

## Dreifach- versus Zweifachtherapie bei Typ-2-Diabetes

# HbA<sub>1c</sub>-Ziel mit Dreifachtherapie schneller erreichbar

**Eine rasche und effiziente Blutzuckersenkung in der Therapie des Typ-2-Diabetes ist wichtig, aber nicht immer einfach zu erreichen. Mit einer gleichzeitigen Kombination von mehreren Antidiabetika anstelle einer sequenziellen Intensivierung kann die Wirkung verstärkt und auch wertvolle Zeit gespart werden. Eine Studie untersuchte Wirkung und Sicherheit einer Dreifachkombination im Vergleich zu einer Zweifachkombination.**

*Diabetes, Obesity and Metabolism*

Trotz der Erkenntnis, wonach ein in der Krankheitsphase frühzeitig erreichter optimaler Blutzuckerwert ein wichtiges Ziel in der Diabetestherapie ist, gibt es viele Patienten, die ihr Blutzuckerziel nicht erreichen. Als Grund dafür wird eine klinische Trägheit (clinical inertia) ausgemacht, die in diesem Fall das Fehlen einer zeitgerechten Intensivierung der Diabetestherapie meint. Die Zeitverzögerung mit der traditionellen stufenweisen Eskalation der Diabetestherapie einschliesslich Abwarten der Therapieresponse der Metforminmonotherapie ist möglicherweise der Hauptgrund für das verzögerte Erreichen eines adäquaten HbA<sub>1c</sub>-Werts. Eine raschere Alternative dazu stellt die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Antidiabetika mit verschiedenen Wirkmechanismen dar. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine initiale Zweifachkombination einer Monotherapie in der Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts überlegen ist, ohne das Risiko einer Hypoglykämie zu erhöhen. Welchen zusätzlichen Effekt eine Dreifachtherapie mit niedrigen Dosierungen der einzelnen Komponenten bringt, wurde in der vorliegenden, 24 Wochen dauernden Multizenterstudie untersucht. Die daran teilnehmenden 883 durchschnittlich 53-jährigen Patienten waren im Schnitt vor etwa 7 Jahren an Typ-2-Diabetes erkrankt und wiesen bei Studieneinschluss unter Metformin  $\geq 1500$  mg einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von durchschnittlich 8,2 Prozent auf, die Nüchternplasmaglukose (FPG) lag im Durchschnitt bei 9,8 mmol/l. Sie erhielten doppelblind randomisiert niedrig dosiertes Dapagliflozin 5 mg plus Saxagliptin 5 mg

plus Metformin  $\geq 1500$  mg versus die Zweifachkombination mit jeder Komponente (Dapagliflozin 5 mg plus Metformin  $\geq 1500$  mg oder Saxagliptin 5 mg plus Metformin  $\geq 1500$  mg).

### Stärkere Wirkung mit der Tripeltherapie

Nach 24 Wochen zeigte sich folgendes Bild: Unter der Dreifachtherapie war der HbA<sub>1c</sub>-Wert signifikant tiefer gesunken als unter beiden Zweifachtherapien (-1,03 vs. -0,63 [Dapagliflozin] vs. -0,69% [Saxagliptin];  $p < 0,0001$ ). Das HbA<sub>1c</sub>-Ziel von  $< 7$  Prozent erreichten in der Dreifachtherapiegruppe signifikant mehr Patienten (41,6%) als unter der jeweiligen Zweifachtherapie (21,8% mit Dapagliflozin,  $p < 0,0001$ ; 29,8% mit Saxagliptin,  $p = 0,0018$ ). Auch die Nüchternglukose reduzierte sich unter der Dreifachtherapie im Vergleich zu den Zweifachtherapien signifikant stärker (-1,5 mmol/l vs. -1,1 mmol/l [Dapagliflozin;  $p = 0,0135$ ] vs. -0,7 mmol/l [Saxagliptin;  $p = 0,001$ ]). Unter der Dreifachkombination sank das Gewicht um 2 kg, unter Saxagliptin plus Metformin um 0,4 kg. Eine Gewichtsreduktion unter Dapagliflozin und Metformin war kein vordefinierter Messpunkt.

In allen drei Studienarmen trat bei etwa 40 Prozent der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Unter der Dreifachtherapie am häufigsten waren eine erniedrigte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) (4,1%), Harnwegsinfektionen (2,4%) sowie Pollakisurie (2,4%). Unter der Zweifachkombination Dapagliflozin plus Metformin waren die häufigsten Nebenwirkungen

eine erniedrigte eGFR (3,8%) sowie eine virale Infektion der oberen Atemwege (3,1%) und Influenza (3%). Unter der Zweifachkombination Saxagliptin plus Metformin traten virale wie auch nicht virale Infektionen der oberen Atemwege (2,7 bzw. 2,0%) am häufigsten auf. In beiden Armen mit dem SGLT2-Hemmer traten mehr Genitalmykosen (Dreifachtherapie: 3,4%; Zweifachtherapie: 1,7%) auf als unter der Zweifachkombination mit Saxagliptin (0%). Zu mindestens einem hypoglykämischen Event kam es unter der Dreifachtherapie bei 5,8 Prozent der Patienten, unter der Zweifachtherapie mit Dapagliflozin bei 2,7 und mit Saxagliptin bei 3,4 Prozent.

### Fazit der Autoren

Die Autoren folgern aus diesen Resultaten, dass eine Dreifachtherapie mit niedrig dosiertem Dapagliflozin 5 mg plus Saxagliptin 5 mg plus Metformin einer Zweifachtherapie bezüglich Blutzuckerkontrolle überlegen sowie im Allgemeinen gut verträglich ist und noch dazu eine Gewichtsreduktion bringt. Eine Verabreichung einer solchen Dreifachtherapie bietet sich daher bei Patienten mit unkontrolliertem Typ-2-Diabetes an. **VH ▲**

#### Referenzen:

Rosenstock J et al.: Triple therapy with low-dose dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with each monocomponent, all added to metformin, in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obesity Metab* 2019 May 30; doi: 10.1111/dom.13795. Epub ahead of print.

#### Interessenkonflikt:

Julio Rosenstock und Stephan Jacob deklarieren Honorare und Forschungsunterstützung von diversen pharmazeutischen Firmen, darunter AstraZeneca. Die weiteren drei Autoren sind Angestellte und Aktionäre von AstraZeneca.

Zur Publikation gelangen Sie via [www.rosenfluh.ch/qr/wiley](http://www.rosenfluh.ch/qr/wiley)



oder direkt via QR-Code.