

Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update April / 2020

Die Österreichische Diabetesgesellschaft hat sich aufgrund der neuen klinischen Daten aus dem Jahr 2019 entschlossen, ein Online-Update 2020 zum Kapitel „Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ der Praxisleitlinien 2019 (1) herauszugeben. Es wird hier nur auf relevante Daten, vor allem aus kardiovaskulären Endpunktstudien, seit der Publikation der Leitlinien 2019 eingegangen.

Die „Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)“ Studie, untersuchte den GLP-1 Rezeptoragonisten Dulaglutid.(2) Diese Studie rekrutierte PatientInnen über ein breites kardiovaskuläre Risikospektrum, beginnend mit Menschen mit Typ 2 Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren bis hin zu Personen mit Typ 2 Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. (*Details zu den Einschlusskriterien siehe Annex 1*)

Interessant ist auch das Faktum, dass in der REWIND Studie mit 9,5% (<81 mmol/mol) zwar eine obere HbA1c Einschlussgrenze gesetzt wurde, jedoch keine untere. Das mediane HbA1c der Gesamtstudienpopulation lag bei Studienbeginn bei 7,2% (IQR 6,6 – 8,1%).

In der im Median 5,4 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit konnte der primäre Endpunkt, nämlich der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) mittels Dulaglutid um relative 12 % reduziert werden (HR 0,88, 95%-Konfidenzintervall 0,79 – 0,99). Es zeigte sich kein Unterschied in der Effektgröße zwischen jenen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung und jenen ohne. Die Reduktion in der Gesamtmortalität erreichte keine statistische Signifikanz (HR 0,90 (0,80–1,01)). Die Reduktion des primären Endpunktes war unabhängig vom Ausgangs-HbA1c in der Studie.

Die PIONEER-6 Studie zeigte die kardiovaskuläre Sicherheit von oralem Semaglutid bezüglich des primären Endpunktes von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) in einem kardiovaskulärem Hochrisikokollektiv (85% hatten eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Nierenerkrankung). Eine statistisch signifikante Reduktion des 3-Punkt MACE wurde aber verfehlt (HR 0,79 (0,57–1,11)). (3)

Im Vergleich zur Version aus dem Jahr 2019 empfehlen wir aufgrund der neuen Studiendaten in Anlehnung an den EASD/ADA Konsensus (4) neben der etablierten kardiovaskulären Erkrankung auch das hohe Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

(Alter \geq 55 Jahre und eines der folgenden Kriterien

- **linksventrikuläre Hypertrophie**
- **>50% Stenose der Koronarien, Carotiden oder Beinarterien**
- **eGFR <60 ml/min/1,73 m²**
- **Albuminurie**

als Indikation für eine Therapie für GLP1- Rezeptoragonisten oder SGLT-2 Hemmer mit nachgewiesenem kardiovaskulären Benefit (siehe Tabelle 1) anzusehen. Diese Therapie sollte rasch in Ergänzung zu einer Metformintherapie begonnen werden.

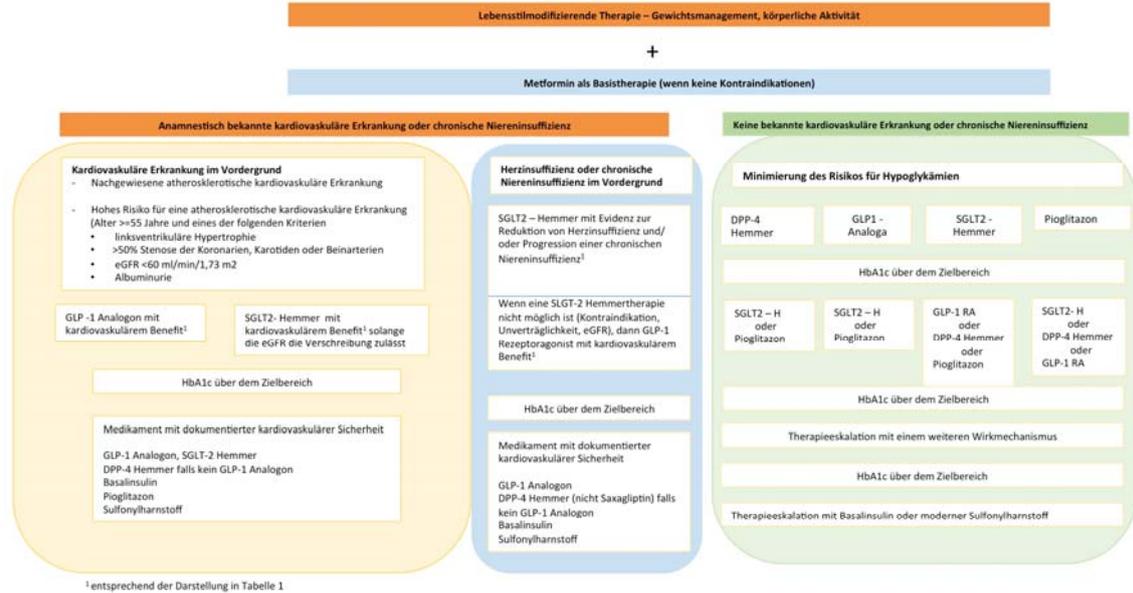
Sowohl Empagliflozin, Canagliflozin als auch Dapagliflozin haben in den jeweiligen Endpunktstudien deutliche Reduktionen im sekundären Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz gezeigt. In der rezent publizierten DAPA-HF Studie wurden Personen mit vorbestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction eingeschlossen (ejection fraction < 40% und Symptome entsprechend New York Heart Association (NYHA) Klasse II – IV und erhöhte N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – Spiegel).(5) Ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 2 war kein verpflichtendes Einschlusskriterium. In der Dapagliflozin-therapierten Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion im primären Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz – dies war entweder eine Hospitalisierung oder dringliche Visite mit intravenösen Herzinsuffizienztherapie – oder kardiovaskulärer Tod) (HR 0,74 (0,65 – 0,85)). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus Typ 2 vorbestehend war, oder nicht.

