

Wie sicher sind neue Antidiabetika?

Kardiovaskuläre Aspekte der Diabetestherapie

Moderne Antidiabetika müssen – nach den aktuellen Richtlinien der Zulassungsbehörden – auch hinsichtlich ihrer Wirkung aufs Herz sicher sein. Diese kardiovaskuläre Unbedenklichkeit ist spätestens in der Postmarketing-Phase und in sogenannten kardiovaskulären Endpunktstudien zu belegen. Die neueren Antidiabetika, die derzeit auf dem Markt sind, erfüllen diese Auflagen. Auch Daten aus der freien, regelhaften Anwendung, die man im Rahmen von Patientenregistern zur kardiovaskulären Sicherheitsbeurteilung heranzieht, zeigen: Die neuen Antidiabetika sind kardiovaskulär sicher.

Young Hee Lee-Barkey und Bernd Stratmann

Diabetestherapie haben ein etwa doppelt so hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Normalisierung des Stoffwechsels trägt hier zwar zur Risikoreduktion bei, lässt dieses zusätzliche Risiko aber nicht auf null sinken.

Die medizinischen Aufsichtsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines Agency) haben den Zulassungsprozess neuer Antidiabetika 2008 beziehungsweise 2012 modifiziert, sodass die Zulassung nur bei Nachweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit der Therapie erfolgen beziehungsweise aufrechterhalten werden kann. Dies hat zu einer Reihe von kardiovaskulären Endpunktstudien (cardiovascular outcome trials, CVOT) geführt, in denen kombinierte Endpunkte aus kardiovaskulärem Tod, nicht fatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall (MACE-[major adverse cardiovascular events]-3) evaluiert wurden. Weitere potenzielle gefäßgetriebene Endpunkte waren die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom beziehungsweise Revaskulari-

sierungsprozesse. Als nicht unterlegen gilt eine Substanz, die eine Hazard Ratio (HR) von 1,3 für das obere Konfidenzintervall nicht überschreitet, und als überlegen, wenn sie hier unter 1,0 liegt.

Im Zuge dieser Initiative wurden für die neueren Antidiabetika wie die Gliptine (Saxagliptin, Alogliptin, Sitagliptin), die SGLT2-(sodium-glucose cotransporter-)Inhibitoren (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin) und GLP-(glucagon-like peptide-)1-Analoga (Lixisenatid, Exenatid QW [once weekly], Liraglutid, Semaglutid, Albiglutid), aber auch für einzelne Insuline (Insulin degludec) erste CVOT-Ergebnisse publiziert. Sie sind Basis dieser Übersicht. Hinzu kommen für die Bewertung der vaskulären Sicherheit sogenannte Real-World-Daten, die im Wesentlichen auf Daten aus Gesundheitsregistern beruhen.

Kardiovaskuläre Endpunktstudien

In einer Reihe von prospektiven Studien wird derzeit die kardiovaskuläre Sicherheit neuer Antidiabetika im Vergleich zu Placebo untersucht. Die wichtigsten abgeschlossenen Studien sind in der *Tabelle* zu finden.

Für Exenatid QW wurde die kardiovaskuläre Sicherheit, nicht jedoch die Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezeigt. Für die weiteren QW-Präparate Albiglutid und Dulaglutid sind die grossen CVOT vor Kurzem beendet worden. Beide Substanzen konnten eine Überlegenheit bezüglich der Standardtherapie zeigen. Für das neu in Europa verfügbare Semaglutid zog man Daten aus dem Phase-III-Studienprogramm heran. Die täglich zu verabreichenden Präparate Liraglutid und Lixisenatid wurden im Rahmen klassischer CVOT untersucht. Bei den SGLT2-Inhibitoren gibt es für Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin Daten aus CVOT und auch aus Registeranalysen.

Alle kardiovaskulären Endpunktstudien wurden so aufgestellt, dass die Patienten zusätzlich zur Studienmedikation eine optimierte antidiabetische und kardiovaskuläre Standardtherapie (Antihypertensiva, Lipidsenker und Thrombo-

MERKSÄTZE

- ▶ Die neuen Antidiabetika haben ihre kardiovaskuläre Sicherheit in grossen CVOT unter Beweis gestellt. Der Nachweis dieser Sicherheit ist zulassungsrelevant und somit ein Pflichtprogramm.
- ▶ Kardioprotektive Wirkung im Sinne der Überlegenheit bezüglich MACE-3 konnte für die Substanzen Liraglutid, Semaglutid, Empagliflozin und Canagliflozin gezeigt werden.
- ▶ Weitere CVOT zu Linagliptin (CAROLINA) und Ertugliflozin (VERTIS CV) werden in naher Zukunft folgen.
- ▶ CVOT sind neben den Real-World-Daten-Analysen als Zugewinn an Sicherheit für die Einzelsubstanzen zu werten und daher unverzichtbar.

