

## Typ-2-Diabetes: Frühzeitige Kombinationstherapie aus Metformin + Sitagliptin verbessert HbA<sub>1c</sub>-Zielwert

In der CompoSIT-M-Studie (Comparison of sitagliptin vs. placebo during metformin up-titration) wurde gezeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes von einer frühzeitigen Einleitung der Behandlung mit Sitagliptin (z.B. Xelvia<sup>®</sup>) bei gleichzeitiger Erhöhung der Metformindosis bis zur maximal tolerierten Dosis (max. 2000 mg täglich) profitieren (1). Beobachtungen über einen Zeitraum von 20 Wochen zeigten, dass dieser frühzeitig kombinierte Therapieansatz die Erreichung des HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes von < 7% – im Vergleich zur Dosisescalation von Metformin ohne den Zusatz des DPP-4-Hemmers Sitagliptin – signifikant verbesserte (1). Die gleichzeitige Gabe von Sitagliptin hatte keine klinischen Auswirkungen auf die Verträglichkeit, d.h., es kam zu keiner signifikanten Zunahme unerwünschter Ereignisse wie Hypoglykämien oder einer Erhöhung des Körpergewichts (1).

### Klinische Trägheit bei Metformin-Monotherapie

Metformin, bei den meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes die Erstlinientherapie gegen erhöhte Blutzuckerwerte, wird für gewöhnlich in einer geringen Dosis eingeleitet und der HbA<sub>1c</sub>-Wert nach ca. 3 Monaten kontrolliert (2, 3). Bei Patienten, die auf diese Weise nicht ihr HbA<sub>1c</sub>-Ziel erreichen, kann auf die maximal tolerierte Dosis von Metformin (auf bis zu 2.000-3.000 mg pro Tag) erhöht werden (2). Jedoch ist die klinische Trägheit, d.h. eine Verspätung der benötigten Behandlungsintensivierung, ein verbreitetes Problem bei Patienten unter einer Metformin-Monotherapie (4). Zu diesem Thema wurde ein systematisches Review publiziert, wobei die zeitlich verspätete Behandlungsintensivierung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ihr HbA<sub>1c</sub>-Ziel mit einer Metformin-Monotherapie nicht erreicht haben, im Durchschnitt über ein Jahr (Range 0,3 bis > 7,2 Jahre) betrug (5). Eine weitere Möglichkeit für Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit einer submaximalen Metformin-Dosis ihren HbA<sub>1c</sub>-Zielwert nicht erreichen, wäre die zusätzliche Gabe eines weiteren Antidiabetikums, wie dem Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP-4-Hemmer) Sitagliptin (z.B. Xelvia<sup>®</sup> oder in Fixkombination mit Metformin Velmetia<sup>®</sup>) (1).

### Kombinationstherapie wirksamer

Diese beiden unterschiedlichen Ansätze – Monotherapie und eine Kombination aus 2 blutzuckersenkenden Wirkstoffen – wurden in der multinationalen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten CompoSIT-M-Studie untersucht. Diese Untersuchung prüfte die glykämische Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Maximierung der Metformin-Dosis mit und ohne gleichzeitiger initialen Gabe von Sitagliptin (bei 458 Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes, im Durchschnitt HbA<sub>1c</sub> von 8,7% und einer Krankheitsdauer von 6,3 Jahren), die bei einer submaximalen Metformin-Dosis (1.000 mg pro Tag) ihr HbA<sub>1c</sub>-Ziel nicht erreicht hatten (1).

Nach 20 Wochen betrugen die mittlere Änderung (least squares: LS) vom HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert -1,10% in der Sitagliptin-Gruppe (Placebo -0,69%). Der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert war signifikant und betrug -0,41% (p < 0,001) (1). Die frühzeitige Therapie mit Sitagliptin bei gleichzeitiger Dosissteigerung von Metformin resultierte in einer signifikant höheren HbA<sub>1c</sub>-Zielwerterreichung (< 7,0%) von 28,8% vs. 16,6% in der Gruppe mit der alleinigen Erhöhung von Metformin auf eine maximal tolerierte Tagesdosis von 2.000 mg. In der Subgruppe mit einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert > 8,5% erreichten in der Sitagliptin-Gruppe durch das frühzeitig angewandte Therapieregime signifikant mehr Patienten den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von < 7% als in der Vergleichsgruppe (15,6% vs. 5,7%; p=0,026).

Die Inzidenz von Hypoglykämien war in dieser Untersuchung bei beiden Gruppen gering (2,6% in der Sitagliptin-Gruppe vs. 0,9% in der Vergleichsgruppe; 95%-KI -0,8/4,8), schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet (1). Die Ergebnisse haben gezeigt, dass Sitagliptin in Kombination mit einer Auf titration von Metformin eine signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erzielen kann (1). Es wurden darüber

hinaus keine nennenswerten Veränderungen zur Baseline – oder Unterschiede zwischen den Gruppen – in Bezug auf die Herzfrequenz, den Blutdruck oder die Gewichtszunahme beobachtet (1). Ein möglicher zusätzlicher Nutzen der frühzeitigen kombinierten Therapie bestehend aus Sitagliptin und Metformin könnte darin bestehen, dass sie weniger mit „klinischer Trägheit“ assoziiert sein könnte, als der eher konservative Ansatz mit alleiniger Erhöhung der Metformindosis (1).

## Fazit

Diese Daten zeigen, dass die frühzeitige Therapie von Sitagliptin bei gleichzeitiger Dosismaximierung von Metformin eine wirksame und gut verträgliche Strategie zur Intensivierung der Behandlung für Patienten mit Typ-2-Diabetes sein kann, die mit einer submaximalen Dosis von Metformin nicht das HbA<sub>1c</sub>-Ziel erreichen (1). Die frühzeitige Therapie mit einem zweiten blutzuckersenkenden Wirkstoff wie Sitagliptin kann Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass eine ausreichende Blutzuckerkontrolle allein durch eine Erhöhung von Metformin bis zur maximal tolerierten Dosis erlangt wird, bei der Erreichung des HbA<sub>1c</sub>-Ziels unterstützen (1).

Quelle: Berlin Chemie

## Literatur:

(1) Frias JP et al.: Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin up-titration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT<sup>TM</sup> study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(5):1128-1135. DOI: 10.1111/dom.13626

(2) Fachinformation Siofor<sup>®</sup>, Stand 10/2018 vom 30. August 2019.

(3) DDG Praxisempfehlung: Landgraf R et al.; Therapie des Typ-2-Diabetes: *Diabetologie* 2018; 13 (Suppl 2): S144-S165.

(4) Pantalone KM et al: Intensification of diabetes therapy and time until A1C goal attainment among patients with newly diagnosed type 2 diabetes who fail metformin monotherapy within a large integrated health system. *Diabetes Care* 2016; 39 (9): 1527-1534. DOI: 10.2337/dc16-0227

(5) Khunti K et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 427-437. DOI: 10.1111/dom.13088