

## Diabetestherapie

# Immer mehr Antidiabetika mit kardiovaskulärem Zusatznutzen

**In den letzten Jahren hat die Zahl der neueren Antidiabetika mit belegtem kardiovaskulären Nutzen für Typ-2-Patienten deutlich zugenommen. Sie finden hier einen kurzen Überblick über diese Präparate und weitere News zur Diabetestherapie – ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Die kardiovaskulären Effekte der neuen Medikamente haben jedenfalls Leitlinien beeinflusst.**

Von Helga Brettschneider

Zu den neueren Antidiabetika, die für kardiovaskuläre Nutzeffekte bekannt sind, zählen unter anderem der GLP-1-Rezeptoragonist Liraglutid (Victoza<sup>®</sup>), der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>) sowie Semaglutid (Ozempic<sup>®</sup>). Liraglutid (Victoza<sup>®</sup>) verringerte in der LEADER-Studie bei Typ-2-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eben dieses Risiko signifikant ( $n = 9340$ ) (1). Die Patienten hatten zusätzlich zu ihrer kardiovaskulären und der Diabetes-Standardtherapie einmal täglich Liraglutid oder ein Placebo erhalten. Liraglutid führt zu einer glukoseabhängigen Zunahme der Insulinsekretion, während hepatische Glukoseausschüttung und Hungergefühl abnehmen. So profitiert auch das Gewicht. Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (erster nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) trat mit Liraglutid seltener auf als im Placeboarm ( $-13\%$ ,  $p = 0,01$  für Überlegenheit). Mit Liraglutid nahm auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit signifikant ab ( $-22\%$ ;  $p < 0,007$ ), ebenso die Gesamtmortalität ( $-15\%$ ,  $p = 0,02\%$ ). Verumpatienten verloren zudem mehr Gewicht als die Kontrollen (zusätzliche Abnahme in 3 Jahren:  $-2,3$  kg). Darüber hinaus gingen Nierenereignisse um 22 Prozent zurück ( $p = 0,003$ ); neue, persistierende Makroalbuminurien sogar um 26 Prozent (1, 2).

Das GLP1-Analagon Semaglutid mit s.c. Gabe (Ozempic<sup>®</sup>) hat die SUSTAIN-6-Studie erfolgreich abgeschlossen. Sie ist sehr ähnlich aufgebaut und umfasst 3297 Typ-2-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Ereignisrisiko. Im Vergleich zur Placebogabe verringerte die Zugabe des Medikamentes nicht tödliche Schlaganfälle um 39 Prozent ( $p = 0,04$ ) und nicht tödliche Herzinfarkte um 26 Prozent. Das Risiko für pri-

märe Endpunkt-Ereignisse nahm signifikant um 26 Prozent ab (Dauer: 2 Jahre). Die Verumpatienten verloren zudem deutlich an Gewicht – mit der 1-mg-Dosis zum Beispiel im Mittel 4,3 kg mehr als mit Placebo (3). Das Medikament wird nur einmal wöchentlich gegeben.

Den kardiovaskulären Einfluss von Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>) prüfte die Studie EMPA-Reg OUTCOME<sup>®</sup> (4). 7020 Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulärer Erkrankung und HbA<sub>1c</sub>-Werten von 7,0 bis 10,0 Prozent erhielten als Add-on zur antidiabetischen/kardiovaskulären Standardtherapie einmal täglich den SGLT2-Inhibitor Empagliflozin (10 mg oder 25 mg, oral) oder ein Placebo. SGLT2-Hemmer erhöhen die Ausscheidung von Glukose über den Urin. Das senkt den Blutzucker und kann das Gewicht mindern. Ausserdem ist das Hypoglykämierisiko von SGLT2-Hemmern gering (2). Im Vergleich zu Placebo traten in median 3,1 Jahren signifikant 14 Prozent weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf (1. Endpunkt: 3-Punkte-MACE). Vor allem kardiovaskuläre und Gesamtmortalität sanken ( $-38\%$ ,  $-32\%$ ; beide  $p < 0,001$ ). Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz nahmen um 34 Prozent ab ( $p = 0,0017$ ) (Abbildung). Das Risiko für neue oder sich verschlechternde Nephropathien sank signifikant um 39 Prozent (5).

