

# Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin



## DPP4-Hemmer („Gliptine“) in der Behandlung des Diabetes mellitus

AWMF-Registernr. 053/042

Klasse 1

Autor: Günther Egidi

Paten: T. Uebel, E. Baum, G. Rüter, S. Wilm, H.-H. Abholz, U. Popert,  
H. Blankenfeld

Autorisiert durch das DEGAM-Präsidium

Stand: 04/2014

Gültig bis: 03/2016

Für die Aktualisierung sind die Autoren und Paten verantwortlich.

Interessenkonflikte wurden mit dem AWMF-Formblatt eingeholt. Nach Bewertung durch ein Gremium der SLK wurden keine Interessenkonflikte festgestellt.

Schlüsselwörter: Gliptine, Diabetes mellitus, Behandlung, DPP4-Hemmer

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/Ca

ZITAT: Position von DEGAM und AkdÄ in der NVL Therapie Typ-2-Diabetes. Die Deutsche Gesellschaft für Diabetologie (DDG) sowie die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) vertreten dagegen in der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, dass bei Unverträglichkeit oder Versagen von Metformin als Monotherapie alle zugelassenen die Blutglukose senkenden Medikamente gleichrangig empfohlen werden.

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.
- Sie kommen 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 insgesamt sehr unsicherer 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 weder Anstieg noch Senkung von kardiovaskuläre 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 schadete in dieser Studie. 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

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: M. Scherer, A. Wollny

Stand 2013 © DEGAM [www.degam-leitlinien.de](http://www.degam-leitlinien.de)

**DEGAM Leitlinien**

Hilfen für eine gute Medizin

Weiterverbreitung unter  
Quellenangabe gestattet.

**DPP4-Hemmer („Gliptine“) in der Behandlung des Diabetes mellitus**

**AWMF-Registernr.: 053/042**

		<i>Günther Egidi</i>	<i>Erika Baum</i>	<i>Til Uebel</i>	<i>Stephan Wilm</i>
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Profil-Institut für Teilnahme an Experten-Workshop zu Patienten-relevanten Endpunkten in der Diabetologie	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Erarbeitung eines Vortrags-Moduls zu den umsatzstärksten Medikamenten von der AOK Bremen	nein	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Deutscher Hausärzteverband, DEGAM	DEGAM	nein	DEGAM-Präsidium, SLK-Mitglied
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Anhänger des Konzeptes der evidenzbasierten Medizin. Strikte Orientierung an Patienten-relevanten Endpunkten.	Hausärztin mit Budgetverantwortung	aktives Mitglied der AG Diabetes der DEGAM Mitgliedschaften bei der DGIM, der DDG, HÄVG	Aktiver Hausarzt
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Selbständig in eigener Praxis	Selbständig und Land Hessen (50%)	selbständig	Selbständig, Uni Düsseldorf

DPP4-Hemmer („Gliptine“) in der Behandlung des Diabetes mellitus					
AWMF-Registernr.: 053/042					
		<i>G. Rüter</i>	<i>H.-H. Abholz</i>	<i>U. Popert</i>	H. Blankenfeld
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Institut für hausärztliche Fortbildung	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Institut für hausärztliche Fortbildung	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Teilnahme an der ARRIVE-Studie (Wirksamkeit von ASS)	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DEGAM	DEGAM	DEGAM, SLK	DEGAM
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	Niedergelassener Hausarzt mit Budgetverantwortung	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Praxis für Allgemeinmedizin, Benningen	Uni Düsseldorf	selbständig	Selbständig