

# Positive kardiovaskuläre Outcome-Studien

## Diabetesmedikamente mit Kardioschutz für Typ-2-Patienten

Einige Antidiabetika können offenbar auch das kardiovaskuläre Risiko von Zuckerkranken senken. Dafür sprechen Outcome-Studien der letzten Monate.

Für die Patienten ist das wichtig, denn Diabetes kostet sie ihr Teuerstes – sehr viele Lebensjahre. Bei einem 55-jährigen Mann zum Beispiel im Mittel etwa 7 Jahre. Kommt dann noch ein Herzinfarkt dazu, sind es schon über 12 Jahre. Bei zuckerkranken Frauen gleichen Alters addieren sich die Lebenszeitkosten mit einem Herzinfarkt sogar auf 16 bis 17 Jahre (1).

Das hohe kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern zu verringern, erscheint also sinnvoll. Diabetes-Typ-2-Patienten etwa erkranken zwei- bis viermal häufiger kardiovaskulär als Menschen ohne Diabetes. Herzinfarkte, Schlaganfälle und Herzinsuffizienz treten bei ihnen häufiger auf und sind auch noch mit einer schlechteren Prognose verknüpft. Besonders hoch ist das Ereignisrisiko für kardiovaskulär bereits erkrankte Typ-2-Patienten (1). Insgesamt sterben rund zwei Drittel der Typ-2-Diabetiker über 65 Jahre einen kardiovaskulären Tod.

### Antidiabetika mit positiven kardiovaskulären Outcome-Studien

Auch zusätzliche kardiovaskuläre Risiken sollten vermieden werden. Ein solches Risiko könnte natürlich auch über Medikamente transportiert werden. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) fordert deshalb von neuen Diabetesmedikamenten seit dem Jahr 2008 nicht nur ihren Nutzen für die Diabeteseinstellung, sondern auch den Beweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit.

In diesem Zusammenhang haben in den letzten Monaten drei Antidiabetika hierzu mehr gezeigt, nämlich sogar einen deutlichen kardiovaskulären Nutzen: Liraglutid (Victoza®), Sema-glutid und Empagliflozin (Jardiance®).

### Die EMPA-REG-OUTCOME®-Studie

Die Studie EMPA-REG prüfte den kardiovaskulären Einfluss von Empagliflozin (Jardiance®) (2). Sie fand eine signifikante Reduktion des primären kardiovaskulären Endpunktes, der

Helga Brettschneider

kardiovaskulären und der Gesamt mortalität (Abbildung 1). Die 2015 und 2016 vorgestellten Ergebnisse waren so klar, dass die Europäische Kommission am 19. Januar 2017 eine Neufassung der Zulassung von Jardiance® genehmigte: In Erweiterung der bisherigen Zulassung zur Blutzuckersenkung wäre das Präparat jetzt auch zur Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität im Rahmen der Typ-2-Behandlung einsetzbar.

In der Schweiz befindet sich die Erweiterung für das Produkt im Zulassungsverfahren.

An der Studie nahmen in 42 Ländern 7020 Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulärer Erkrankung teil. Ihre HbA<sub>1c</sub>-Werte lagen zwischen 7,0 und 10,0 Prozent. Sie erhielten als Add-on-Gabe zur Standardtherapie aus Antidiabetika und kardiovaskulären Präparaten täglich einmal das orale Antidiabetikum Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) oder ein Placebo. Empagliflozin ist ein SGLT2-Rezeptoragonist. Es verringert die Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn in den Blutkreislauf und steigert so die Ausscheidung von Glukose mit dem Urin. Letzteres befördert auch die zugehörigen Kalorien aus dem Körper, was sich gewichtsfreundlich auswirkt. Ein substanzeigenes Hypoglykämierisiko besteht nach Firmenangaben nicht.

### Kardiovaskuläre Todesfälle nahmen um ein Drittel ab

Verglichen wurde der Einfluss der Add-on-Gabe von Empagliflozin und Placebo auf das Auftreten von kardiovaskulären

