SMARTEST-Studie: Metformin vs. Dapagliflozin

Das untote Metformin

Metformin wurde schon mehrmals als veraltet abgeschrieben, ist aber dennoch Erstlinientherapie geblieben. Dies eigentlich ohne Evidenz. Nun zeigte eine Vergleichsstudie (SMARTEST) mit einem SGLT2-Hemmer, dass Metformin der moderneren Therapie kardiovaskulär nicht unterlegen ist und demnach nicht zum alten Eisen gehört.

Metformin ist in allen Guidelines Basis der medikamentösen Erstlinientherapie bei Typ-2-Diabetes (T2D). Dies, obwohl die Evidenz fehlt, dass Metformin anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen überlegen ist.

Die verfügbaren SGLT2-Hemmer wurden dagegen hinsichtlich Blutzuckersenkung sowie kardiovaskulär eingehend geprüft. Dies bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes, mit und ohne Herzinsuffizienz sowie mit und ohne chronische Nierenerkrankung. Was zur folgender Frage führte: Sollten SGLT2-Inhibitoren das Standardmedikament Metformin bei frühem Typ-2-Diabetes und fehlender kardiorenaler Erkrankung ersetzen? Schwedische Diabetologen der Universität Uppsala sind dieser Frage in der unabhängigen SMARTEST-Vergleichsstudie nachgegangen. Dabei handelte es sich um eine pragmatische, offene, randomisierte Studie bei 2072 durchschnittlich 61 Jahre alten Patienten, davon etwa 40% Frauen, mit frühem Typ-2-Diabetes. An der Studie nahmen 36 schwedische Zentren, vor allem Primärversorgungseinrichtungen, teil. Etwa ein Drittel der Patienten war bei Studienbeginn neu diagnostiziert worden und noch unbehandelt, bei den restlichen Teilnehmern lag die Diagnose im Durchschnitt 17 Monate zurück, sie standen bereits unter einer antidiabetischen Therapie. Die Teilnehmer erhielten randomisiert entweder täglich Dapagliflozin 10 mg oder Metformin 1000–3000 mg, allfällige andere Antidiabetika wurden gestoppt. Als primärer Endpunkt war die Kombination aus makro- oder mikrovaskulären Ereignissen oder Tod definiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,8 Jahre.

Der mittlere HbA1c-Wert betrug 6,4%, der Body-Mass-Index im Durchschnitt bei 31 kg/m^2, mindestens ein Drittel erhielten Antihypertensiva, mehr als die Hälfte Lipidsenker.

Überraschung: kein Unterschied

Entgegen den Erwartungen zeigte sich über die ganzen 72 Monate kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Hazard Ratio [HR]: 1,04; p = 0,61), wie Prof. Dr. Jan Eriksson, Universität Uppsala, am EASD-Kongress berichtete. Dies galt auch für einzelne Ereignisse wie Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Hirnschlag oder Herzinsuffizienz. Die Rate makrovaskulärer Ereignisse war allerdings sehr niedrig, 93,7% waren mikrovaskuläre Komplikationen wie Retinopathie, Fussprobleme, Albuminurie oder chronische Nierenerkrankung Stadium 3+. Auch die vordefinierten Subgruppenanalysen lieferten keine Hinweise darauf, dass bestimmte Patienten von einer der beiden Therapien mehr profitieren könnten: Alter, Diabetesdauer, Vorbehandlung, BMI, HbA1c, Geschlecht oder Nierenfunktion hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis. Dapagliflozin sei damit Metformin hinsichtlich der Prävention diabetesbedingter Komplikationen bei frühem Typ-2-Diabetes ebenso wenig überlegen wie umgekehrt, so das Fazit von Prof. Eriksson.

Ausser den bekannten Nebenwirkungen wie genitale Pilzinfektionen unter Dapagliflozin und gastrointestinale Beschwerden unter Metformin ergaben sich keine neuen Sicherheitssignale.

Was das heisst

Ein genereller Ersatz von SGLT2-Hemmer durch Metformin impliziere die Studie nicht, so die Einordnung von Prof. Dr. Louise Bennet, Universität Lund, und Koautorin der SMARTEST-Studie. Die bei Hochrisikopopulationen nachgewiesenen kardiorenalen Vorteile der SGLT2-Hemmer liessen sich nicht automatisch auf Patienten mit frühem, unkompliziertem Typ-2-Diabetes übertragen. Die Gleichwertigkeit beider Medikamente bei frühem Typ-2-Diabetes bedeute, dass sich Therapieentscheidungen an den für die jeweilige Patientengruppe relevanten Erkenntnissen orientieren sollten sowie auf dem absoluten Risiko, der Verträglichkeit, den Patientenpräferenzen und auf gesundheitsökonomischen Überlegungen. □

Valérie Herzog

Quelle: «Results of the SMARTEST trial: Should metformin be replaced by SGLT2 inhibition as first-line treatment in type 2 diabetes?» Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 28. September – 2. Oktober 2026, Mailand

Nachgefragt bei Prof. Dr. Peter Wiesli, Chefarzt Innere Medizin, Kantonsspital Frauenfeld

Was heisst das für die Praxis? Sollen Metformin und SGLT2-Hemmer weiterhin bereits früh kombiniert werden?

Prof. Wiesli: Der kardiorenale Nutzen von SGLT2-Inhibitoren wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in praktisch allen Studien in der Kombination mit Metformin gezeigt. In der Schweiz wird aus diesem Grund (und auch aufgrund der Limitatio in der Spezialitätenliste) empfohlen, die Behandlung des Typ 2 Diabetes mit Metformin zu beginnen und früh mit einem SGLT2-Hemmer (und/oder GLP-1-Rezeptoragonisten) zu kombinieren. Die SMARTEST Studie bestätigt dieses Vorgehen.