

Trendwende in der Diabetologie

Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky^a, Dr. med. Robert Thomann^b

^a Stoffwechselzentrum Olten, Kantonsspital Olten; ^b Bürgerspital Solothurn, Solothurn

Lange Zeit fehlte es an Studien, die eine Wirksamkeit der Blutzuckerbehandlung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität nachweisen konnten. Das änderte sich 2015 mit der EMPA-REG-OUTCOME-Studie, aus der dieses Jahr weitere Daten publiziert wurden.

Einleitung

Auch wenn der Diabetes mellitus Typ 2 als einer der wesentlichen Risikofaktoren für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gilt, ist es in den vergangenen Jahren schwierig gewesen nachzuweisen, dass eine Therapie des Blutzuckers günstige Effekte auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen oder gar eine Reduktion der Mortalität bewirkt [1, 2]. Seit Veröffentlichung der «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) im Jahre 1998, bei der durch eine intensivere Diabetestherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin eine signifikante Reduktion von mikrovaskulären Ereignissen erzielt werden konnte, ein eindeutiger Nachweis einer Reduktion von makrovaskulären Ereignissen während der initialen Studiendauer nicht gelang und erst in der Nachbeobachtung nach 20 Jahren erreicht wurde [3, 4], konnte die Sinnhaftigkeit einer antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus weder für orale noch injizierbare Antidiabetika inklusive Insulin nachgewiesen werden [5, 6]. Ferner verlief auch eine Untersuchung zum Einfluss der Effektivität einer Lebensstilintervention mit Gewichtsreduktion und vermehrter Bewegung auf die kardiovaskuläre Mortalität in der «LOOK AHEAD»-Studie neutral und zeigte keinen Vorteil [7].

Die Ursachen für den Ausgang der meisten Untersuchungen sind mannigfaltig. Einen wesentlichen Punkt stellt zum einen die zunehmende Behandlungsqualität der mit dem Diabetes mellitus auftretenden Komorbiditäten wie zum Beispiel der arteriellen Hypertonie und der Dyslipidämie dar. Während in der UKPDS die Patienten noch im Schnitt ein LDL-Cholesterin von 3,5 mmol/l hatten, wiesen die Patienten in der TECOS-Studie mit Januvia®, die ein neutrales Ergebnis auf kardiovaskuläre Endpunkte erbrachte, nur noch ein durchschnittliches LDL von 2,4 mmol/l auf. Zum anderem lag der Grund aber auch im Studiendesign begründet, das oftmals nur angelegt war, um einen negativen Effekt für die Patienten auszuschliessen und nicht eine Über-

legenheit der angewandten Therapie nachzuweisen. So war die gewählte Studiendauer mit im Schnitt zwei Jahren Beobachtungszeit sicher oftmals zu kurz, um Auswirkungen auf die Arteriosklerose erwarten zu können. Im Lichte der hier vorgestellten Studien ist aber auch zu diskutieren, ob der pathophysiologische Wirkmechanismus des eingesetzten Arzneimittels zum Ausgang beigetragen hat und ob es heute nicht effektivere Ansätze zur Therapie des Typ-2-Diabetes gibt.

Studie mit SGLT-2-Inhibitor scheint den Bann zu brechen

Seit September 2015 scheint, mit der Veröffentlichung der EMPA-REG-OUTCOME-Studie, der Bann der negativen Diabetes-Studien ein Stück weit gebrochen zu sein [8]. Bereits im *Schlaglicht Diabetologie* in der letztjährigen Ausgabe dieser Zeitschrift wurde die Studie ausführlich diskutiert. Daher werden hier nur noch einmal die wichtigsten Ergebnisse kurz dargestellt. Analysiert wurde der Einsatz des hochselektiven SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin (Jardiance®) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Medikamente dieser Substanzgruppe hemmen die Glukosereabsorption im Primärharn und führen so schon frühzeitig zur Glukoseausscheidung mit dem Urin und damit zu einer Reduktion der Glukosespiegel im Blut.

Diese kardiovaskuläre Sicherheitsstudie untersuchte über eine mittlere Beobachtungszeit von 3,1 Jahren den Effekt von Empagliflozin, 10 und 25 mg (Publikumspreis für 10 mg: 2,17 CHF/Tag), im Hinblick auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten, die sonst eine handelsübliche Diabetestherapie bekommen hatten und von denen bereits 48% eine Insulintherapie verwendeten. In der Studie verhinderte der Einsatz von Empagliflozin mehr als ein Drittel der kardiovaskulären Todesfälle und reduzierte deren Häufigkeit von 5,9% bei den mit Placebo behandelten Patienten auf 3,7% in der Therapiegruppe ($p < 0,001$). Die



Gottfried Rudofsky

«number needed to treat» (NNT) zur Vermeidung eines Todesfalls jeglicher Ursache während der Behandlungsdauer betrug 41. Ferner wurde die Hospitalisationsrate aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz von 4,1 auf 2,7% um 35% gesenkt ($p = 0,002$) [8]. Für uns in der Schweiz tätigen Ärzte, die nur 10 mg als Therapieoption zur Verfügung haben, ist beruhigend, dass sich in der Wirksamkeit kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen zeigte. Anzumerken ist, dass die meisten signifikanten Ergebnisse allerdings nur für die Kombination beider Wirkstärken angegeben war.

