

# Typ-2-Diabetes: DPP-4-Hemmer oder Sulfonylharnstoffe als «Add-on» zu Metformin?

Eine Studie an 70 340 Patienten mit Typ-2-Diabetes hat gezeigt, dass die Verträglichkeit von DPP-4-Inhibitoren als «Add-on»-Therapie zu Metformin besser ist als die von Sulfonylharnstoffen.

Annals of Internal Medicine

Aktuelle Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase (DPP)-4 eine gute Regulierung des Blutzuckerspiegels gewährleisten. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass DPP-4-Inhibitoren das Risiko für eine Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetikern erhöhen. Die Anzahl grosser Studien, welche die kardiovaskulären Einflüsse von DPP-4-Hemmern mit denen von Sulfonylharnstoffen als «Add-on»-Therapie zu Metformin vergleichen, ist jedoch gering.

## Studiendesign und -ziel

Ziel der prospektiven «Matched-pair»-Kohortenstudie war, die klinischen Folgen von

DPP-4-Hemmern mit denen von Sulfonylharnstoffen als «Add-on»-Therapie zu Metformin zu vergleichen. Grundlage war die nationale Forschungsdatenbank für das Gesundheitswesen von Taiwan. In der Studie wurden Daten von 70 340 Patienten ausgewertet, welche zwischen März 2009 und Juni 2012 zusätzlich zu Metformin einen DPP-4-Hemmer beziehungsweise ein Sulfonylharnstoffderivat verordnet bekommen hatten. Von den mit DPP-4-Inhibitoren behandelten Patienten wurden 10 089 mit Sulfonylharnstoffderivaten therapierte Patienten gematched. Die Patienten waren mindestens 20 Jahre alt und litten unter einem Typ-2-Diabetes.

Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Sekundäre Endpunkte umfassten die Gesamtmortalität, Spitalaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie.

## Ergebnisse

Die Gabe von DPP-4-Inhibitoren ging mit einem geringeren Risiko für MACE (Hazard Ratio [HR]: 0,68, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,55–0,83), insbesondere Schlaganfall (HR: 0,64, 95%-KI: 0,51–0,81), einher. Auch die Gesamtmortalität war niedriger (HR: 0,63, 95%-KI: 0,55–0,72), ebenso das Auftreten von hypoglykämischen Zuständen (HR: 0,43, 95%-KI: 0,33–0,56). Jedoch waren die Unterschiede für das Risiko eines Myokardinfarkts sowie eines Spitalaufenthalts aufgrund von Herzinsuffizienz zwischen den «Add-on»-Therapien mit DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen statistisch nicht signifikant.

## Diskussion

Frühere Studien, welche den Einfluss von DPP-4-Hemmern und Sulfonylharnstoffen

auf MACE untersucht hatten, kamen zu keinen eindeutigen Ergebnissen. In zwei Metaanalysen (1, 2) verringerten DPP-4-Inhibitoren das Risiko unerwünschter kardialer Nebenwirkungen und für nicht tödlichen Myokardinfarkt im Vergleich zu Placebo und anderen oralen Antidiabetika. In einer Subanalyse waren DPP-4-Inhibitoren mit einer geringeren Rate kardiovaskulärer Zwischenfälle verbunden als Sulfonylharnstoffe (2). Eine retrospektive Analyse von Daten aus der U.K.-Clinical-Practice-Research-Datenbank verglich 33 983 mit Sulfonylharnstoffen behandelte mit 7864 mit DPP-4-Inhibitoren therapierte Patienten. Die Analyse ergab, dass das Risiko für Mortalität und MACE bei Therapie mit DPP-4-Inhibitoren plus Metformin geringer war als bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin. Die einzelnen Komponenten von MACE (wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und ischämischer Schlaganfall) wurden jedoch nicht untersucht. In einer anderen randomisierten Studie (3) wurde festgestellt, dass Linagliptin mit signifikant geringeren Nebenwirkungsraten verbunden war als Glimepirid bei Patienten, bei denen die Gabe von Metformin zu keiner ausreichenden Blutzuckerkontrolle geführt hatte. Während die SAVOR-TIMI-53-Studie (4) einen Zusammenhang zwischen Spitalaufenthalt aufgrund von Herzversagen und Saxagliptin nachwies, fand sich in anderen Studien kein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz bei Gabe von DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo (5, 6).

## Fazit

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass DPP-4-Inhibitoren als «Add-on»-Therapie zu Metformin zu empfehlen sind. Im Vergleich zu einer «Add-on»-Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist die Gefahr einer Hypoglykämie geringer. Auch die Gesamtmortalität sowie das Risiko für einen Schlaganfall sind niedriger. Die Unterschiede in den Häufigkeiten für einen Herzinfarkt und Spitalaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz sind statistisch nicht signifikant. ❖

Claudia Borchard-Tuch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Quelle: Ou SM et al.: Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2015; 163(9): 663–672.

Literatur unter [www.arsmedici.ch](http://www.arsmedici.ch)

## MERKSÄTZE

- ❖ DPP-4-Inhibitoren gewährleisten eine gute Regulierung des Blutzuckerspiegels.
- ❖ Eine prospektive «Matched-pair»-Kohortenstudie mit 10 089 Paaren prüfte die Verträglichkeit von DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen als «Add-on»-Therapie zu Typ-2-Diabetes.
- ❖ DPP-4-Inhibitoren waren mit einem niedrigeren Risiko für einen Schlaganfall assoziiert als Sulfonylharnstoffe. Auch die Gefahr einer Hypoglykämie sowie die Gesamtmortalität waren geringer.
- ❖ Statistisch nicht signifikant waren die Unterschiede hinsichtlich des Risikos für einen Herzinfarkt oder eine Herzinsuffizienz.
- ❖ Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass DPP-4-Inhibitoren als «Add-on»-Therapie zu Metformin zu empfehlen sind.

### Literatur:

1. Patil HR et al.: Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012; 110(6): 826–833.
2. Engel SS et al.: Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 3.
3. Gallwitz B et al.: 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380 (9840): 475–483.
4. Scirica BM et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317–1326.
5. White WB et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327–1335.
6. Bhatt DL et al.: Do dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure? *JACC Heart Fail* 2014; 2 (6): 583–585.