

# Diabetes Typ 2

## Linagliptin oder Glimepirid zu Metformin?

Linagliptin war in einer Parallelgruppenstudie als Kombinationspartner von Metformin im Vergleich zu Glimepirid mit einer ähnlichen Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte, jedoch mit weniger Hypoglykämien und signifikant weniger kardiovaskulären Ereignissen verbunden.

### LANCET

Im Jahr 2008 litten weltweit fast 10 Prozent aller Erwachsenen unter Diabetes Typ 2. Diabetes stellt sowohl in Entwicklungsländern als auch in den Industrienationen ein bedeutendes Problem dar, das durch die Alterung und das Wachstum der Bevölkerung noch verschärft wird.

Metformin gilt als First-line-Medikament zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Viele Patienten können jedoch mit einer Metforminmonotherapie keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen oder aufrechterhalten, was vor allem auf den fortschreitenden Verlust der insulinsekretorischen Funktion

zurückzuführen ist. Wenn Metformin allein nicht ausreicht, ist die Wahl eines zweiten Medikaments mitunter schwierig. Derzeit gibt es keinen Konsens für eine optimale Herangehensweise, allerdings bieten Algorithmen eine gewisse Orientierung.

Bei unzureichender glykämischer Kontrolle wird Metformin derzeit häufig mit einem Sulfonylharnstoff ergänzt. Mit dieser Kombination erreicht man zwar meist eine bessere glykämische Kontrolle, sie ist aber mit Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden, was sich ungünstig auf das kardiovaskuläre Risiko, die Lebensqualität und die Therapietreue auswirken kann. Der Dipeptidylpeptidase-(DPP-)-4-Inhibitor Linagliptin (Trajenta®) wurde im Jahr 2011 als orales, 1-mal täglich einzunehmendes Antidiabetikum zugelassen. Die Substanz verbessert die glykämische Kontrolle, indem sie den schnellen Abbau von Inkretinhormonen verhindert. Das führt zu einer glukoseabhängigen Verstärkung der Insulinsekretion und zu einer Hemmung der Glukagonsekretion. Bei Typ-2-Diabetikern wurde mit Linagliptin als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Metformin eine Reduzierung der HbA<sub>1c</sub>-Werte um 0,6 bis 0,9 Prozent erzielt, bei einem geringen Risiko für Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme.

In einer hypothesengetriebenen Studie untersuchten Prof. Baptist Gallwitz, Universitätsklinikum Tübingen, und seine Arbeitsgruppe jetzt die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu dem häufig angewendeten Sulfonylharnstoff Glimepirid (Amaryl® und Generika) als Second-line-Option bei Typ-2-Diabetikern mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter einer Metforminmonotherapie oder einem Metforminkombinationsregime.

### Methoden

Die randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallelgruppengeführte Nichtunterlegenheitsstudie wurde an 209 Standorten der Primär- und Sekundärversorgung in 16 Ländern durchgeführt. Im Rahmen der Studie erhielten Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Werten zwischen 6,5 und 10,0 Prozent über einen Zeitraum von 2 Jahren zusätzlich zu Metformin entweder 1-mal täglich oral Linagliptin (5 mg) oder Glimepirid (1–4 mg). Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der HbA<sub>1c</sub>-Werte ab Baseline bis Woche 104 definiert. Die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte waren das Auftreten von Hypoglykämien und die Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 104. Zu den Sicherheitsendpunkten gehörten unerwünschte Ereignisse. Zusätzlich wurde prospektiv die kardiovaskuläre Sicherheit untersucht. In die Analyse wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Behandlungsdosis erhalten hatten.

### Ergebnisse

Von zunächst 1552 randomisierten Teilnehmern erhielten 776 Patienten Linagliptin, und 775 wurden mit Glimepirid behandelt. Von diesen insgesamt 1551 Patienten vollendeten 1191 Teilnehmer (77%) die Studie. Die Hauptgründe für einen Abbruch der Behandlung waren unerwünschte Ereignisse oder eine unzureichende Wirkung. Die Abbruchraten beider Gruppen waren vergleichbar. Die meisten Patienten (91% von 1551) nahmen zusätzlich auch andere Medikamente ein, am häufigsten waren das Antihypertensiva, Lipidsenker oder Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®). In die Analyse bezüglich des primären Endpunkts wurden 764 Patienten aus der Linagliptin- und 755 Teilnehmer aus der Glimepiridgruppe eingeschlossen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert in beiden Gruppen bei 7,69 Prozent. Die Reduzierung der HbA<sub>1c</sub>-Werte betrug unter Linagliptin 0,16 und unter Glimepirid 0,36 Prozent, woraus sich eine Behandlungsdifferenz von 0,20 Prozent ergibt. Das zuvor definierte Nichtunterlegenheitskriterium einer Maximaldifferenz von 0,35 Prozent wurde somit erfüllt. Die Veränderungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte waren

## Merksätze

- ❖ Die Zugabe von Glimepirid zu Metformin ist mit einer besseren glykämischen Kontrolle, jedoch mit Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden.
- ❖ Mit Metformin/Linagliptin wird eine vergleichbare glykämische Kontrolle bei geringerer Hypoglykämie und Gewichtsabnahme erreicht.
- ❖ Linagliptin ist mit weniger kardiovaskulären Ereignissen verbunden als Glimepirid.

unter Linagliptin und Glimperid in Subgruppenanalysen zu BMI-Werten und ethnischen Ursprung konsistent mit denen in der Gesamtstudie.