Dieses Jahr sind nun noch die renalen Daten aus der EMPA-REG-OUTCOME-Studie veröffentlicht worden [9]. Zu Beginn der Markteinführung der SGLT-2-Inhibitoren wurde gemutmasst, ob die vermehrte Glukose im Harn nicht vielleicht sogar die Niere schädigen könne. Die Ergebnisse der Studie legen nun nahe, dass die Therapie mit Empagliflozin sich nicht nur günstig auf das kardiovaskuläre Risiko, sondern auch auf die Nieren auswirkt. Durch eine aktive Behandlung konnte das Neuaufreten beziehungsweise die Verschlechterung einer vorbestehenden Nephropathie gegenüber Placebo um 39% von 18,8% unter Placebo auf 12,7% unter Empagliflozin reduziert werden. Der Effekt kam vor allem durch eine Reduktion der neu aufgetretenen Albuminurie als renalem Endpunkt (16,2 vs. 11,2%), aber auch durch eine Reduktion harter Endpunkte zustande wie einer Verdopplung des Serumkreatinins, die um 44% von 2,6 auf 1,5% ($p < 0,001$) gesenkt werden konnte, sowie der Beginn einer Nierenersatztherapie, der um 55% verringert werden konnte (Placebo 0,6 % vs. Empagliflozin 0,3%; $p = 0,04$). Die Nierenfunktion, gemessen als eGFR, blieb erstaunlicherweise in der mit Empagliflozin behandelten Gruppe nach Beendigung der Medikationsphase gegenüber den Baselinewerten stabil, während sie unter Placebo entsprechend des natürlichen Verlaufs über die Studiendauer um $-4,7$ ml/min/1,73 m² abnahm [9].

GLP-1-Analoga ziehen mit

Nach den überzeugenden ersten Daten zu der Substanzgruppe der SGLT-2-Hemmer sind nun mit dem LEADER®-Trial Daten zum Liraglutid (Victoza®) aus der Gruppe der GLP-1-Analoga veröffentlicht worden. Medikamente dieser Substanzgruppe wirken über einen dreifachen Mechanismus blutzuckersenkend: (1) durch eine Glukose-abhängige Stimulation der Betazelle, die nur bei erhöhten Blutzuckerwerten erfolgt, (2) durch eine verzögerte Magenentleerung und damit ein längeres Sättigungsgefühl und (3) durch eine direkte zentrale Wirkung auf die Appetit- und Belohnungszentren des Hirns (insbesondere die Insula und Amygdala).

In der Sicherheits- und Endpunktstudie zu Liraglutid wurden 9340 Patienten mit Typ-2-Diabetes für im Schnitt 3,8 Jahre entweder mit Liraglutid oder Placebo zusätzlich zur Standardbehandlung therapiert. Das Studiendesign war doppelblind und randomisiert. Die eingeschlossenen Patienten waren mindestens 50 Jahre alt und hatten einen HbA_{1c} von 7% oder höher. Als Begleittherapie waren jegliche Kombinationen von oralen Antidiabetika, Basal- sowie Mischinsulinen oder aber auch eine rein diätetische Einstellung erlaubt. Ferner mussten die Patienten eine etablierte koronare Herzkrankheit (KHK), eine chronische Niereninsuffizienz oder ein Mindestalter von 60 Jahren mit weiteren KHK-Risikofaktoren aufweisen. Ziel war es, die Dosis von Liraglutid möglichst auszureizen, sodass im Endeffekt im Schnitt eine Tagesdosis von 1,78 mg Liraglutid (Publikumspreis: 7,45 CHF/Tag) verabreicht wurde. Der primäre Endpunkt war das erste Auftreten eines von drei kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall). Die Patientenverteilung auf beide Behandlungsarme zeigte ein ausgeglichenes Bild mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren, 64% männlichen Teilnehmern mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 13 Jahren, einem mittleren HbA_{1c} von 8,7% und einem BMI von 32,5 kg/m². Von den Studienteilnehmern hatten 73% eine manifeste KHK. Unter dem Einsatz von Liraglutid konnten der primäre Endpunkt um 13% von 14,9 auf 13,0% ($p = 0,01$) und der kardiovaskuläre Tod um 22% von 6,0 auf 4,7% ($p = 0,007$) signifikant verringert werden. Die NNT für einen Tod jeglicher Ursache betrug in dieser Studie 98. Auch in dieser Studie wurde auf renale Endpunkte geachtet. Renale Ereignisse konnten um 22% reduziert werden. Genauere Informationen hierzu sind bislang noch nicht publiziert worden [10].

