

## Diabetes mellitus Typ 2

# Sulfonylharnstoffe als primäre Monotherapie lösen öfter eine schwere Hypoglykämie aus

**Sulfonylharnstoffe senken den Blutzuckerspiegel des nicht insulinpflichtigen Diabetes Typ 2 zuverlässig. Die Gefahr einer schweren Hypoglykämie mit einem Sturz, Schlaganfall oder gar tödlichen Folgen liegt jedoch 4,5-mal höher als bei der Behandlung mit Metformin, wenn sie primär als Monotherapie angewendet werden.**

*American Journal of Medicine*

Obwohl in den Guidelines zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Metformin als Ersttherapie empfohlen wird, werden – zumindest in den USA – etwa 20 Prozent der Patienten initial mit Sulfonylharnstoffen therapiert. Dies geschieht ungeachtet dessen, dass Sulfonylharnstoffe mit einem erhöhten Risiko einer schweren Hypoglykämie und anderen Nebenwirkungen einhergehen.

Dass Sulfonylharnstoffe eine Hypoglykämie auslösen können, wurde bereits durch zahlreiche Studien wie beispielsweise die UK Prospective Diabetes Study bestens dokumentiert. Demnach liegt das Risiko für eine Unterzuckerung bei Patienten unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen 2- bis 3-mal höher als bei Patienten, welche mit Metformin therapiert werden. Oftmals widerspiegeln Studienpatienten aufgrund restriktiver Einschlusskriterien die Real-world-Situation jedoch nur ungenügend. Einige Beobachtungsstudien haben wohl das erhöhte Hypoglykämierisiko unter realen Bedingungen untersucht, sind aber zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Höhe des Risikos gekommen. Eine mögliche Erklärung hierfür sind verschiedene Definitionen der Hypoglykämie und unterschiedlich lange Behandlungsintervalle. Keine dieser Studien hat jedoch das Risiko schwerer Hypoglykämien untersucht, welche im Gegensatz zu leichten Episoden von Unterzuckerungen mit einem 3-mal höheren Mortalitätsrisiko korrelieren.

### Daten von knapp 14 Millionen Patienten erfasst

Die vorliegende bevölkerungsbasierte Studie untersuchte unter Verwendung

des UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) – eine Datenbank, welche annähernd 14 Millionen Patienten aus über 700 Allgemeinpraxen erfasst – die Behandlungsdaten von Patienten, bei denen zwischen 1998 und 2012 ein neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin als primäre Monotherapie behandelt worden war. Zwei Kohorten von je 14 012 Patienten konnten daraufhin mittels eines 1:1 Propensity Score Matching miteinander verglichen werden. Dabei wurden neben Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus, Alkoholkonsum und letztem gemessenem HbA<sub>1c</sub>-Wert auch weitere Patientenmerkmale wie Komorbiditäten (renale, kardiovaskuläre und Schilddrüsenerkrankungen), Anzahl Hospitalisationen sowie gewisse zusätzliche eingenommene Medikamente berücksichtigt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 1,4 Jahre, was einem Total von 39 551 Patientenjahren entspricht. Als schwere Hypoglykämie wurde ein Blutzuckerabfall definiert, der eine Spiteleinweisung notwendig machte. Insgesamt mussten 94 Patienten hospitalisiert werden (Inzidenzrate: 2,4/1000 Patientenjahre; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,90–2,90). Bei 10 Patienten führte die Hypoglykämie zum Tod. Patienten unter Sulfonylharnstoffen zeigten ein signifikant höheres Risiko einer schweren Hypoglykämie als Patienten unter Metformin (Hazard Ratio [HR]: 4,53; 95%-KI: 2,76–7,45). Dabei konnte die Erhöhung des Risikos bereits kurz nach Therapiebeginn beobachtet werden und blieb während der gesamten Behandlungsdauer konstant bestehen. Eine nachweisbare, aber nicht signifi-

kante Erhöhung des Hypoglykämierisikos war bei Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von mehr als 8 Prozent, bei Patienten über 65 Jahren, bei Frauen sowie bei Patienten mit einer renalen Vorerkrankung zu beobachten. Das sind Ergebnisse, welche teilweise denjenigen aus früheren Studien widersprechen.

### Metformin oder gegebenenfalls Alternativen bevorzugen

Diese Studie ist die erste in ihrer Art, welche die Auswirkung von Sulfonylharnstoffen als primäre Monotherapie unter «lebensechten» Bedingungen im Hinblick auf eine hospitalisationspflichtige Hypoglykämie untersucht. Ähnliche frühere Studien fanden ein 2,5- bis 3,5-mal höheres Risiko, unterschieden jedoch nicht zwischen einem vergleichsweise geringfügigen Blutzuckerabfall und einer gravierenden Hypoglykämie mit möglichen tödlichen Folgen. Obwohl Sulfonylharnstoffe eine verlässliche Blutzuckersenkung beim Diabetes mellitus Typ 2 bewirken, geht deren Anwendung als initiale Monotherapie mit einem 4,5-fach erhöhten Risiko einer schweren Hypoglykämie einher. Ist Metformin bei einem Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes kontraindiziert, sollten deshalb alternativ Medikamente mit geringerem Hypoglykämierisiko zum Einsatz kommen. **MIK ▲**

Quelle: Yu O et al.: Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of severe hypoglycemia. *Am J Med* 2017 Oct 12; pii: S0002-9343(17)31030-6.