

## Wirksamkeit und Sicherheit einer Sitagliptin-Monotherapie im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

### Zielsetzung

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Sitagliptin- und einer Metformin-Monotherapie bei therapienaiven Typ-2-Diabetikern

### Studiendesign, Patienten und Methoden

■ Multinationale, aktiv kontrollierte Doppelblindstudie mit 1.050 Typ-2-Diabetikern, die im Zeitraum von  $\geq 16$  Wochen vor Eintritt in die Studie keine blutzuckersenkenden Therapien erhielten

■ Patientenmerkmale:

- Alter 18–78 Jahre
- HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerte: 6,5–9,0 % (Mittelwert: 7,2 %;  $\approx 84$  % der Patienten  $< 8$  %)
- mittlere Nüchternglucosewerte im Plasma (FPG, Fasting Plasma Glucose): 142 mg/dl (7,9 mmol/l)
- mittlere Dauer des Typ-2-Diabetes: 2,4 Jahre

■ Nach einer 2-wöchigen Placebo-Run-in-Phase Randomisierung (1:1) zu einer 24-wöchigen Behandlung mit entweder

- 100 mg Sitagliptin einmal täglich (N = 528) oder
- Metformin 1.000 mg zweimal täglich (N = 522; 5-wöchige Titrationsphase mit Steigerung der Dosis von 500 auf 2.000 mg täglich bzw. die maximal tolerierte Tagesdosis  $\geq 1.000$  mg; 88 % der Patienten der Per-Protokoll-Population (PP) nahmen in Woche 24 die Höchstdosis ein, die mittlere Dosis lag bei ca. 1.900 mg täglich)

■ Im Laufe der Studie wurden immer strengere Blutzuckerkriterien angewandt und Patienten mit unzureichendem Ansprechen aus der Studie genommen:

- Randomisierungszeitpunkt bis Woche 6: FPG  $> 270$  mg/dl (15 mmol/l)
- Woche 6 bis Woche 12: FPG  $> 240$  mg/dl (13,3 mmol/l)
- Woche 12 bis Woche 24: FPG  $> 210$  mg/dl (11,7 mmol/l)

■ Im Rahmen der primären Wirksamkeitsanalyse wurde anhand der PP-Population (Sitagliptin n = 455; Metformin n = 439) geprüft, ob Sitagliptin auf der Basis der HbA<sub>1c</sub>-Veränderungen zwischen Ausgangszeitpunkt und Woche 24 gegenüber Metformin nicht unterlegen sei (Kriterium für die Nichtunterlegenheit: Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls [KI] für den Gruppenunterschied in Bezug auf diesen Endpunkt  $< 0,40$  %).

### Ergebnisse

#### Wirksamkeit

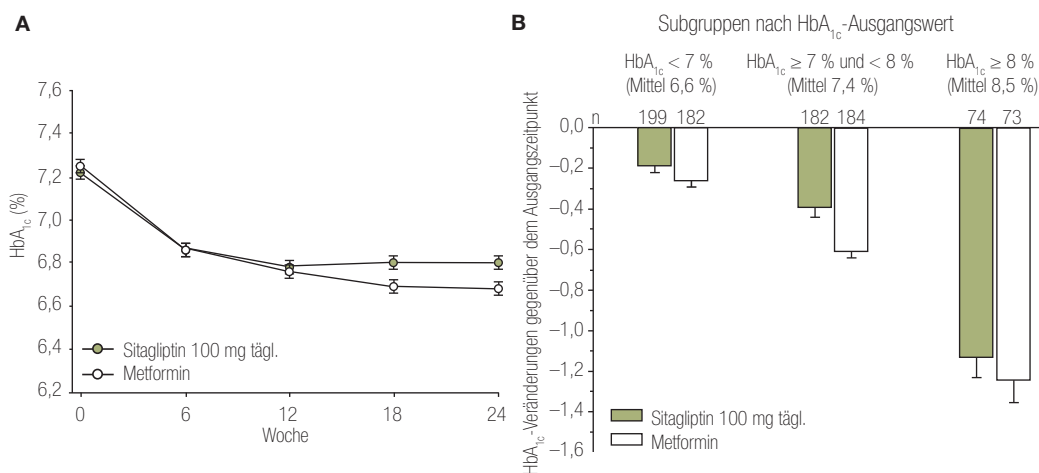
■ In der Metformin-Gruppe war die Anzahl der Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, höher (n = 75; hauptsächlich aufgrund unerwünschter Ereignisse und der Widerrufung der Einverständniserklärung). In der Sitagliptin-Gruppe beendeten 61 Patienten die Studie vorzeitig; die Anzahl der Abbrüche aufgrund unzureichender Wirksamkeit war höher als in der Metformin-Gruppe (10 vs. 1).

■ In der PP-Population wurden die HbA<sub>1c</sub>-Werte von dem mittleren Ausgangswert von 7,2 % unter Sitagliptin um  $-0,43$  % und unter Metformin um  $-0,57$  % abgesenkt (geschätzter Gruppenunterschied in Kleinstquadratmittelwerten [KQM]: 0,14 % [95 % KI: 0,06, 0,21]).

