

# DPP-4-Hemmer versus Sulfonylharnstoffe

Nutzen und Risiken im Vergleich

**In einer Metanalyse konnten mit DPP-4-Inhibitoren fast die gleichen glykämischen Ziele erreicht werden wie mit Sulfonylharnstoffen. Zudem wirkten sich DPP-4-Inhibitoren günstiger auf das Körpergewicht aus und waren mit weniger Hypoglykämien verbunden.**

## International Journal of Clinical Practice

Die Pathogenese von Diabetes Typ 2 ist durch einen progressiven Verlust der Betazellenanzahl und der Betazellfunktion charakterisiert. Gleichzeitig produzieren die Alphazellen in der Bauchspeicheldrüse eine höhere Menge Glukagon, was wiederum die Glukoseproduktion in der Leber anregt.

Zu den gängigen oralen Medikamenten zur Behandlung des Diabetes Typ 2 gehören Sulfonylharnstoffe. Diese Substanzen fördern die körpereigene Insulinsekretion durch die Betazellen. Des Weiteren stehen oral applizierbare Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-I) zur Verfügung, die in Abhängigkeit von der Blutglukose über die Aktivität des «glucagon-like peptide 1» (GLP-1) die Insulinsekretion der Betazellen stimulieren und die Glukagonsekretion der Alphazellen vermindern.

Durch den progredienten Betazellverlust und die gestörte Interaktion zwischen Beta- und Alphazellen wird die blutzuckersenkende Wirksamkeit beider Substanzklassen beeinträchtigt.

In den Richtlinien der American Diabetes Association (ADA) empfehlen Experten einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von weniger als 7 Prozent. Allerdings erreicht nicht einmal die Hälfte der Diabetes-Typ-2-Patienten eine angemessene glykämische Kontrolle. Dies ist zum einen auf die Progression des Diabetes und zum anderen auf unzureichend wirksame orale Antidiabetika zurückzuführen.

Da Sulfonylharnstoffe und DPP-4-I aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen für bestimmte Patientengruppen von besonderem Nutzen sein können, ist ein Vergleich beider Substanzklassen erforderlich.

In einer Metaanalyse verglichen chinesische Wissenschaftler die Wirksamkeit und Sicherheit von DPP-4-I und Sulfonylharnstoffen bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Als primären Endpunkt definierten die Forscher die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Gewichtszunahme, Veränderungen der postprandialen Plasmaglukosewerte, der Insulinresistenz und der Nüchternplasmaglukosewerte sowie unerwünschte Ereignisse und die Inzidenz von Hypoglykämien.

### Glykämische Wirksamkeit

Die Forscher schlossen in ihre Metaanalyse 14 Studien ein, in denen 5480 Patienten randomisiert DPP-4-I und 5214 Teilnehmer randomisiert Sulfonylharnstoffe erhalten hatten (*Kasten*). Die Teilnehmer wiesen zu Studienbeginn durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Werte zwischen 7,3 und 8,5 Prozent auf und litten im Durchschnitt seit 5,4 bis 7,3 Jahren unter Diabetes Typ 2. Die Beobachtungsdauer der ausgewerteten Studien variierte von 12 Wochen bis zu 2 Jahren. DPP-4-I und Sulfonylharnstoffe wurden mit oder ohne Metformin

(Glucophage® und Generika) gegeben. Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen waren DPP-4-I mit einer geringeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts verbunden. Die gewichtete mittlere Differenz (weighted mean difference, WMD) betrug 0,8 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,03–0,14; p = 0,001). Zudem waren DPP-4-I mit einer geringeren Reduzierung der Nüchternplasmaglukosewerte assoziiert als Sulfonylharnstoffe (WMD: 0,268 mmol/l; 95%-KI: 0,151–0,385; p < 0,0001).

Im Rahmen einer Untergruppenanalyse wurden die Studien in jeweils eine Gruppe mit einer Beobachtungsdauer von weniger als einem Jahr, einer Studiendauer von einem halben bis zu einem Jahr und einer Beobachtungszeit von mehr als einem Jahr unterteilt. In der Untergruppenanalyse zeigte sich dann, dass die Unterschiede der HbA<sub>1c</sub>-Werte mit zunehmender Behandlungsdauer geringer wurden. In Gruppe 1 betrug die HbA<sub>1c</sub>-Differenz 0,50 (95%-KI: 0,15–0,84), in Gruppe 2 lag sie bei 0,05 (–0,05 bis 0,15), und in Gruppe 3 betrug die HbA<sub>1c</sub>-Differenz 0,09 (0,03–0,15). Ein ähnlicher Trend ergab sich beim Vergleich der Nüchternplasmaglukosewerte.