Diese Daten ergänzen und verstärken die Empfehlung, dass bei vorbestehender Herzinsuffizienz ein SGLT2 – Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 1) als Zweitlinientherapie eingesetzt werden sollte.

Die “Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE)” Studie war die erste renale Studie eines SGLT-2 Hemmers, der den primären, kombinierten Endpunkt von Dialysepflichtigkeit, eGFR <15 ml/min/1,73 m², Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder kardiovaskulärer Tod untersuchte.(6) Es wurden Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Niereninsuffizienz auf maximal tolerierter Dosis eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers mit einer Harn Albumin/Kreatinin-Ratio von 300-5000 mg/g und einer eGFR von 30- <90 ml/min/1,73 m² untersucht. Canagliflozin reduzierte im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt um 30 % (HR 0,70 (0,59 – 0,82)).

Diese Daten unterstützen die Empfehlung, dass bei chronischer Niereninsuffizienz, SGLT-2 Hemmer mit Evidenz für Reduktion der Progression der chronischen Niereninsuffizienz als Zweitlinientherapie eingesetzt werden sollen. (siehe Tabelle 1)

Zu beachten ist, dass die aktuelle Fachinformationen keine Verwendung eines SGLT-2 Hemmers unter einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m² vorsehen.



Bei Neudiagnose sollte bei einem HbA1c > 9,0% (75 mmol/mol) eine Kombinationstherapie begonnen werden
 Transfer in ein Krankenhaus bzw. zu einem Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation

Adaptiert nach (1)

Abbildung 1: Lebensstilmodifizierte Therapie – Gewichtsmanagement, körperliche Aktivität

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)	Prim. Endpunkt	sekundärer Endpunkt *						
		MACE	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Mykard-Infarkt	Insult	HbA1c, wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte
SAVOR TIMI, Saxagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↑	=
EXAMINE, Alogliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
TECOS, Sitagliptin	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
CARMELINA, Linagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
ELIXA, Lixisenatid	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	n.b.
EXCSEL, Exenatid	= (3-MACE)	=	↓	=	=	=	=	n.b.
LEADER, Liraglutid	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	=	↓
SUSTAIN-6, Semaglutid s.c.	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
REWIND, Dulaglutide	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
PIONEER-6, Semaglutide oral	= (3-MACE)	=	↓	↓	=	=	=	n.b.
EMPA-REG-OUTCOME, Empagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓	↓
CANVAS, Canagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	=	↓	↓
DECLARE, Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod und HH)	=	=	=	=	=	↓	↓
DAPA-HF ^a , Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod, HH, dringende Herzinsuff. Visite)	n.b.	↓	↓	n.b.	n.b.	↓	=
UKPDS, Metformin Studie; Follow Up	↓ (komb. Endpunkt) ^b	n.b.	↓	=	↓	=	=	=
PROACTIVE, Pioglitazon	= (komb. Endpunkt) ^b	↓	=	=	↓	↓	↑	=
ORIGIN, Glargin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

^a hypothesengenerierend; ^b DAPA-HF rekrutierte Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfkraft (HFrEF), ca.42% der Studienteilnehmer hatten einen bekannten Diabetes mellitus
^c jüdische Diabetes-bezogene klinische Endpunkte, Diabetes-bezogener Tod, Gesamt mortalität; ^d Kombiniertes Endpunkt aus Gesamt mortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt, (einschließlich stummer Infarkte), nicht-tödlichem Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, endovaskuläre oder chirurgische Intervention der Koronarien oder Beinarterien, Amputation über dem Knöchel
 n.b. nicht berichtet

Tabelle 1: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien

Annex 1:

Detaillierte Einschlusskriterien REWIND Trial (1):

- Alter 60 Jahre und älter und zumindest 2 der folgenden Risikofaktoren: Rauchen, Dyslipidämie, arterieller Hypertonus, oder abdominelle Adipositas), Personen mit Typ 2 Diabetes und hohem Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung
- 55 Jahre und älter und zusätzlich myokardiale Ischämie, >50% Stenose in den Koronarien, Karotiden oder Gefäßen der unteren Extremität, linksventrikuläre Hypertrophie, eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder Albuminurie).
- Alter über 50 Jahren und älter und eine vaskuläre Erkrankung wie vorhergehender Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Revaskularisationen, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder Bildung einer myokardialen Ischämie)

Autorenliste (in alphabetischer Reihenfolge):

Heidemarie Abrahamian, Helmut Brath, Johanna Brix, Martin Clodi, Heinz Drexel, Peter Fasching, Bernhard Föger, Claudia Francesconi, Elke Fröhlich-Reiterer, Jürgen Harreiter, Sabine E. Hofer, Friedrich Hoppichler, Joakim Huber, Susanne Kaser, Alexandra Kautzky-Willer, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik, Anton Luger, Julia K. Mader, Bernhard Paulweber, Thomas Pieber, Rudolf Prager, Birgit Rami-Merhar, Michael Resl, Michaela Riedl, Michael Roden, Christoph H. Saely, Christian Schelkshorn, Guntram Schernthaner, Harald Sourij, Lars Stechemesser, Harald Stingl, Hermann Toplak, Thomas C. Wascher, Raimund Weitgasser, Yvonne Winhofer-Stöckl, Sandra Zlamal-Fortunat

Referenzen:

1. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, Fasching P, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):27-38.
2. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30.
3. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-51.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-93.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.