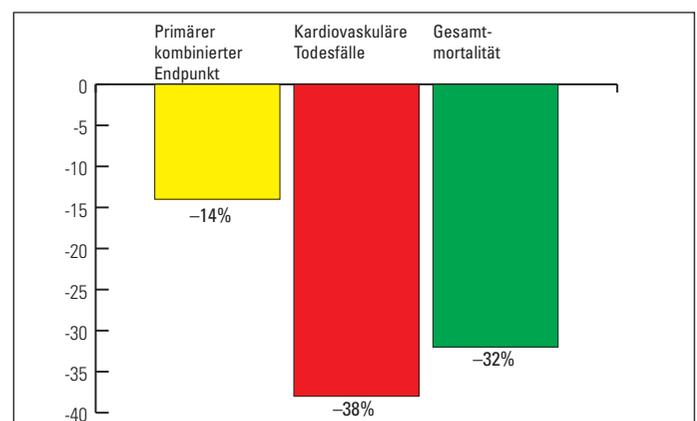


Abbildung 1: Risikoreduktion unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on zur Standardtherapie gegeben (EMPA-REG-OUTCOME®-Studie)

Ereignissen und Sterblichkeit. Primärer kombinierter Endpunkt war die Dauer bis zum ersten nicht tödlichen Herzinfarkt, nicht tödlichen Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod. Ausgewertet wurden zudem unter anderem die Gesamtmortalität und Daten zur Nephropathieentwicklung. Während der medianen Beobachtungsdauer von 3,1 Jahren sank mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo das Risiko für den primären Endpunkt signifikant um 14 Prozent. Das beruht vor allem auf dem Rückgang kardiovaskulärer Todesfälle um 38 Prozent ( $p < 0,0001$ ). Herzinfarkt und Schlaganfälle änderten sich nicht signifikant. Die Gesamtmortalität vs. Placebo ging um ein Drittel zurück ( $-32\%$ ;  $p < 0,0001$ ), Klinikweisungen wegen Herzinsuffizienz reduzierten sich ebenfalls um ein Drittel ( $p = 0,0017$ ). Als Begleiteffekt sank das Risiko für neue oder sich verschlechternde Nephropathien signifikant um 39 Prozent. Zudem verlangsamte sich im Vergleich zum Placeboarm die eGFR-Abnahme nach einer anfänglich leichten Zunahme (2, 3).

### Die LEADER-Studie

Nach der Studie EMPA-REG hat jetzt allerdings das humane GLP1-Analogon Liraglutid (Victoza®) mit der LEADER-Studie nachgezogen. Sie schloss in 32 Ländern 9340 Diabetes-Typ-2-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein und wies erstmals für einen GLP1-Rezeptoragonisten, also einen darmhormonbasierten Ansatz, in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie einen kardiovaskulären Nutzen bei kardiovaskulär stark gefährdeten Diabetes-Typ-2-Patienten nach: Liraglutid verringerte ihr Risiko signifikant (4). Vor wenigen Monaten wurden die Daten vorgestellt. Die Patienten hatten zusätzlich zur Standardtherapie aus kardiovaskulären Medikamenten, Antidiabetika und Lebensstiländerung einmal pro Tag Liraglutid oder ein Placebo erhalten. Liraglutid bewirkt eine glukoseabhängige Erhöhung der Insulinsekretion und eine Senkung der Glukagonsekretion der Alphazellen mit entsprechender Verbesserung von Blutzuckerwerten und HbA<sub>1c</sub>. Zudem sinkt die hepato gene Glukoseausschüttung, die Magenentleerung verlangsamt sich, und das Hungergefühl lässt nach. Das wirkt sich auch auf das Gewicht aus. Liraglutid konnte bis zu einer Höchstdosis von 1,8 mg auftitriert werden.

### Auch hier: Weniger Patienten, die durch ein kardiovaskuläres Ereignis sterben

Die Studie startete im September 2010; die Patienten wurden 3½ bis maximal 5 Jahre beobachtet. Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt umfasste auch hier das erste Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses – des kardiovaskulären Todes oder des ersten nicht tödlichen Herz-

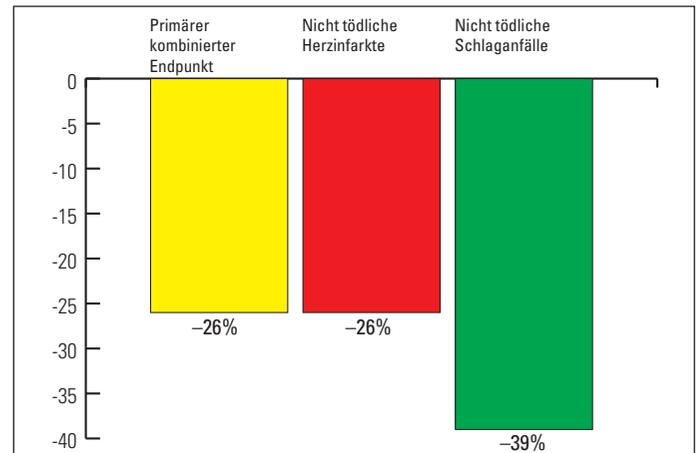


Abbildung 2: Risikoreduktion unter Semaglutid im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on zur Standardtherapie gegeben (Studie SUSTAIN-6)

