

Diabetes Typ 1

SGLT2-Hemmer oder Metformin als Add-on zu Insulin?

Wenn Diabetes-Typ-1-Patienten ihre glykämischen Ziele mit Insulin nicht erreichen können, erhalten sie manchmal zusätzlich weitere Antidiabetika. In Netzwerkmetaanalysen waren SGLT2-Hemmer (SGLT2 = sodium-glucose linked transporter 2) als Add-on zu Insulin mit einer ausgeprägteren und dauerhafteren Senkung des HbA_{1c}-Werts und des Körpergewichts verbunden als Metformin.

Diabetes Obesity Metabolism

Patienten mit Diabetes Typ 1 benötigen täglich Insulin zur Regulierung ihres Blutzuckerspiegels. Entsprechend den Empfehlungen des National Institute of Health and Care Excellence (NICE) sollte dabei ein HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ Prozent angestrebt werden. Das ist für viele Patienten eine grosse Herausforderung. Zudem bereiten ihnen insulinbedingte Gewichtszunahmen und Hypoglykämien oft massive Schwierigkeiten und tragen wahrscheinlich auch zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei.

Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle erhalten Diabetes-Typ-1-Patienten manchmal zusätzlich weitere Antidiabetika wie Metformin, das für diese Indikation jedoch nicht zugelassen ist. Alternativ stehen SGLT2-Hemmer (SGLT2i) als Ergänzung der Insulinbehandlung zur Verfügung. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat Dapagliflozin (Forxiga[®], Farxiga[®]) und Sotagliflozin (in der Schweiz nicht erhältlich) bereits als Add-on zu Insulin bei Diabetes Typ 1 zugelassen. Die Zulassung von Empagliflozin (Jardiance[®]) wird derzeit geprüft.

Literaturreview und Netzwerkmetaanalysen

Bis anhin wurden noch keine direkten klinischen Vergleichsstudien (head-to-head) zwischen SGLT2i und Metformin als Add-on zu Insulin bei Diabetes Typ 1 durchgeführt. Deshalb evaluierten Bryony Langford von der Agentur Costello Medical in Cambridge (Grossbritannien) und ihre Arbeitsgruppe die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser Medikamente über indirekte Vergleiche

im Rahmen von Netzwerkmetaanalysen (NMA).

Zunächst identifizierten die Forscher anhand eines systematischen Literaturreviews 9 randomisierte, doppelblinde, multizentrische, plazebokontrollierte Phase-III- oder Phase-IV-Studien (RCT), in denen SGLT2i und Metformin als Add-on zu Insulin bei 6780 Patienten mit Diabetes Typ 1 über einen Zeitraum von ≥ 12 Wochen untersucht worden waren. Bei den Studienmedikamenten handelte es sich um Dapagliflozin (5 mg und 10 mg), Sotagliflozin (200 mg und 400 mg), Empagliflozin (2,5 mg, 10 mg und 25 mg) und Metformin (2000 mg). In den NMA verglichen Langford und ihr Team dann die Veränderungen des HbA_{1c}-Werts, des Körpergewichts, der täglichen Insulingesamtdosis und des systolischen Blutdrucks unter den jeweiligen Medikamenten gegenüber den Ausgangswerten bei Studienbeginn.

Glykämische Kontrolle und Körpergewicht

In den Wochen 24 bis 26 waren die meisten SGLT2i und SGLT2i-Dosierungen mit einer ausgeprägteren Senkung des HbA_{1c}-Werts verbunden als Metformin. Unter Dapagliflozin (5 mg) betrug die Mittelwertdifferenz $-0,24$ (95%-Konfidenzintervall [KI]: $-0,41$ bis $-0,07$), unter Sotagliflozin (200 mg) $-0,23$ ($-0,39$ bis $-0,08$) und unter Empagliflozin (10 mg) $-0,35$ ($-0,51$ bis $-0,19$). In Woche 52 wurden ähnliche Unterschiede beobachtet.

Auch das Körpergewicht hatte sich in den Wochen 24 bis 26 unter den SGLT2i im Vergleich zu Metformin stärker reduziert. Die Mittelwertdifferenzen zu

Metformin lagen zwischen $-0,23$ (95%-KI: $-1,59$ bis $1,13$) und $-2,18$ (95%-KI: $-3,41$ bis $-0,94$). In Woche 52 zeigten sich ähnliche Differenzen. SGLT2i waren in den Wochen 24 bis 26 zudem mit einer ausgeprägteren Reduzierung der täglichen Insulindosis verbunden als Metformin, in Woche 52 jedoch nicht mehr.

Sicherheit

Im Hinblick auf Hypoglykämien beobachteten die Wissenschaftler nur geringe Unterschiede zwischen den SGLT2i und Metformin.

Die Risiken für eine diabetische Ketoazidose (DKA), Diarrhö oder Harnwegsinfekte konnten zwischen den Medikamentenklassen nicht verglichen werden, da sie in den Studien zu Metformin nicht untersucht worden waren. In Studien zu SGLT2i versus Plazebo zeigten sich bezüglich des DKA-Risikos unter fast allen SGLT2i und SGLT2i-Dosierungen nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nur unter Sotagliflozin (400 mg) wurde in den Wochen 24 bis 26 ein erhöhtes DKA-Risiko beobachtet. In Woche 52 zeigte sich dann unter beiden Sotagliflozindosierungen ein erhöhtes DKA-Risiko.

Diskussion

Aus den NMA geht hervor, dass SGLT2i nicht nur den HbA_{1c}-Wert, sondern auch das Gewicht dauerhaft senken. Somit könnten diese Antidiabetika auch im Hinblick auf eine Reduzierung des kardiovaskulären Risikos eine wichtige Rolle spielen, vermuten die Studienautoren.

Metformin hatte den HbA_{1c}-Wert in den Wochen 24 bis 26 im Vergleich zu Insulin allein zwar ebenfalls gesenkt, in Woche 52 zeigte sich allerdings kein Unterschied mehr zu Placebo. Daher ist Metformin nach Ansicht der Wissenschaftler nicht als Add-on zu Insulin im Rahmen einer langfristigen glykämischen Kontrolle bei Diabetes Typ 1 geeignet.

Als Limitation ihrer Studie erachten die Autoren, dass aufgrund des Studiendesigns (ausschliesslich RCT) keine Ergebnisse aus Beobachtungsstudien zur Anwendung der Medikamente unter realen Bedingungen berücksichtigt werden konnten. Hier sehen sie weiteren Forschungsbedarf. **PS ▲**

Langford BE et al.: Systematic literature review and network meta-analysis of sodium-glucose

co-transporter inhibitors vs metformin as add-on to insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(1): 39–50.

Interessenlage: Die hier vorgestellte Studie wurde von AstraZeneca Cambridge finanziert. 5 der 8 Autoren der Studie sind bei der Agentur Costello Medical Cambridge angestellt, die von AstraZeneca beauftragt wurde. Ein Autor hat Honorare und Forschungsgelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Die verbleibenden 2 Autoren sind Angestellte bei AstraZeneca.