Im Hinblick auf die Senkung postprandialer Plasmaglukosewerte beobachteten die Forscher keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auf die Insulinresistenz wirkten sich DPP-4-I günstiger aus als Sulfonylharnstoffe (WMD: –0,673; 95%-KI: –1,248 bis –0,097; p = 0,022).

### Hypoglykämie und Körpergewicht

DPP-4-I waren mit einem signifikant geringeren Hypoglykämierisiko verbunden als die Sulfonylharnstoffe (relatives Risiko [RR]: 0,24; 95%-KI: 0,21–0,27; p < 0,001). Zudem verloren die Patienten unter DPP-4-I im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen 1,945 kg Gewicht (95%-KI: –2,237 bis –1,653; p < 0,0001).

### Unerwünschte Ereignisse

Unter DPP-4-I war das Risiko für alle unerwünschten Ereignisse signifikant geringer als unter Sulfonylharnstoffen (RR: 0,935; 95%-KI: 0,914–0,956; p = 0,000). Im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen waren DPP-4-I mit geringeren Risiken für Therapieabbrüche (RR: 0,775; 95%-KI: 0,656–0,934;

## MERKSÄTZE

- ❖ Sulfonylharnstoffe fördern die körpereigene Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas.
- ❖ DPP-4-I erhöhen in Abhängigkeit von der Blutglukose die Insulinsekretion der Betazellen und vermindern die Glukagonsekretion der Alphazellen.
- ❖ DPP-4-I sind besonders geeignet für Personen mit ausgeprägter Neigung zu Hypoglykämien.
- ❖ DPP-4-I eignen sich besonders für Personen, die auf ihr Körpergewicht achten müssen.

Kasten:

### Studienmedikamente

#### DPP-4-Inhibitoren

- ❖ Linagliptin (Trajenta®)
- ❖ Saxagliptin (Onglyza®, Kombiglyze®, Duoglyze®)
- ❖ Sitagliptin (Januvia®, Janumet®, Xelevia®, Velmetia®)
- ❖ Vildagliptin (Galvus®, Galvumet®)

#### Sulfonylharnstoffe

- ❖ Glimepirid (Amaryl® und Generika)
- ❖ Glibenclamid (Daonil® und Generika)
- ❖ Gliclazid (Diamicron® und Generika)
- ❖ Glipizid (in der Schweiz nicht mehr im Handel)

$p = 0,003$ ), Asthenie (RR: 0,426; 95%-KI: 0,334–0,542;  $p = 0,000$ ), und Schwindel (RR: 0,520; 95%-KI: 0,432–0,626;  $p = 0,000$ ) verbunden. Die Inzidenz von Übelkeit, Nasopharyngitis, Diarrhö, Hypertonie, Kopfschmerzen, Bronchitis, Husten, Infektionen der

oberen Atemwege und schweren unerwünschten Ereignissen war unter DPP-4-I und Sulfonylharnstoffen vergleichbar. Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen waren DPP-4-I mit einem signifikant höheren Risiko für Arthralgien verbunden (RR: 1,273; 95%-KI: 1,032–1,572;  $p = 0,024$ ).

#### Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass mit DPP-4-I fast die gleichen glykämischen Ziele erreicht werden können wie mit Sulfonylharnstoffen. Zudem nahm die Differenz der HbA<sub>1c</sub>-Werte mit der Behandlungsdauer ab. Der geringfügige Unterschied der HbA<sub>1c</sub>-Werte könnte nach Ansicht der Autoren unter anderem mit der geringen Wirksamkeit der DPP-4-I bezüglich der Nüchternplasmaglukose zusammenhängen.

Da DPP-4-I im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen mit einem geringen Hypoglykämierisiko verbunden sind, sind sie nach Ansicht der Autoren besonders geeignet für Patienten mit ausgeprägter Neigung zur Hypoglykämien. Des Weiteren eignen sich DPP-4-I besonders für

Personen, bei denen das Körpergewicht im Rahmen der Therapieentscheidung eine Schlüsselrolle spielt. Dazu gehören vor allem übergewichtige Diabetes-Typ-2-Patienten.

Insgesamt kommen die Forscher zu dem Schluss, dass die Sicherheit und die Wirksamkeit beider Substanzklassen als annähernd gleichwertig betrachtet werden können. Die gezielte Applikation von DPP-4-I und Sulfonylharnstoffen entspricht aktuellen Leitlinien, in denen eine individualisierte Behandlung befürwortet wird. ❖

#### Petra Stölting

Quelle: Zhou JB et al.: The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: accumulated evidence from randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2016; 70(2): 132–141.

Interessenkonflikte: Die Studienautoren Zhou JB et al. erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.