

## Typ-2-Diabetes-Therapie

# Individuelles Patientenrisiko bestimmt Nutzen von SGLT2-Hemmern und GLP-1-Rezeptor-Agonisten

**Gemäss den jüngsten Empfehlungen der Fachgesellschaften können Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären oder Nierenerkrankungen beziehungsweise entsprechendem Risiko sowie anderweitig nicht ausreichend kontrollierbaren glykämischen Werten von einer zusätzlichen Therapie mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten profitieren. Ein neuer systematischer Review hat Nutzen und Risiken beider Substanzklassen näher analysiert.**

*British Medical Journal*

Eine tragende Säule der Therapie von Diabetes mellitus (DM) ist die Blutglukosesenkung. Aus mehreren gross angelegten, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bestehen Hinweise, dass zusätzlich zur antiglykämischen Medikation verabreichte SGLT2-Inhibitoren (SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2) oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA; GLP: glucagon-like peptide) bei Patienten mit Typ-2-DM möglicherweise das Risiko für Nieren- oder kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen reduzieren. Allerdings ist die entsprechende Datenlage in dieser Hinsicht bis anhin nicht konsistent. Ziel eines kürzlich publizierten systematischen Reviews mit Netzwerkmetaanalyse war es deshalb, den Nutzen und die Risiken von zusätzlich zu anderen Antidiabetika verabreichten SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA bei Typ-2-DM-Patienten mit unterschiedlich ausgeprägtem renalen oder CV-Risiko zu evaluieren. Zu diesem Zweck führte ein internationales Wissenschaftlerteam im Zeitraum von März 2016 bis August 2020 eine umfangreiche Literaturrecherche auf Basis der Datenbanken Medline und Embase sowie des Cochrane Central Register of Controlled Trials durch. Eingang in die anschliessende Analyse fanden schliesslich 764 RCT mit insgesamt 421 346 Patienten (mittleres Alter: 57,1 Jahre, 55,6% männlich), bei denen SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA miteinander beziehungsweise mit Plazebo, mit der Standardtherapie oder mit einer anderen blutzuckersenkenden

Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten verglichen worden waren.

Um die absoluten Therapieeffekte hinsichtlich diverser wichtiger klinischer Ergebnisse (Gesamt- und CV-Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt [MI]/Schlaganfall, Nierenversagen, Spitalerweisung aufgrund von Herzinsuffizienz [HI], Gewichtsabnahme, gesundheitsbezogene Lebensqualität [health-related quality of life, HrQoL], Hyperglykämie u. a.) in verschiedenen Patientengruppen (statistisch berechnet für jeweils 1000 über 5 Jahre behandelte Individuen) zu bewerten, legte ein in die Studienplanung involviertes Leitliniengremium im Vorfeld fünf Risikokategorien fest, welche typische Szenarien aus der Praxis widerspiegeln:

- ▲ sehr niedriges Risiko: keine oder wenige (< 3) CV-Risikofaktoren
- ▲ niedriges Risiko:  $\geq 3$  CV-Risikofaktoren
- ▲ moderates Risiko: CV-Erkrankung
- ▲ hohes Risiko: chronische Nierenerkrankung (CKD; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 45–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit Albuminurie >300 mg/g [30 mg/mmol] oder eGFR 15–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- ▲ sehr hohes Risiko: CV-Erkrankung und CKD.

### Verbesserte renale und kardiovaskuläre Parameter

Aus der Auswertung der Daten ergaben sich sichere Hinweise dafür, dass zusätzlich zu anderen Diabetesmedika-

tionen verabreichte SGLT2-Inhibitoren wie auch GLP-1-RA die Mortalität, nicht tödliche MI sowie das Auftreten von Nierenversagen und schweren Hyperglykämien reduzieren. Dabei zeigten sich zwischen beiden Substanzklassen nennenswerte Unterschiede: Während SGLT2-Hemmer hinsichtlich der Reduktion der Sterblichkeit jedweder Ursache und der Häufigkeit von HI-bedingten Krankenhauseinweisungen den GLP-1-RA überlegen waren, konnte unter Letzteren, verglichen mit SGLT2-Inhibitoren, die sich in dieser Hinsicht als gänzlich unwirksam erwiesen, eine Verminderung von nicht tödlichen Schlaganfällen beobachtet werden. Eine unterschiedliche Wirksamkeit mit allerdings weitaus geringeren absoluten Differenzen zeigte sich auch bezüglich der Reduktion des Körpergewichts (SGLT2-Hemmer im Vorteil) und der Verbesserung der über diverse DM-bezogene Fragebögen ermittelten HrQoL (GLP-1-RA leicht im Vorteil). Der absolute Nutzen beider Substanzklassen war zu grossen Teilen abhängig vom renalen und CV-Risikoprofil der Patienten (z. B. unter SGLT2-Hemmern 5 [Pat. mit sehr niedrigem Risiko] bis 48 [Pat. mit sehr hohem Risiko] weniger Todesfälle auf 1000 Patienten über 5 Jahre).

Auch hinsichtlich potenziell assoziierter Schäden unterschieden sich die beiden Substanzklassen zum Teil: So waren unter SGLT2-Hemmern sowohl im Vergleich mit Plazebo als auch mit GLP-1-RA häufiger Genitalinfektionen auf-

getreten, während die Rate schwerer gastrointestinaler Ereignisse unter GLP-1-RA höher ausfiel als unter SGLT2-Inhibitoren. Schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen wie auch Pankreaskarzinome und Bauchspeicheldrüsenentzündungen waren dagegen unter SGLT2-Hemmern wie auch unter GLP-1-RA im Vergleich mit Placebo nicht häufiger zu verzeichnen, und diesbezüglich ergaben sich auch zwischen beiden Wirkstoffklassen mit Ausnahme eines möglicherweise

unter SGLT2-Hemmern leicht geringeren Risikos für Pankreatitiden keine substantiellen Differenzen.

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse legen eine individuell angepasste risikostratifizierte Verordnung von SGLT2-Hemmern und GLP-1-RA für Patienten mit Typ-2-DM nahe. Kriterien für ein entsprechendes Vorgehen in der Praxis sollen, direkt gestützt auf die referierte Arbeit und unter Beteiligung des hier involvierten Leitliniengremiums, in naher Zukunft im Rahmen der BMJ

Rapid Recommendations (<https://www.bmj.com/rapid-recommendations>) präsentiert werden. **RABE ▲**

#### Quelle:

Palmer SC et al.: Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372:m4573; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4573>.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren der referierten Studie gibt an, Forschungsunterstützung und/oder persönliche Honorare von diversen Pharmafirmen erhalten zu haben.