■ Bestätigende Analyse anhand des Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienme-



© 2010  
Elsevier Professional Education,  
München



**Abbildung** (A) Entwicklung der HbA<sub>1c</sub>-Werte im Zeitverlauf (Mittelwerte ± SF) in der PP-Population. (B) HbA<sub>1c</sub>-Veränderungen gegenüber dem Ausgangszeitpunkt (KQM-Veränderungen ± SF) in Woche 24 nach Subgruppen entsprechend der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerte.

dikaments verabreicht bekommen hatten und von denen Untersuchungswerte vom Ausgangszeitpunkt und von einer weiteren Untersuchung vorlagen):

die HbA<sub>1c</sub>-Werte hatten sich in Woche 24 von einem mittleren Ausgangswert von 7,25 % in beiden Gruppen um -0,38 % (95 % KI: -0,43, -0,32) in der Sitagliptin-Gruppe (n = 512) und um -0,55 % (-0,61, -0,50) in der Metformin-Gruppe (n = 498) gesenkt (KQM-Veränderungen); der geschätzte Unterschied in KQM für Sitagliptin vs. Metformin lag bei 0,18 %, wodurch die Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin erneut bestätigt wurde.

- Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch den HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert beeinflusst: bei Patienten mit Werten ≥ 8 % wurden höhere Senkungen verzeichnet (Sitagliptin: -1,13 % [n = 74]; Metformin: -1,24 % [n = 73]).
- Patienten, die in Woche 24 das HbA<sub>1c</sub>-Ziel von < 7 % erreicht hatten: Metformin (76 %), Sitagliptin (69 %) [Gruppenunterschied {95 % KI} -7,1 % {-12,9, -1,2}].
- Der Unterschied in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 24 das HbA<sub>1c</sub>-Ziel von < 6,5 % erreicht hatten, war im Gruppenvergleich nicht statistisch signifikant (Metformin 39 %, Sitagliptin 34 %; Unterschied [95 % KI] -5,6 % [-11,8, 0,8]).

- Veränderung der FPG-Werte (KQM) nach Woche 24 gegenüber den Ausgangswerten: -11,5 mg/dl (-0,6 mmol/l) in der Sitagliptin-Gruppe; -19,4 mg/dl (-1,1 mmol/l) in der Metformin-Gruppe
- In Woche 24 wurden in beiden Gruppen Senkungen des Nüchterninsulins und des Nüchternproinsulins sowie Verbesserungen des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses beobachtet.
- Beide Therapien hatten in Woche 24 zu ähnlichen Verbesserungen gegenüber dem Ausgangszeitpunkt in Bezug auf den HOMA-β- und den HOMA-IR-Index geführt.

### Sicherheit

- Beide Therapien wurden im Allgemeinen gut vertragen.
- 37,5 % der Patienten in der Sitagliptin-Gruppe (n = 198) und 41,2 % der Patienten in der Metformin-Gruppe (n = 215) zeigten eines oder mehrere unerwünschte Ereignisse (UEs).
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs: Sitagliptin 1,7 %, Metformin 3,6 %
- Die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen war in der Sitagliptin-Gruppe erheblich geringer (11,6 %) als in der Metformin-Gruppe (20,7 %) [Unterschied {95 % KI} -9,1 % {-13,6, -4,7}], vorwiegend deshalb, weil unter Sitagliptin Fälle von Diar-

rhoe (3,6 vs. 10,9%;  $p < 0,001$ ) und Übelkeit (1,1 vs. 3,1%;  $p = 0,032$ ) signifikant seltener auftraten. Im Gruppenunterschied war die Inzidenz von Bauchschmerzen [2,1 vs. 3,8%;  $p = 0,103$ ] und Erbrechen [0,4 vs. 1,3%,  $p = 0,106$ ] statistisch nicht signifikant.

- Die Inzidenz von Hypoglykämien, welche im Allgemeinen als mild eingestuft wurden, lag unter Sitagliptin bei 1,7% und unter Metformin bei 3,3% ( $p = 0,116$  für den Gruppenunterschied).
- Das Körpergewicht wurde in beiden Gruppen verringert (KQM-Veränderungen [95% KI]:  $-0,6$  kg [ $-0,9, -0,4$ ] unter Sitagliptin und  $-1,9$  kg [ $-2,2, -1,7$ ] unter Metformin;  $p < 0,001$  für Sitagliptin vs. Metformin).

### Schlussfolgerungen

- In dieser 24-wöchigen Monotherapie-Studie erwies sich Sitagliptin in Bezug auf die  $HbA_{1c}$ -Reduktion bei therapie-naiven Typ-

2-Diabetikern, die als repräsentativ für eine Population von Diabetikern im Frühstadium mit leichter bis mittlerer Hyperglykämie gelten können, gegenüber Metformin als nicht unterlegen.

- Beide Therapien wurden zwar im Allgemeinen gut vertragen, doch waren unter Sitagliptin eine niedrigere Inzidenz von gastrointestinalen Störungen und ein geringerer Gewichtsverlust zu verzeichnen.

### Zusammenfassung basierend auf dem Originalartikel:

#### Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes

P. Aschner, H.L. Katzeff, H. Guo, S. Sunga, D. Williams-Herman, K.D. Kaufman, B.J. Goldstein für die Sitagliptin Study 049 Group  
*Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010;12 (3):252–261.