Tabelle:

Überblick relevanter publizierter kardiovaskulärer Outcome-Studien mit neuen Antidiabetika gemäss Vorgaben der US-amerikanischen FDA

Studie	Patienten	Patientenzahl	Intervention	Mediane Verlaufsbeobachtung	Primärer Endpunkt	Hazard-Ratio (95%-KI)
SAVOR-TIMI 53 (8)	T2DM+CVD/CRF HbA _{1c} 6,5–12%	16 492	Saxagliptin vs. Plazebo	2,1 Jahre	MACE-3	1,00 (0,89–1,12), p = 0,99
EXAMINE (10)	T2DM+ACS HbA _{1c} 6,5–11%	5 380	Alogliptin vs. Plazebo	1,5 Jahre	MACE-3	0,96 (1,16*), p = 0,32
TECOS (1)	T2DM+CVD HbA _{1c} 6,5–8%	14 671	Sitagliptin vs. Plazebo	3,0 Jahre	MACE-4	0,98 (0,89–1,08), p = 0,65
ELIXA (7)	T2DM+ACS HbA _{1c} 5,5–11%	6 068	Lixisenatid vs. Plazebo	2,0 Jahre	MACE-4	1,02 (0,89–1,17), p = 0,81
LEADER (4)	T2DM+CVD/CRF HbA _{1c} ≥ 7,0%	9 340	Liraglutid vs. Plazebo	3,8 Jahre	MACE-3	0,87 (0,78–0,97), p = 0,01***
SUSTAIN-6** (5)	T2DM+CVD HbA _{1c} 7–10%	3 297	Semaglutid vs. Plazebo	2,1 Jahre	MACE-3	0,74 (0,58–0,95), p = 0,001***
EXSCEL (4)	T2DM+CVD/CRF HbA _{1c} 6,5–10%	14 752	Exenatid QW vs. Plazebo	3,2 Jahre	MACE-3	0,91 (0,83–1,00), p = 0,06***
EMPA-REG Outcome (11)	T2DM+CVD HbA _{1c} 7,0–10%	10 142	Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg vs. Plazebo	3,1 Jahre	MACE-3	0,86 (0,74–0,99), p = 0,04***
CANVAS Program (6)	T2DM+CVD/CRF HbA _{1c} 7,0–10,5% (CANVAS), 6,5–12,0% (CANVAS-R)	7020	Canagliflozin 100 mg vs. Canagliflozin 300 mg vs. Plazebo	3,6 Jahre	MACE-3	0,86 (0,75–0,97), p = 0,02***
DECLARE-TIMI 58 (12)	T2DM+CVD/CRF HbA _{1c} 6,5–12,0%	17 160	Dapagliflozin 10 mg vs. Plazebo	4,2 Jahre	MACE-3	0,93 (0,84–1,03), p = 0,17***
HARMONY OUTCOMES (13)	T2DM+CVD HbA _{1c} 7,0%	9 463	30 bzw. 50 mg Albiglutid vs. Plazebo	1,6 Jahre	MACE-3	0,78, (0,68–0,90), p < 0,0006***
CARMELINA (14)	T2DM+CVD/CRF+ CKD, HbA _{1c} 6,5–10,0%	6 979	5 mg Linagliptin vs. Plazebo	2,2 Jahre	MACE-3	1,02, (0,89–1,10), p < 0,001

* oberes Konfidenzintervall; ** Phase-III-Zulassungsstudie, Testung auf Überlegenheit war nicht präspezifiziert; ACS: akutes Koronarsyndrom; CRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; MACE-3: Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall; MACE-4: MACE-3 + Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; *** Analyse für Überlegenheit

zytenaggregationshemmer) erhielten (Glukose-Equipoise-Konzept), die im Studienverlauf angepasst werden konnte. Diese Studien folgen damit der generellen Empfehlung der FDA. Als kombinierte Endpunkte wurden für EMPA-REG Outcome, CANVAS, SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL und DECLARE-TIMI 58 die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall (MACE-3) beziehungsweise für TECOS und ELIXA MACE-3 plus Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (MACE-4) definiert. In diesem Beitrag beschränken wir uns im Weiteren auf die derzeit in der Schweiz verfügbaren Substanzen.

