

# DEGAM-Praxisempfehlung Einsatz von DPP4-Hemmern („Gliptinen“) in der Behandlung des Diabetes mellitus



Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen mit Hilfe von Metformin das individuelle HbA1c-Ziel nicht zu erreichen ist

Insulin dazu

**Vorteil:** Studien mit Klinischen Endpunkten

**Nachteil:** Hypoglykämien, Gewichtszunahme

Glibenclamid dazu

**Vorteil:** orale Gabe

**Nachteil:** Hinweise auf steigende Mortalität

DPP4-Hemmer dazu

**Vorteil:** keine Hypoglykämien

**Nachteil:** Hinweise auf Pankreatitis/Carcinom

ZITAT: Position von DEGAM und AkdÄ in der NVL Therapie Typ-2-Diabetes

Soll die Hausärztin/der Hausarzt jetzt einen DPP4-Hemmer verordnen?

## Aktuelle Studienlage für DPP4-Hemmer

- Senkung des HbA1c maximal ähnlich stark wie mit Sulfonylharnstoffen zusätzlich zu Metformin (Größenordnung ca. 0,5%-Punkte HbA1c-Senkung in der Kombinationstherapie)
- Keine langfristigen Studien, kaum Endpunkt-Studien
- In Studien bis Sept 2013 außer Blutzuckersenkung nur unerwünschte Wirkungen bei Einsatz zusätzlich zu bestehender Therapie, aber kein kardiovaskulärer Nutzen nachgewiesen (siehe Rückseite)

## Zusammenfassende Empfehlung:

- DPP4-Hemmer (Gliptine) sollen nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- DPP4-Hemmer (Gliptine) nur in Frage, wenn Metformin nicht ausreicht und Insulin von den Patienten abgelehnt oder wegen Hypoglykämie-Gefahr nicht verwendet werden kann.
- DPP4-Hemmer sollen nur nach Aufklärung der Patienten über das Risiko von Pankreatitis und/oder Tumoren und die insgesamt sehr unsichere Datenlage verordnet werden.

### **EXAMINE – Alogliptin\* nach akutem koronarem Syndrom** (NEJM 2013;369:1327-35)

- HbA1c-Senkung um 0,36% \*aktuell noch im Zulassungsprozess, noch nicht im Handel
- 5380 Pat., Studiendauer 18 Monate, Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse/kardiovaskulärer Tod
- Endpunkt unter Alogliptin 11,3%, unter Placebo 11,8% (nicht signifikant)

**=> Unter Alogliptin keine Senkung von kardiovaskulären Ereignissen und Sterblichkeit.**

### **SAVOR-TIMI 53 – Saxagliptin bei Patienten mit hohem koronarem Risiko** (NEJM 2013;369:1317-26)

- HbA1c-Senkung um 0,3% nach dem ersten und um 0,2% nach dem 2. Jahr
- 16492 Pat., Studie 2,1 Jahre, Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse/kardiovaskulärer Tod
- Endpunkt unter Saxagliptin 7,3%, unter Placebo 7,2%
- Häufiger stationär wegen Herzinsuffizienz (3,5 vs. 2,8%, p 0,0007), 0,4% mehr schwere Hypoglykämien (p 0,047), tendenziell höhere Mortalität (+0,7%) und Pankreatitis-Rate (+0,1%) unter Saxagliptin

**=> Saxagliptin schadet. Ein Nutzen wurde nicht nachgewiesen.**

**Sitagliptin** – der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigte einen geringen Zusatznutzen für Männer, bei denen eine normnahe Senkung der Blutglukose angestrebt wird.

#### **DEGAM-Kritik daran:**

- Bislang kein Nutzenbeleg für eine normnahe Senkung der Blutglukose (siehe IQWiG-Report), in der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes auch nicht mehr empfohlen
- Vergleichstherapie: Glipizid (keine Endpunktstudien, in Deutschland nicht auf dem Markt) bzw. Glimperid (keine Endpunktstudien) – diese Studien waren nicht verblindet.
- Die im Vergleich zum in Deutschland nicht zugelassenen Glipizid niedrigere Mortalität (1 vs. 8 Fälle entspr. 0,3 vs 2,2%) wurde von den Studienautoren selbst nicht in Zusammenhang mit der Diabetes-Therapie gebracht, sondern auf Krebs, Sepsis, Suizid - bzw. auf Hypoglykämien durch zu starke Blutglukose-Senkung mit Sulfonylharnstoff zurückgeführt

**=> ein Nutzen von Sitagliptin konnte bislang nicht nachgewiesen werden.**

\*Diab Obes Metab 2011;13:160, Diab Care 2012;36:1067 und Diab Obes Metab 2007;9:194

### **Dringende Signale für ein relevantes Nebenwirkungsrisiko in der Literatur:**

- nach den Daten der europäischen Zulassungs-Behörde EMA erhöhen Gliptine das Risiko von Infektionen, Hautreaktionen und von gastrointestinalen Störwirkungen deutlich
- In einer populationsbasierten Kohorte\* verdoppelte eine Inkretin-basierte Therapie das Risiko für eine Pankreatitis.  
\*JAMA Intern Med 2013;173:534
- Pankreasgewebe von Lebendorgan-Spendern war im Vergleich zu Organen von Kontroll-Patienten um 40% angeschwollen und wies signifikant häufiger Zell-Dysplasien auf\*.

\*Diabetes 2013;62:2595

**=> der Einsatz von DPP4-Hemmern erhöht wahrscheinlich die vom Ausmaß derzeit nicht einschätzbaren Risiken für Pankreatitis und Pankreas-Karzinome.**

Autor: Günther Egidi. Keine Interessenkonflikte. Gültigkeit bis 3/2016, verlängert bis 12/2017 auf Empfehlung des Autors

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: Ständige Leitlinien-Kommission der DEGAM