

Medikamentöse Therapie bei Typ-2-Diabetes

SGLT2-Hemmer sind auch langfristig effektiv

SGLT2-Hemmer haben die Therapieoptionen bei Typ-2-Diabetes in vielerlei Hinsicht bereichert. Eine aktuelle Metaanalyse fokussierte nun auf deren Langzeitnutzen und -risiken.

Journal of General Internal Medicine

Im Management von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) nimmt der Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i; SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2; in der Schweiz zugelassen: Canagliflozin [Invokana®], Dapagliflozin [Forxiga®], Empagliflozin [Jardiance®], Ertugliflozin [Steglatro®]) zu. Basierend auf den positiven Resultaten, die Vertreter dieser Substanzklasse in grossen plazebokontrollierten Studien mit kardiovaskulärem (CV) Schwerpunkt erzielen konnten, empfehlen die aktuellen Diabetesleitlinien ihren Einsatz zusätzlich zu Lebensstilmassnahmen und Metformin für DMT2-Patienten, bei denen entweder bereits gleichzeitig eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, eine Herzinsuffizienz (HI) oder eine chronische Nierenerkrankung beziehungsweise ein hohes Risiko für deren Entwicklung besteht. Systematische Reviews der bisher durchgeführten Studien hatten der SGLT2i-Therapie attestiert, möglicherweise die Sterblichkeit sowie das Auftreten von MACE (major adverse cardiovascular events), Schlaganfällen, renalen Ereignissen und Hospitalisierungen aufgrund von HI reduzieren zu können. Allerdings war die Aussagekraft dieser Studien limitiert, denn die Wirksamkeit der neuen Substanzen war mit Plazebo und nicht, wie es die klinische Praxis eher erfordert, mit derjenigen anderer antihyperglykämischer Medikamente verglichen worden. Zudem beschränkten sich die Reviews bis anhin überwiegend auf die grossen CV-Studien, schlossen auch Untersuchungen mit sehr kurzer Nachbeobachtungszeit (≤ 6 Monate) ein, was zu Unter- oder Überschätzung der Effekte führen kann, liessen mehrheitlich eine Aufzeichnung der mit SGLT2i assoziierten Nebenwirkungen vermessen oder erfassten sämtlich nicht die Langzeitrisiken und den Langzeitnutzen in ihrer gesamten Bandbreite.

Vor diesem Hintergrund hatte der Ende 2021 publizierte systematische Review mit Metaanalyse einer US-amerikanischen Arbeitsgruppe das Ziel, vor allem die längerfristigen (positiven wie negativen) Effekte der SGLT2i gegenüber Plazebo und anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen herauszuarbeiten. Von den im Zuge einer Literaturrecherche zunächst 39396 identifizierten einschlägigen Publikationen wurden schliesslich 50 Artikel, die 39 einzelne Studien mit insgesamt 112 128 DMT2-Patienten beschrieben hatten, für die Analyse ausgewählt. In 28 (mittlere Follow-up-Dauer: 76 Wochen) dieser Studien wurden SGLT2i mit Plazebo, in 12 (mittlere Follow-up-Dauer: 52 Wochen) mit einer anderen antihyperglykämischen Substanz (Metformin [1], Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer [DPP-4-I] [6], Sulfonylharnstoffe [5]) und in 1 Studie mit beidem verglichen.

CV-Risiko reduziert

Wie die Auswertung ergab, reduziert die Therapie mit SGLT2i, verglichen sowohl mit Plazebo als auch mit anderen antihyperglykämischen Substanzen, mehrere CV-Risikofaktoren wie HbA_{1c} (MD [mean difference]: $-0,55\%$ [95%-Konfidenzintervall [KI]: $-0,62$ bis $-0,49$] bzw. $-0,11\%$ [95%-KI: $-0,21$ bis $-0,01$]), Gewicht ($-2,02$ [$-2,22$ bis $-1,82$] kg bzw. $-3,85$ [$-4,51$ bis $-3,19$] kg) und systolischen Blutdruck ($-3,62$ [$-4,22$ bis $-3,01$] mmHg bzw. $-4,37$ [$-5,21$ bis $-3,53$] mmHg). Gegenüber Plazebo zeigten sich unter SGLT2i zudem die Risiken für das Auftreten von MACE (relatives Risiko [RR]: $0,89$ [$0,83-0,95$]), von Myokardinfarkten (RR: $0,90$ [$0,82-1,00$]) und von HI (RR: $0,70$ [$0,62-0,78$]), nicht jedoch von Schlaganfällen oder renalen Ereignissen reduziert. Im Vergleich zu anderen antihyperglykämischen Substanzen ergaben sich bei hier allerdings beschränkter Datenlage mit SGLT2i

hinsichtlich der genannten mikro- oder makrovaskulären Endpunkte dagegen keinerlei nennenswerte Unterschiede. Auch bezüglich eines günstigen Effekts auf die Sterblichkeit waren SGLT2i nur im Vergleich mit Plazebo (RR: $0,87$ [$0,80-0,94$]), nicht aber gegenüber anderen Antidiabetika im Vorteil.

Mehr Genitalpilzinfektionen

Bezüglich Nebenwirkungen war festzustellen, dass unter SGLT2i, verglichen sowohl mit Plazebo als auch mit anderen antihyperglykämischen Wirkstoffen, bei Frauen wie bei Männern ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von genitalen Infektionen mit Hefepilzen bestand. Im Vergleich mit Plazebo waren unter SGLT2i auch vermehrt diabetische Ketoazidosen, dagegen seltener schwere Hypoglykämien zu verzeichnen. Gegenüber anderen Antidiabetika indes zeigten sich unter SGLT2i die Risiken für sämtliche hypoglykämischen Ereignisse vermindert. Mit den Ergebnissen ihrer Metaanalyse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass SGLT2i CV-Risikofaktoren bei DMT2-Patienten dauerhaft wirkungsvoller reduzieren können als Plazebo und andere Antidiabetika. Hinsichtlich eines günstigen Effekts auf makrovaskuläre Komplikationen oder die Sterblichkeit sind die neuen Substanzen zumindest Plazebo ebenfalls überlegen; für eine abschliessende Bewertung des diesbezüglichen Abschneidens der SGLT2i im Vergleich mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten war die verfügbare Evidenz nicht hinreichend geeignet. **RABE ▲**

Alexander JT et al.: Longer-term Benefits and Risks of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2022;37(2):439-448.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren der referierten Metaanalyse gibt an, Beraterhonorare von Firmen der Pharmaindustrie erhalten zu haben oder hier Unternehmensanteile zu halten.