

## Pharmakotherapie bei Typ-2-Diabetes

## Neue und ältere Medikamente: Was sie leisten

**Ein systematischer Review und eine Netzwerk-Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien zeichnen die Vorteile und Risiken in der pharmakologischen Behandlung des Typ-2-Diabetes evidenzbasiert nach.**

British Medical Journal

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bestimmen die kardiovaskulären und renalen Auswirkungen die Lebensqualität und -dauer. Da auch eine intensive Blutzuckerkontrolle diese Risiken nicht substanzial vermindert, richtet sich heute das Augenmerk vermehrt auf Therapien, welche Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen reduzieren können. Dazu gehören SGLT2-Hemmer (SGLT<sub>i</sub>; SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2) sowie GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA; GLP: glucagon-like peptide). Zuletzt hinzugekommen sind Finerenon (Kerendia®), ein nicht steroidaler Mineralokortikoidrezeptor-antagonist (MRA), sowie Tirzepatid (Mounjaro®), ein dualer GIP(glucose-dependent insulinotropic peptide)/GLP-1-RA. Die vorliegende Metaanalyse hatte das Ziel, Nutzen und Risiken von Finerenon und Tirzepatid als Add-on zu bestehenden Therapien bei Typ-2-Diabetes zu vergleichen.

### Behandlungsnutzen und Behandlungsrisiken

Die Analyse stützt sich auf 816 Studien mit 471 038 Patienten und 13 verschiedenen Wirkstoffklassen. Im Vergleich zur Standardbehandlung mit oralen oder injizierbaren Antidiabetika ergaben sich die folgenden Ergebnisse. SGLT2i (Odds Ratio [OR]: 0,88, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,83–0,94, hohe Gewissheit) und GLP-1-RA (OR: 0,88; 95%-KI: 0,82–0,93, hohe Gewissheit) reduzieren die Gesamt mortalität. Nicht steroidale MRA (bisher nur mit Finerenon bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung getestet) reduzieren wahrscheinlich die Mortalität (OR: 0,89; 95%-KI: 0,79–1,00, mittlere Gewissheit), andere Wirkstoffe in dieser Konstellation möglicherweise jedoch nicht.

Die Studie bestätigte die Therapienutzen von SGLT2i und GLP-1-RA hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie terminalem Nierenversagen. Finerenon reduziert wahrscheinlich («probably») Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz und Nierenversagen und möglicherweise («possibly») kardiovaskuläre Todesfälle. Nur GLP-1-RA vermindern nicht tödliche Hirnschläge. SGLT2i sind anderen Medikamenten überlegen in der Verminderung terminaler Nierenerkrankungen. GLP-1-RA und wahrscheinlich SGLT2i sowie Tirzepatid verbessern die Lebensqualität.

Die Behandlungsrisiken waren weitgehend für die Wirkstoffklassen spezifisch: Genitalinfektionen bei SGLT2i, schwere gastrointestinale Nebenwirkungen bei Tirzepatid und GLP-1-RA, Hyperkaliämien mit Finerenon.

Tirzepatid bewirkte wahrscheinlich die grösste Reduktion beim Körpergewicht (mittlere Differenz [MD]: –8,57 kg, mittlere Gewissheit). Basalinsulin (MD: 2,15 kg, mittlere Gewissheit) und Thiazolidindione (MD: 2,81 kg, mittlere Gewissheit) hatten wahrscheinlich die grösste Gewichtszunahme zur Folge.

### Bedeutung für die Praxis

SGLT2i, GLP-1-RA und Tirzepatid verbesserten in der Analyse zwar die Lebensqualität, allerdings erreichten sie nicht die Schwellenwerte für minimal wichtige Verbesserungen, was auf triviale Effekte hindeutet. Die absoluten Nutzen dieser Medikamente bei Typ-2-Diabetes variieren beträchtlich und hängen vom Basisrisiko für kardiovaskuläre und renale Komplikationen ab. Die Studienlage hinsichtlich für die Patienten wichtiger Messparameter umfasste

für die ältesten und die neuesten Wirkstoffklassen nur Evidenz geringer und sehr geringer Qualität. Dies betrifft beispielsweise Metformin, Sulfonylharnstoffe, Tirzepatid und Finerenon. Die Netzwerkmetaanalyse kann die Frage nach Nutzen und Risiken einer Kombination der neueren Wirkstoffe SGLT2i, GLP-1-RA und Finerenon nicht beantworten. Allerdings deuten Beobachtungsstudien und Post-hoc-Analysen auf einen kardiovaskulären und renalen Nutzen solcher Kombinationen hin.

Finerenon ist eine Alternative zu SGLT2i und GLP-1-RA bei Typ-2-Diabetikern mit Nierenerkrankung. Finerenon bewirkt Hyperkaliämien, die Hospitalisationsrate wegen dieser Nebenwirkung war jedoch sehr gering (10 auf 1000 Patienten während 5 Jahren). Dem stehen die Behandlungsnutzen gegenüber (16 Todesfälle weniger, 21 Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz weniger, 14 Fälle von terminalem Nierenversagen weniger).

Tirzepatid dürfte für Typ-2-Diabetiker mit dringendem Wunsch nach Gewichtsverlust attraktiv sein, der kardiovaskuläre und renale Nutzen ist noch offen; Studien laufen.

Unter SGLT2i ist auf 1000 Patienten während 5 Jahren mit 2 zusätzlichen Ketoazidosen und 3 zusätzlichen Amputationen zu rechnen. Dennoch spricht der nachgewiesene Behandlungsnutzen hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen für diese Wirkstoffklasse. **HB ▲**

Quelle: Shi Q et al.: Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023;381:e074068.

Interessenlage: Einige der zahlreichen Autoren der referierten Metaanalyse deklarieren Forschungsgelder und Speaker-Honorare verschiedener Pharmafirmen.