infarktes oder nicht tödlichen Schlaganfalls. Im Vergleich zu Placebo trat der primäre Endpunkt im Liraglutid-Arm um 13 Prozent seltener ein. Dieser Vorteil war mit  $p = 0,01$  (für Überlegenheit) signifikant ( $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit). Nicht tödliche Herzinfarkte und nicht tödliche Schlaganfälle verzeichneten numerisch eine Abnahme. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit ging mit Liraglutid signifikant um 22 Prozent zurück ( $p < 0,007$ ). Das galt ähnlich für Todesfälle aller Ursachen im Verumarm ( $-15\%$ ,  $p = 0,02$ ). Daneben wurden nierenbezogene Ereignisse signifikant reduziert ( $-22\%$ ;  $p = 0,003$ ). Das Auftreten einer neuen, persistierenden Makroalbuminurie ging um 26 Prozent zurück. Gegenüber der Kontrollgruppe nahmen Verumpatienten darüber hinaus in 3 Jahren 2,3 kg mehr ab. Unerwünschte Nebeneffekte trafen mit 62,3 vs. 60,8 Prozent in beiden Gruppen gleich viele Probanden. Im Liraglutid-Arm waren gastrointestinale Ereignisse der häufigste Grund für einen Abbruch der Therapie (4, 5).

### Der Newcomer: Noch nicht zugelassen, aber kardiovaskulär schon im Spitzenteam

Das GLP1-Analogon Semaglutid ist noch gar nicht erhältlich. Es hat aber mit der Studie SUSTAIN-6 schon erfolgreich seine kardiovaskuläre Prüfung absolviert. Der Aufbau der Studie entspricht demjenigen der Studien EMPA-REG und LEADER: Vergleich der Verum- und der Placebozugabe zu einer auf Diabetes und kardiovaskuläre Probleme bezogenen Standardtherapie. Die Teilnehmer sind wieder Diabetes-Typ-2-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Ereignisrisiko ( $n = 3297$ ), und der primäre Endpunkt ist identisch. Das Ergebnis: nicht tödliche Herzinfarkte  $-26$  Prozent, nicht tödliche Schlaganfälle  $-39$  Prozent (Abbildung 2). Das Risiko für den kombinierten Endpunkt insgesamt sank um 26 Prozent. Auch

die Gefahr einer Nephropathie oder deren Verschlechterung scheint günstig beeinflusst zu werden.

Die wirksame HbA<sub>1c</sub>-Senkung wurde schon vorher belegt: Im Mittel erreichten die Patienten in 30 Wochen mit 0,5 mg oder 1,0 mg (einmal wöchentlich) eine Verbesserung um 1,4 Prozent beziehungsweise 1,8 Prozent. Im Placeboarm waren es nur –0,1 Prozent. Parallel notierten die Verumgruppen eine Gewichtsabnahme um 3,7 kg und 6,4 kg (6).

### **Welche Studien stehen noch aus?**

Ob sich ähnliche kardiovaskuläre Erfolge wie bei den beschriebenen Antidiabetika auch für Canagliflozin, Dapagliflozin, Exenatid und Linagliptin ergeben, muss sich noch zeigen. Erste Ergebnisse werden in diesem Jahr für Canagliflozin erwartet.

### **Moderne und neue Insuline**

In der Diabetestherapie ist unter anderem zu beachten, dass sowohl Hypoglykämien kardiovaskulär riskant werden können als auch den Blutzuckerspitzen nach dem Essen in dieser Hinsicht Bedeutung zukommt, auch wenn über Letztere teilweise noch diskutiert wird.

### **Fiasp® ist seit Januar als neues Bolusinsulin zugelassen**

Jedenfalls können mit dem ersten, sehr frühen und steilen körpereigenen Insulinpeak beim Essen selbst die kurz wirksamen Insulinanaloga bis jetzt nur begrenzt mithalten. Jetzt hat die Europäische Kommission am 9. Januar 2017 das neue Mahlzeiteninsulin Fiasp® für erwachsene Diabetespatienten zugelassen. Es soll bis Juni 2017 in den ersten europäischen Ländern eingeführt werden und enthält eine neue Formulierung des kurz wirksamen Analoginsulins Aspart (NovoRapid®). Im Vergleich dazu wirkt es aber noch schneller, kommt also dem physiologischen Tempo der Insulinsekretion gesunder Menschen näher. Es zielt somit besonders auf das schnelle Abfangen postprandialer Glukoseanstiege. Das höhere Wirktempo wurde durch das Hinzufügen von L-Arginin und Niacinamid (Vitamin B<sub>3</sub>) erreicht. Vitamin B<sub>3</sub> etwa sorgt dafür, dass die Insulinhexamere nach der subkutanen Injektion schneller in Monomere zerfallen und so beschleunigt absorbiert werden können.

