

Diabetes Typ 2

Antidiabetika-Klassen und Mortalität

SGTL-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten sind bei Diabetes Typ 2 mit einer geringeren Gesamtsterblichkeit und einer geringeren kardiovaskulären Mortalität verbunden als Placebo oder keine Behandlung, DPP-4-Inhibitoren jedoch nicht. Zu diesem Ergebnis kamen britische Forscher in einer Netzwerkmetaanalyse.

JAMA

In internationalen Richtlinien wird für Diabetes-Typ-2-Patienten, deren glykämische Ziele mit Metformin nicht erreicht werden können, eine Behandlung mit neueren Antidiabetika-Klassen empfohlen, wie den inkretinbasierten Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitoren und Glukagon-Like-Peptid-1-(GLP-1-) Agonisten oder aber den Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGTL-2-)Inhibitoren.

Bis anhin wurden noch keine direkten Vergleiche dieser Substanzklassen bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte durchgeführt. Deshalb evaluierten Sean Zheng vom Imperial College in London und seine Arbeitsgruppe mithilfe einer Netzwerkmetaanalyse die Wirksamkeit von SGLT-2-Hemmern, DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Antagonisten im Hinblick auf die Reduzierung der Sterblichkeit und kardiovaskulärer Endpunkte. Im Rahmen ihrer Untersuchung werteten die Forscher 236 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 17 6310 Teilnehmern aus, in denen die Medikamente untereinander, mit Placebo oder mit keiner Behandlung verglichen worden waren.

SGTL-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten senken Mortalität

SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten waren im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung (Kontrollgruppen) mit einer signifikant geringeren Gesamtsterblichkeit verbunden (Hazard Ratio [HR] 0,80; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,71–0,89 bzw. HR 0,88; 0,81–0,94). Zwischen SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Antagonisten zeigte sich im Hinblick auf die Mortalität kein signifikanter Unterschied (HR 0,91; 95%-KI: 0,79–1,04). DPP-4-Hemmer waren im Vergleich zu den Kontrollgruppen dagegen nicht mit einer verminderten Sterblichkeit assoziiert (HR 1,02; 95%-KI: 0,94–1,11).

Ähnliche Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Mortalität beobachtet. SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Antagonisten waren mit einer geringeren kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert als die Kontrollgruppen (HR: 0,79; 95%-KI: 0,69–0,91 bzw. HR: 0,85; 95%-KI: 0,77–0,94), wiederum ohne signifikanten Unterschied, wenn man SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Antagonisten bezüglich der kardiovaskulären Mortalität miteinander verglich (HR: 0,93; 95%-KI: 0,78–1,10). Unter DPP-4-Hemmern war auch die kardiovaskuläre Mortalität mit derjenigen der Kontrollgruppen vergleichbar (HR: 1,00; 95%-KI: 0,91–1,11).

SGTL-2-Hemmer senken Herzinsuffizienz- und Herzinfarktrate

Unter SGLT-2-Hemmern traten signifikant weniger Herzinsuffizienzereignisse auf als in den Kontrollgruppen (HR: 0,62; 95%-KI: 0,54–0,72), dies galt auch im Vergleich mit DPP-4-Hemmern (HR: 0,55; 95%-KI: 0,46–0,67) oder GLP-1-Antagonisten (HR: 0,67; 95%-KI: 0,57–0,80). GLP-1-Antagonisten und DPP-4-Hemmer unterschieden sich im Hinblick auf die Rate der Herzinsuffizienzereignisse nicht signifikant von den Kontrollgruppen.

SGTL-2-Inhibitoren waren mit weniger Herzinfarkten verbunden als Placebo oder keine Behandlung (HR: 0,86; 95%-KI: 0,77–0,97).

Nebenwirkungsrate unter GLP-1-Agonisten am höchsten

Unter GLP-1-Agonisten kam es häufiger zu Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, als unter SGLT2-Hemmern (HR: 1,80; 95%-KI: 1,44–2,25) und DPP-4-Inhibitoren (HR: 1,93; 95%-KI: 1,59 – 2,35).

Was bedeutet das für die Praxis?

SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten waren DPP-4-Inhibitoren sowohl hinsichtlich der kardiovaskulären als auch der Gesamtsterblichkeit überlegen. Die unterschiedliche Wirksamkeit der inkretinbasierten Medikamentenklassen könnte auf die Aktionsmechanismen der Substanzen zurückzuführen sein, vermuten die Studienautoren. DPP-4-Hemmer bewirken zwar einen Anstieg der GLP-1-Konzentration, die Erhöhung ist jedoch gering im Vergleich zur supraphysiologischen Supplementation mit GLP-1-Agonisten. Dieser Unterschied könnte auch die ausgeprägtere Reduzierung der HbA_{1c}-Werte, der Nüchtern glukose und des Körpergewichts erklären, die mit GLP-1-Hemmern im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren erzielt wird.

Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass SGLT-2-Hemmer möglicherweise gegenüber inkretinbasierten Antidiabetika bevorzugt werden sollten, da sie mit der ausgeprägtesten Senkung der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Mortalität verbunden sind. Allerdings sollten nach Ansicht der Wissenschaftler zur Ermittlung des bestmöglichen Behandlungsalgorithmus im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte noch weitere Vergleiche der drei Substanzklassen mit einer Metformin-Monotherapie oder mit Metformin-Kombinationstherapien vorgenommen werden. ▲

Petra Stölting

Quelle: Zheng SL et al.: Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319(15): 1580–1591.

Interessenlage: Einer der sieben Autoren der referierten Studie hat Gelder von mehreren Pharmaunternehmen erhalten.