Aus dem Kreis der GLP-1-Analoga wurden im Herbst kardiovaskuläre Daten zu Semaglutid aus der SUSTAIN-6-Studie veröffentlicht [11]. Semaglutid ist ein einmal wöchentlich zu applizierendes GLP-1-Analogon, das sich derzeit in der Zulassung befindet und wohl Anfang 2018 in der Schweiz auf den Markt kommen wird. In dieser Studie wurden knapp 3300 Patienten, von denen 72,2% zu Studieneinschluss bereits eine KHK aufwiesen, im Mittel 2,1 Jahre beobachtet und auf Semaglutid oder Placebo doppelblind randomisiert. Auch in dieser Studie konnte der primäre Endpunkt bei den mit Semaglutid behandelten Patienten um 26% von 8,9 auf 6,6% reduziert werden ($p = 0,02$). Dieses Ergebnis wurde vor allem durch eine massive Reduktion des Infarkt- (-26%) und Schlaganfallrisikos (-39%) hervorgerufen, während die Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle nur unwesentlich und klinisch nicht relevant von

2,8 auf 2,7% verringert werden konnte ($p = 0,92$). Allerdings wurde auch hier eine verringertes Auftreten einer neuen Nephropathie oder eine Verschlechterung einer vorbestehenden Nephropathie beobachtet (Plazebo 6,1% vs. Semaglutid 3,8%; $p = 0,005$). Vor allem die Makroalbuminurie scheint hierbei deutlich reduziert zu werden.

Bedeutung für den Praxisalltag?

Inwieweit die in den Studien erhobenen Daten auf andere Vertreter der Substanzgruppe übertragbar sind, bleibt abzuwarten und eine Diskussion würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Auch ein Vergleich der Studien untereinander sollte unterbleiben, da die Populationen und Studiendesigns zwar ähnlich, aber im Endeffekt dann eben doch nicht gleich gewesen sind.

Welche Bedeutung haben diese Studienergebnisse nun für den Praxisalltag? Im Grunde genommen stellen alle drei Studien einen Durchbruch für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Da in den vorgestellten Studien ausschliesslich Hochrisikopatienten mit bereits etablierter KHK oder hohem kardiovaskulärem Risikoprofil eingeschlossen waren, können die Ergebnisse auf dieses Patientenkollektiv in der Praxis angewandt werden. Interessanterweise waren es in allen drei Studien gerade Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die besonders von diesen Substanzen profitiert haben. In diesem Hochrisikokollektiv sollten diese Substanzgruppen wohl direkt nach Metformin Einzug in unsere Therapiealgorithmen halten [12]. Die Entscheidung, welche der beiden verfügbaren Substanzen nun zur Anwendung kommt, sollte sich am Nebenwirkungsprofil, der individuellen Verträglichkeit, den vorliegenden Komorbiditäten und eventuell am Preis der Substanzen orientieren. Für Patienten, die ein weniger ausgeprägtes Risikofaktorenprofil aufweisen, ist hingegen eine Übertragung der Daten schwierig und lässt bestenfalls eine höhere NNT erwarten, um ein entsprechendes Ereignis zu vermei-

den. Ob die Ergebnisse aber in diesem Kollektiv reproduzierbar sind, muss erst noch gezeigt werden.

Zudem drängt sich die Frage auf, ob eine Kombination der beiden Substanzklassen SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Analoga einen synergistischen und additiven Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. Diese Daten jedoch fehlen und eine Kombinationstherapie dieser Art ist aktuell nicht innerhalb der Limitationen der jeweiligen Substanz.

Disclosure statement

G. R. hat von allen Herstellern der im Text erwähnten Arzneimittel entweder Honorare für Vorträge und/oder Advisory Boards erhalten. R. T. hat von NovoNordisk Honorare für Vorträge erhalten.

Literatur

- 1 Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720–32.
- 2 ACCORD. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364:818–28.
- 3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:837–53.
- 4 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–89.
- 5 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
- 6 ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
- 7 Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145–54.
- 8 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
- 9 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–34.
- 10 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
- 11 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(11):1843–4.
- 12 Lehmann R, Bianda T, Brändle M, Czock A, Egli M, Philippe J, Stettler C, Thalmann S, Wenig T. Empfehlungen der SGED/SSED: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Version 17.10.2016

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Gottfried Rudofsky
Leitender Arzt Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
Kantonsspital Olten
Stoffwechszentrum Olten
Fährweg 6
CH-4600 Olten
gottfried.rudofsky[at]
spital.so.ch