endpunkte als vergleichbar zwischen den Gruppen, inklusive der Placebogruppe. In keiner der Gruppen traten Fälle von Pankreatitis auf, und es kam unter den DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo auch nicht zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Auch bei Patienten an der Hämodialyse scheinen Vildagliptin und Sitagliptin sicher zu sein. Allerdings lässt hier die extrem geringe Zahl an Patienten (Vildagliptin = 8 und Sitagliptin = 6) allenfalls vorsichtige Schlüsse zu.

Schliesslich zeigt eine aktuelle Metaanalyse von 40 Studien, dass Vildagliptin auch ein beruhigendes kardiovaskuläres Sicherheitspotenzial hat (4). Die grosse Zahl von randomisierten, kontrollierten Studien, die mit dem Gliptin in den letzten Jahren in Hochrisikopopulationen durchgeführt wurden, erlaubt einen breiten Überblick. Die Analyse der Daten von knapp 10 000 Patienten zeigt, dass es das kardiovaskuläre Risiko zumindest nicht erhöht. Die Inzidenz von MACE (major adverse CV events) betrug unter Vildagliptin bei diesen zum Teil erheblich kranken Patienten 1,16 Prozent im Vergleich zu 1,52 Prozent unter den diversen Vergleichssubstanzen (jeweils gerechnet auf die gesamte Dauer der verblindeten Studie).

## Gliptine: Inkretinspiegel durch Abbauehemmung erhöhen

Gliptine oder DPP-4-Inhibitoren sind selektive, reversible und kompetitive Hemmer der Serinprotease Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Aufgabe von DPP-4 ist der Abbau der Inkretine GLP-1 und GIP. Wird DPP-4 medikamentös gehemmt, bleiben die Inkretinhormone, die sonst sehr schnell abgebaut werden, länger wirksam. Die Gliptine bieten also einen Weg, die in der Diabetestherapie günstigen Effekte der Inkretine zu nützen, ohne synthetische Analoga zuführen zu müssen. Inkretine bewirken eine bedarfsabhängige Insulinsekretion, eine Hemmung der postprandialen Glukagonfreisetzung und eine Verlangsamung der Magenentleerung. Der Vorteil der Gliptine im Vergleich zu den GLP-1-Analoga ist die orale Einnahme. Allerdings ist die Voraussetzung für ihren Einsatz, dass der Patient selbst noch genügend Inkretine produziert. Vom Behandlungsalgorithmus kommen sie daher früher, in der Regel kombiniert mit Metformin, zum Einsatz. Auch Fixkombinationen sind verfügbar.



Literatur: 1. Pratley RE: Overview of Glucagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Medscape J Med* 2008; 10 (7): 171.

### Therapie mit DPP-4-Inhibitor wird länger durchgehalten

Eine aktuelle japanische Arbeit mit dem DPP-4-Inhibitor Sitagliptin zeigte, dass sich die Therapie mit Gliptinen bei älteren Patienten günstig auf die renale Prognose auswirken könnte (5). Die 70 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 74 Jahren,  $14 \pm 10$  Jahren Diabetesdauer und einem durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub> von 8,3 zeigten zum Teil bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion und wurden über zwei Jahre mit entweder 25 oder 50 mg Sitagliptin behandelt. In diesen zwei Jahren sank das HbA<sub>1c</sub> auf durchschnittlich 7,3 Prozent. In dieser Zeit wurde auch eine graduelle Abnahme der eGFR beobachtet, wie in einer Population dieses Alters zu erwarten war. Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse, dass bei Patienten, deren eGFR bei Beginn der

Studie bereits unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag, keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion mehr gesehen wurde. Die durchschnittliche eGFR dieser Gruppe sank von 47,6 bei Behandlungsbeginn lediglich auf 45,5 nach zwei Jahren. Bei Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie verbesserte sich in den zwei Jahren der Therapie das Albumin-Kreatinin-Verhältnis signifikant.

Diabetes mellitus Typ 2 hat bekanntlich die Tendenz zu einer kontinuierlichen Progression, die mit medikamentöser Therapie bestenfalls gebremst werden kann. Daher ist im Verlauf der Therapie meist eine mehrfache Umstellung und Eskalation erforderlich. Die französische Beobachtungsstudie Odyssee untersuchte, wie lange es bei Patienten aus allgemeinmedizinischen Praxen, die mit Metformin und Sita-

gliptin (MetSita) oder Metformin und einem Sulfonylharnstoff (MetSu) gut kontrolliert sind, dauert, bis eine Änderung der Therapie erforderlich wird oder die Patienten die Therapie abbrechen. Insgesamt nahmen 1874 (MetSita) und 733 (MetSu) Patienten an der Studie teil. Obwohl das mittlere HbA<sub>1c</sub> in den beiden Gruppen praktisch gleich war (7,5 vs. 7,6%), blieben die Patienten aus der MetSita-Gruppe deutlich länger bei diesem Regime. Die Behandlungsdauer mit MetSita betrug im Median 43,2 Monate im Vergleich zu 20,2 Monaten für MetSu. Diese Differenz blieb bestehen, wenn die Daten mit verschiedenen statistischen Methoden hinsichtlich mehrerer möglicher Confounder adjustiert wurden. In beiden Gruppen wurde durch die Behandlung eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von 0,6 Prozent erreicht. Erwartungsgemäss war die Inzidenz von Hypoglykämien im MetSita-Arm signifikant geringer als im MetSu-Arm (9,7 vs. 21,0%). Insgesamt traten bei 130 (6,9%) und 58 (7,9%) Patienten in den Armen MetSita und MetSu unerwünschte Ereignisse auf. Von den mehr als 150 beobachteten unerwünschten Ereignissen werden von den Autoren 60 als potenziell in Zusammenhang mit der Therapie stehend eingeschätzt. Von diesen ereigneten sich 52 bei Patienten unter MetSita und 24 unter MetSu. Angesichts der unterschiedlichen Grössen der Gruppen ergibt sich daraus ein fast identisches Risiko, eine unerwünschte Wirkung zu erleiden (2,8 vs. 2,7%). ❖

### Reno Barth

#### Referenzen:

1. Matthews DR et al.: Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (9): 780-789.
2. Ahrén B et al.: Lower risk of hypoglycaemia with vildagliptin versus low dose glimepiride in relation to the HbA<sub>1c</sub> level. EASD 2014, ePoster #886.
3. Lukashevich V et al.: Safety profile of the DPP-4 inhibitors vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. EASD 2014, ePoster #889.
4. McInnes G et al.: Cardiovascular safety of vildagliptin: an adjudicated meta-analysis of 40 studies. EASD 2014, Abstract 891.
5. Kurioka S. Effect of two years of sitagliptin treatment on renal function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. EASD 2014, Abstract 869.
6. Valensi P et al.: Duration of maintenance of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the Odyssee observational study. EASD 2014, ePoster #901.