DPP-4-Studien

In der doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten SAVOR-TIMI-53-Studie mit einer Saxagliptindosis, die an

die Nierenfunktion adaptiert war, führte Saxagliptin weder zu einem Anstieg noch zu einer Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3) bei Patienten mit erfolgreichem kardiovaskulären Ereignis (78% der Patienten) oder entsprechenden Risikofaktoren. Die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz war allerdings erhöht (8). Dies betraf altersunabhängig Patienten, die bei Studieneinschluss bereits Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen oder eine verminderte Nierenfunktion zeigten (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), oder die erhöhte Laborwerte für NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide, als Herzinsuffizienzmarker) aufwiesen (9).

In der TECOS-Studie hatten die Patienten eingangs ein durchschnittliches HbA_{1c} von 7,2 Prozent und wurden – adaptiert an die Nierenfunktion – entweder mit 100 mg oder 50 mg Sitagliptin versus Plazebo als Zusatztherapie behan-

delt. Innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von drei Jahren konnte eine Nichtunterlegenheit von Sitagliptin bewiesen werden. Für die Substanz ergab sich kein Risiko hinsichtlich der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen (1).

In SAVOR-TIMI 53 und TECOS wurden also keine Unterschiede bei kardiovaskulären Ereignissen zwischen der jeweiligen Verumgruppe und Placebo beobachtet. Damit konnten diese Substanzen den von der FDA geforderten Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit zeigen, blieben aber den Beweis einer Überlegenheit schuldig. Das Design dieser Studien war dafür jedoch weder ausgelegt noch statistisch gewertet.

Studien mit GLP-1-Analoga

Liraglutid wurde in der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten LEADER-Studie getestet. In der Beobachtungszeit von im Schnitt 3,8 Jahren ergab sich für die mit Liraglutid behandelten Patienten ein signifikanter Vorteil bezüglich des Endpunkts MACE-3. Bei der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz ergab sich in den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied (4).

Daten zur kardiovaskulären Sicherheit für die Substanz Semaglutid sind aus der SUSTAIN-6-Studie verfügbar. Hier handelt es sich – im Gegensatz zu oben genannten Erhebungen – um eine Phase-III-Studie, die aber die aufgeführten FDA-Kriterien erfüllt. 83 Prozent der Patienten wiesen bei Studienbeginn eine kardiovaskuläre Erkrankung oder eine Nierenerkrankung auf.

In der durchschnittlichen Beobachtungszeit von zwei Jahren liess sich eine Nichtunterlegenheit von Semaglutid bezüglich MACE-3 beweisen. Die Rate der Myokardinfarkte war in der Semaglutidgruppe nicht signifikant und die der nicht ischämischen Schlaganfälle war signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Die kardiovaskuläre Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. In der Semaglutidgruppe traten signifikant mehr Komplikationen bezüglich einer Retinopathie auf, was derzeit weiter untersucht wird (5).

Die EXSCEL-Studie (Exenatide 1-mal/Woche) ist die zahlenmässig grösste derzeit publizierte CVOT mit GLP-1-Analoga. Patienten mit manifestem Gefässereignis (73%) oder klassischen Risikofaktoren wie Alter, Rauchen oder Dyslipoproteinämie waren für die Teilnahme geeignet. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Vorerkrankung. In der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,2 Jahren ergab sich keine Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie.

Die Risikoreduktion bezüglich MACE-3 wurde in der Überlegenheitsanalyse mit $p = 0,06$ knapp verfehlt. Auch in den sekundären Endpunkten (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder akuten Koronarsyndroms) ergab sich keine Überlegenheit. In puncto Gesamtsterblichkeit zeigte sich unter Exenatid QW eine 14-prozentige Risikoreduktion, die aber protokoll- und auswertungsbedingt nicht als signifikant gewertet wurde (2).

Für das 1-mal wöchentlich zu verabreichende Präparat Dulaglutid ist die REWIND-Studie kürzlich beendet worden. Die abschliessende Auswertung ist noch nicht veröffentlicht, jedoch hat der Hersteller bereits in einer Pressemitteilung ein positives Studienergebnis bekanntgegeben. Demzufolge ist

die Therapie mit Dulaglutid der Standardtherapie hinsichtlich des klassischen MACE-3-Endpunkts signifikant überlegen. Die vollständige Präsentation der Ergebnisse erfolgt im Sommer 2019 (15).