Der Effekt der neuen und der alten Aspartformulierung wurde in Studien mit 1832 Diabetes-Typ-1- und -Typ-2-Patienten verglichen. Sie injizierten ihr Insulin jeweils zur Mahlzeit oder 20 Minuten nach deren Beginn. Das Ergebnis: Im Vergleich zur alten Aspartformulierung fiel die HbA<sub>1c</sub>-Senkung nach 26 Wochen mit dem neuen Insulin zu den Mahlzeiten bei Diabetes-Typ-1-Patienten signifikant stärker aus. Auch

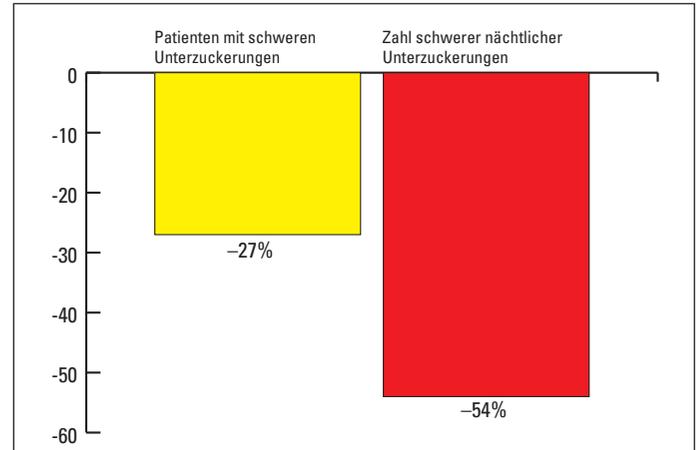


Abbildung 3: Schwere Unterzuckerungen und nächtliche schwere Unterzuckerungen unter Insulin Degludec: Reduktion im Vergleich zu Placebo (jeweils Add-on-Gabe zur Standardtherapie)

stiegen die Blutzuckerwerte 2 Stunden postprandial weniger an. Bei einer Gabe 20 Minuten nach Essensbeginn war die HbA<sub>1c</sub>-Verbesserung immer noch so gut wie mit der konventionellen Aspartvariante zu den Mahlzeiten (7). Bei Diabetes-Typ-2-Patienten führte die Gabe zu den Mahlzeiten mit beiden Insulinen zu vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Abnahmen. Die postprandialen Ein-Stunden-Werte aber fielen mit dem neuen Bolusinsulin signifikant besser aus (8).

### **Insulin Degludec: Kardiovaskuläre Sicherheit und weniger schwere Hypoglykämien**

Auch bei Insulinen wird die kardiovaskuläre Sicherheit geprüft, die des Analoginsulins Degludec (Tresiba®) zum Beispiel im Vergleich mit Insulin Glargin U100 in der DEVOTE-Studie. Insulin Degludec hat eine flache, stabile blutzuckersenkende Wirkung, die über 42 Stunden im therapeutischen Dosierungsbereich liegt. In der Studie erhielten 7637 kardiovaskulär hochgefährdete Typ-2-Diabetiker als Add-on zur Standardtherapie je eines der beiden Insuline. Ende November letzten Jahres war klar: Die Zeit bis zum ersten schweren kardiovaskulären Ereignis unterschied sich nicht. Auch die mittlere Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes war vergleichbar. Mit Insulin Degludec erlitten aber 27 Prozent weniger Patienten eine schwere Unterzuckerung. Vor allem nächtliche schwere Ereignisse nahmen signifikant um 54 Prozent ab (Abbildung 3).

### **Fixkombination aus Basalinsulin und GLP1-Analogen**

IDegLira (Xultophy®) ist die erste einmal täglich applizierbare Fixkombination aus lang wirksamem Basalinsulin und GLP1-Analogen. Sie steht in der Schweiz seit 2014 zur Verfügung und enthält das basale Insulin Degludec plus Liraglutid.