Von der gesamten analysierten Studienpopulation, die Linagliptin ( $n = 764$ ) beziehungsweise Glimperid ( $n = 755$ ) erhalten hatten, erreichten bis Woche 104 30 respektive 35 Prozent der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von weniger als 7 Prozent. Ähnliche Resultate – allerdings in höherer Grössenordnung – wurden bei den Teilnehmern beobachtet, welche die Studie vollendeten (Linagliptin:  $n = 233$ ; Glimperid:  $n = 271$ ). Hier erreichten 75 Prozent der Patienten unter Linagliptin und 76 Prozent der Patienten unter Glimperid einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 Prozent. HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 6,5 Prozent wurden in der gesamten analysierten Studienpopulation bei 12 Prozent der Linagliptin-Gruppe und bei 16 Prozent der Glimperid-Gruppe beobachtet. Eine Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts von 0,5 Prozent oder mehr erreichten 26 Prozent der Patienten unter Linagliptin und 34 Prozent der Teilnehmer unter Glimperid. Bei der Behandlung mit Linagliptin kam es im Vergleich zu Glimperid signifikant weniger häufig zu Hypoglykämien (7 vs. 36%,  $p < 0,0001$ ) und auch weniger häufig zu schweren Hypoglykämien ( $< 1$  vs. 2%). Die Gesamtinzidenz an Hypoglykämien war unter Linagliptin 4,8-mal niedriger als unter Glimperid. Der Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 Prozent erreichten und Hypoglykämien erlitten, war unter Linagliptin 4-mal geringer als bei der Behandlung mit Glimperid (4 vs. 20%).

Während des 2-jährigen Untersuchungszeitraums war die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse unter Linagliptin niedriger als bei der Behandlung mit Glimperid. Auch der Anteil anti-diabetikabezogener Ereignisse war unter Linagliptin niedriger, was vor allem auf die erhöhte Inzidenz an Hypoglykämien unter Glimperid zurückzuführen war. In beiden Gruppen handelte es sich meist um leicht bis moderat ausgeprägte unerwünschte Ereignisse.

Zu Beginn der Studie hatten die Teilnehmer beider Gruppen ein vergleichbares Ausgangsgewicht. Im Studienverlauf verringerte sich dann das Körpergewicht unter Linagliptin (-1,4 kg),

während es sich unter Glimperid erhöhte (+1,3 kg). Die Gewichtsdiﬀerenz zwischen beiden Therapieoptionen betrug 2,7 kg und erreichte statistische Relevanz ( $p < 0,0001$ ).

Zudem war Linagliptin mit signifikant weniger kardiovaskulären Ereignissen verbunden als Glimperid (2 vs 3%). Dieses Ergebnis konnte vor allem auf die signifikant geringere Anzahl nicht tödlicher Schlaganfälle unter Linagliptin im Vergleich zu Glimperid zurückgeführt werden (RR 0,27; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,08–0,97;  $p = 0,0315$ ).

### Diskussion

In dieser Langzeitstudie war der DPP-4-Inhibitor Linagliptin bei Typ-2-Diabetikern mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin dem Sulfonylharnstoff Glimperid bezüglich der Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts nicht unterlegen und zugleich mit einem Gewichtsverlust und mit signifikant weniger Hypoglykämien verbunden. Da Sulfonylharnstoffe die Insulinsekretion unabhängig von der Blutglukosekonzentration verbessern, besteht bei diesen Medikamenten grundsätzlich die Gefahr einer hyperinsulinämischen Hypoglykämie. Die blutzuckersenkenden Wirkungen der DPP-4-Inhibitoren stehen dagegen weitgehend in Verbindung mit einer erhöhten Blutglukose und lassen wieder nach, sobald sich der Blutzucker normalisiert, sodass bei dieser Substanzklasse ein geringes inhärentes Hypoglykämierisiko besteht.

Ausserdem traten unter Linagliptin im Vergleich zu Glimperid signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf, was die Autoren als bemerkenswertes Ergebnis erachten. Die Wahrscheinlichkeit, dass dies auf Zufall beruht, kann zwar nicht ausgeschlossen werden, da die Studie nicht speziell zur Untersuchung kardiovaskulärer Ergebnisse konzipiert wurde. Die potenziellen kardiovaskulären Effekte der Glipatine könnten jedoch im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der DPP-4-Hemmung stehen oder aus den erhöhten endogenen GLP-1-Konzentrationen resultieren. Beide Mechanismen sind möglicherweise für die konsistent beobachteten Risk-Ratios (RR) unter 1 in älteren gepoolten kardiovaskulären Analysen zu DPP-4-Inhibitoren verantwortlich. Eine andere kon-

trovers diskutierte Erklärungsmöglichkeit wäre eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos im Zusammenhang mit Sulfonylharnstoffen. Um zweifelsfrei zu klären, ob Linagliptin das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Glimperid reduziert, wird derzeit eine gross angelegte Studie (CAROLINA NCT01243424) durchgeführt, die speziell zur vergleichenden Evaluierung der Auswirkungen beider Substanzen im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte konzipiert wurde. In einer weiteren Studie werden andere DPP-4-Hemmer mit der Standardversorgung und mit Plazebo bezüglich kardiovaskulärer Outcomes verglichen. ❖

### Petra Stölting

Quelle: Baptist Gallwitz et al.: 2-year efficacy and safety of Linagliptin compared with glimperid in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475–483.

Interessenkonflikte: Einer der acht Autoren ist Beiratsmitglied verschiedener Pharmaunternehmen, und ein weiterer hat Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Die anderen sechs Autoren sind Angestellte beim Linagliptinhersteller Boehringer Ingelheim.