SGLT2-Studien

Die EMPA-REG-OUTCOME-Studie (Empagliflozin) war die erste und bahnbrechende CVOT für die Gliflozine. 7020 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden eingeschlossen und über 3,1 Jahre entweder mit 10 mg oder 25 mg Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie (1:1:1-Design) im Vergleich zu Placebo behandelt.

99 Prozent der Patienten hatten ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte und eine maximal moderat eingeschränkte Nierenfunktion ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Als Endpunkt wurde klassisch MACE-3 gewählt, wobei beide Empagliflozingruppen zusammen betrachtet wurden.

In der Analyse ergab sich eine signifikante, 14-prozentige Senkung des Risikos für den kombinierten Endpunkt, wobei die 38-prozentige Reduktion der kardiovaskulär bedingten Todesfälle besonders ins Gewicht fiel. Die Anzahl von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen war nicht signifikant verändert. Die Gesamtsterblichkeit sank signifikant um 32 Prozent, die Rate der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant um 35 Prozent. Die Unterschiede zwischen den beiden Empagliflozingruppen waren dabei vernachlässigbar gering (11).

Die DECLARE-TIMI-58-Studie evaluierte die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zur Standardtherapie und ist mit 17160 randomisierten Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 4,2 Jahren die grösste CVOT in der Substanzgruppe der Gliflozine. Als primärer Sicherheitsendpunkt galt MACE-3, als primärer Effizienzendpunkt ein kumulativer Endpunkt aus MACE-3 und kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Knapp 60 Prozent der eingeschlossenen Patienten wiesen eine arteriosklerotisch bedingte Vorerkrankung auf. Während die Studie die Nichtunterlegenheit klar zeigen konnte, blieb sie den Beweis der Überlegenheit schuldig (HR: 0,93; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,84–1,03; $p = 0,17$).

Die Studie zeigte aber, dass die Kombination aus der Rate der kardiovaskulär bedingten Todesfälle und der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in dem gemischten Kollektiv aus Patienten mit kardiovaskulärem Risiko beziehungsweise kardiovaskulärer Vorerkrankung unter Therapie mit Dapagliflozin signifikant geringer war (4,9% vs. 5,8%; HR: 0,83; 95%-KI: 0,73–0,95, $p = 0,005$). Die Reduktion der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist hier von bedeutender Relevanz (HR für Herzinsuffizienzhospitalisierung allein: 0,76; 95%-KI: 0,67–0,87; HR für kardiovaskulären Tod allein: 0,98; 95%-KI: 0,82–1,17).

In einer Registeranalyse (CVD Real) konnte unter der Behandlung mit einem Gliflozin (Canagliflozin: 53%, Dapagliflozin: 42% oder Empagliflozin: 5%) im Vergleich zu anderen Therapieformen eine signifikante Verringerung der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (–39%) und Tod jeglicher Ursache (–51%) festgestellt werden. Da hier die Hälfte der Patienten mit SGLT2-Inhibitoren therapiert wurde, ist dies die grösste verfügbare Datensammlung zu

diesem Therapiekonzept. Für den kombinierten Endpunkt dieser beiden Einzelereignisse wurde eine signifikante Reduktion um 46 Prozent festgestellt (3). ▲

Dr. med. Young Hee Lee-Barkey
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinikum der Ruhr Universität Bochum
D-32545 Bad Oeynhausen

Interessenkonflikte: Dr. Lee-Barkey erhielt Vortragshonorare von Astra Zeneca, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk und Sanofi sowie Kongressgebühren von Boehringer Ingelheim und Lilly. PD Dr. rer. nat. Bernd Stratmann erhielt Vortragshonorare von Astra Zeneca.

Literatur:

1. Green J et al.: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
2. Holman RR et al.; EXSCEL Study Group: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.
3. Kosiborod M et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group: Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study. *Circulation* 2017; 136: 249–259.
4. Marso S et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
5. Marso S et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
6. Neal B et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
7. Pfeffer M et al.: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257.
8. Scirica B et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
9. Scirica B et al.: Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130: 1579–1588.
10. White W et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
11. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
12. Wiviott SD et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357.
13. Hernandez AF et al.: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529.
14. Rosenstock J et al.: Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79.
15. Eli Lilly and Company (2018) Trulicity® (dulaglutide) demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for broad range of people with type 2 diabetes. Verfügbar über: <http://https://www.multivu.com/players/English/8442751-lilly-trulicity-rewind-trial-type-2-diabetes/>

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 3/2019. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.