### Merksätze

- ✓ Es gibt offenbar Antidiabetika, die nicht nur erhöhte Blutzuckerspiegel, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko von Diabetes-Typ-2-Patienten verringern können. Das zeigen Outcome-Studien der letzten Monate mit Liraglutid (Victoza®), Semaglutid und Empagliflozin (Jardiance®).
- ✓ Die Präparate wurden bei Diabetes-Typ-2-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit Placebo jeweils als Add-on zu einer Diabetes- und kardiovaskulären Standardtherapie verglichen. Gegenüber Placebo verzeichneten die bereits im Handel befindlichen Präparate unter anderem eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle sowie der Gesamtmortalität. Für das noch nicht zugelassene Semaglutid wurden im September 2016 eine starke Reduktion nicht tödlicher Herzinfarkte sowie nicht tödlicher Schlaganfälle bekanntgegeben. Bei allen drei Präparaten scheinen auch die Nieren zu profitieren.
- ✓ Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Patienten ist gross, denn sowohl Diabetes als auch kardiovaskuläre Ereignisse kosten Lebenszeit. Bei einer 55-jährigen Frau zum Beispiel mindert Diabetes die Lebenserwartung um etwa 7 Jahre; Diabetes plus Herzinfarkt summieren sich auf rund 16 Jahre weniger.
- ✓ Ebenfalls neu: Am 9. Januar 2017 hat die Europäische Kommission das neue Mahlzeiten-Insulin Fiasp® für erwachsene Diabetespatienten zugelassen. Es enthält eine neue Formulierung des kurz wirksamen Analoginsulins Aspart (NovoRapid®) und wirkt noch schneller, was dem physiologischen Tempo der Insulinsekretion gesunder Menschen näherkommt.

Eine Metaanalyse der EDITION-Studien ergab zudem ein günstigeres Hypoglykämieprofil für Insulin Glargin U300 versus U100, dies auch unabhängig vom erreichten HbA<sub>1c</sub>-Wert (11). **X**

#### Referenzen:

1. The emerging risk factor collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity with Mortality. JAMA 2015, 314: 52–60.
2. Zinman B et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM 2015, 373: 2117–2128.
3. Wanner C et al.: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. NEJM 2016, 375: 323–334.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. NEJM 2016; In Press. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
5. 52. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in München, Int. Pressekonferenz von Novo Nordisk, 14. September 2016, und Vortrag Davies M, 15. September 2016.
6. Int. Pressekonferenz von Novo Nordisk, 14. September 2016, und Vortrag Davies M, 15. September 2016; im Rahmen der 52. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in München.
7. Russel-Jones D et al.: Diabetes 2016, 65, Suppl. 1: ADA, Juni 2016, New Orleans, A77.
8. Bowering K et al.: Diabetes 2016, 65, Suppl. 1: ADA, Juni 2016, New Orleans, A63.
9. Lingvay I et al.: 52. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 13.9.2016, München, Abstr. 890.
10. Ritzel R et al.: Diabetes Obes Metab 2015; 17: 859–867.
11. Bonadonna R et al.: ADA, Juni 2016, New Orleans, 928-P.

Während der Tagung der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) im September 2016 in München wurden dazu unter anderem Daten der Studie DUAL V vorgestellt. Deren Teilnehmer hatten zuvor mit 20 bis 50 E Insulin Glargin U100 keine gute Einstellungsqualität erreicht.

Verglichen wurde der Einsatz von IDegLira (max. 50 E Deg und 1,8 mg Lira) mit dem Auftitrieren von Insulin Glargin U100. Das Nüchternblutzuckerziel lag bei 130 mg/dl. Die Chance der IDegLira-Patienten, ihren Zielwert ohne bestätigte Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu verwirklichen, erwies sich im Vergleich zum Auftitrieren von Insulin Glargin U100 als deutlich besser. Der Unterschied war mit 41,4 versus 14,3 Prozent hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) (9).

### Niedrigeres Unterzuckerungsrisiko mit dem U300-Basalinsulin

Insulin Glargin ist seit einiger Zeit nicht nur als U100 (Lantus®), sondern auch dreifach konzentriert als U300 (Toujeo®, 300 E/ml) erhältlich. Das hat Vorteile: So ist das bei der einmal täglichen Injektion subkutan gesetzte Volumen kleiner und weist eine entsprechend reduzierte Oberfläche auf. Aus der kleineren Oberfläche wiederum wird das Insulin langsamer, gleichmässiger und länger freigesetzt. Als Nutzen daraus zeigte sich mit Insulin Glargin U300 bei Diabetes-Typ-2-Patienten in verschiedenen Studien ein geringeres Hypoglykämierisiko als mit U100, oft auch in der Nacht (10).