

# Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 –

## Update Jänner 2021

Die Österreichische Diabetesgesellschaft hat sich aufgrund der neuen klinischen Daten aus dem Jahr 2019 und 2020 entschlossen, ein Online-Update 2021 zum Kapitel „Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ der Praxisleitlinien 2019 herauszugeben [1]. 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 neben der etablierten kardiovaskulären Erkrankung auch das hohe Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung als Indikation für eine Therapie mit 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 [4].

(Alter  $\geq$  55 Jahre und eines der folgenden Kriterien):

- linksventrikuläre Hypertrophie
- $>50\%$  Stenose der Koronarien, Carotiden oder Beinarterien
- eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (nicht diabetische Nierenerkrankung mit Albuminurie)
- Albuminurie

Im Rahmen der VERTIS CV Studie wurden kardiovaskuläre Effekte von Ertugliflozin bei 8246 Patienten mit Typ-2-Diabetes und atherosklerotischer kardiovaskulärer Vorerkrankung untersucht. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3,5 Jahren konnte im primären Endpunkt (3-Punkt-Mace) die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Placebo signifikant dokumentiert werden (HR 0,97; 05% CI: 0,85 – 1,11  $p < 0,001$ ). Der fehlende Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Placebo, insbesondere im kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist doch recht überraschend da man basierend auf den Daten der anderen SGLT-2 Hemmer eigentlich von einem Klasseneffekt ausgegangen wäre [5].

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 Auswurffraktion eingeschlossen (ejection fraction  $< 40\%$  und Symptome entsprechend New York Heart Association (NYHA) Klasse II – IV und erhöhten N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – Spiegel) [6]. 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.

Mittlerweile liegen neben der DAPA-HF – Studie auch die Resultate der EMPEROR-Studie, welche mit Empagliflozin durchgeführt wurde vor [7]. Insgesamt wurden 3730 Patienten die an einer manifesten Herzinsuffizienz NYHA II-IV erkrankt waren und eine linksventrikulären Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$  hatten untersucht. Im Rahmen dieser, randomisiert kontrollierten Studie wurde Empagliflozin 10 mg mit Placebo zusätzlich zur etablierten, leitliniengerechten Therapie untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 16 Monaten, die Prävalenz des Diabetes mellitus lag bei 49,8%. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte der primäre Endpunkt (Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) durch die Gabe von Empagliflozin signifikant gesenkt werden (HR 0,75; 95% CI: 0,65-0,86;  $p < 0.001$ ). Entgegen den Resultaten von DAPA-HF konnte in der EMPEROR-Studie keine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes alleine

dokumentiert werden. Im direkten Vergleich lag die Ereignisrate für den primären Endpunkt in der EMPEROR-Studie höher als in DAPA-HF, was sich letztlich auch durch die Tatsache erklären lässt, dass die Patienten in der EMPEROR-Studie durchwegs fortgeschrittenere Stadien der Herzinsuffizienz aufwiesen.

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 m<sup>2</sup>, Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder kardiovaskulärer Tod untersuchte.(7) 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 m<sup>2</sup> untersucht. Canagliflozin reduzierte im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt um 30 % (HR 0,70 (0,59 – 0,82)) [8].

In der mittlerweile ebenfalls publizierten DAPA-CKD Studie wurden 4304 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR 25-75ml/min/1,73m<sup>2</sup> und einer Albumin – Kreatinin – Ratio von 200 – 5000 mg/g untersucht. Die Prävalenz des Diabetes lag bei 67,5%. Die Studie wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,4 Jahren aufgrund der positiven Effekte von Dapagliflozin gestoppt. Die Gabe von Dapagliflozin konnte den primären Endpunkt (Abnahme der eGFR um mindestens 50%, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund einer kardiovaskulären oder renalen Ursache signifikant reduzieren (HR 0,61; 95% CI: 0,51 – 0,72; p < 0.001). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die positiven Effekte von Dapagliflozin hinsichtlich der gewählten Endpunkte [9].

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 m<sup>2</sup> vorsehen.

## **Autorenliste**

### **Der Ausschuss Leitlinien der ÖDG**

## Referenzen

1. Clodi, M., et al., *[Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]*. Wien Klin Wochenschr, 2019. **131**(Suppl 1): p. 27-38.
2. Gerstein, H.C., et al., *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2019. **394**(10193): p. 121-130.
3. Husain, M., et al., *Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **381**(9): p. 841-851.
4. Buse, J.B., 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): p. 487-493.
5. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1425-1435.
6. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
7. Packer, M., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1413-1424.
8. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. N Engl J Med, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
9. Heerspink, H.J.L., et al., *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.