Auch das kardiovaskuläre Schutzpotenzial von Canagliflozin (Invokana<sup>®</sup>) und Dulaglutid (Trulicity<sup>®</sup>) ist belegt. So hat Canagliflozin in der Studie CANVAS den kombinierten primären Endpunkt (3-Punkte MACE) versus Placebo signifikant um 14 Prozent gesenkt. Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz nahmen um ein Drittel ab (Abbildung). Darüber hinaus profitierten auch die Nieren erheblich (kombinierter Endpunkt:  $-40$  Prozent (HR 0,60; 95%-KI: 0,47–0,77) (6).

Dulaglutid wiederum verringerte in der REWIND-Studie signifikant den primären Endpunkt (3-Punkte-MACE) (HR 0,88; 95%-KI: 0,79–0,99;  $p = 0,026$ ) sowie nicht tödliche Schlaganfälle (HR 0,76; 95%-KI: 0,61–0,95;  $p = 0,017$ ) (7). Dazu kam noch die Verbesserung des sekundären kombinierten mikrovaskulären Endpunktes. Dies galt vor allem für das renale Outcome (HR 0,85; 95%-KI: 0,77–0,93;  $p = 0,0004$ ).

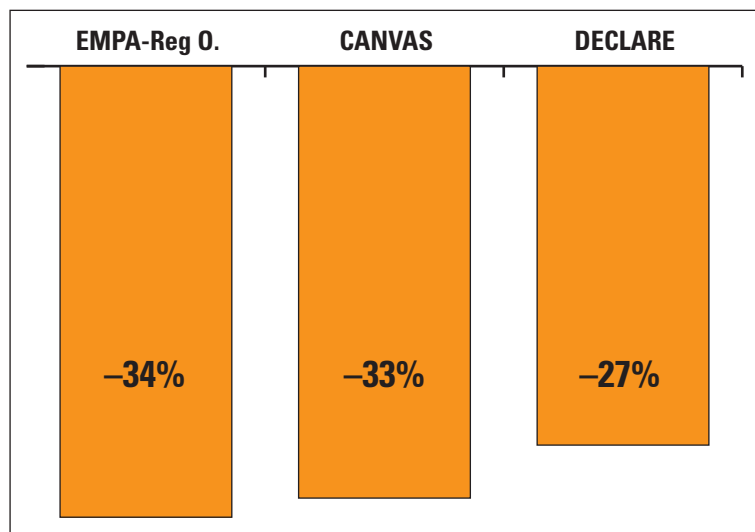


Abbildung: Verringerung der Hospitalisierungsraten wegen Herzinsuffizienz unter Empagliflozin (Studie EMPA-Reg Outcome), Canagliflozin (Studie CANVAS) und Dapagliflozin (Studie DECLARE) (siehe Text). Die Ergebnisse stammen aus verschiedenen Studien und sind nicht direkt vergleichbar.

### **Dapagliflozin: Antidiabetikum oder Mittel gegen Herzinsuffizienz?**

In DECLARE verringerte der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin (Forxiga®) versus Placebo bei Typ-2-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko signifikant die Rate herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen (HR 0,73; 95%-KI: 0,61–0,88) (8) (Abbildung).

Die DAPA-HF-Studie brachte dann die Erkenntnis, dass er dies offenbar auch bei herzinsuffizienten Patienten ohne Diabetes schafft (9–11). Die mehr als 4700 Teilnehmer von DAPA-HF litten unter Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II-IV). Die Studie prüfte die Herzwirksamkeit des SGLT2-Hemmers auch bei Patienten ohne Diabetes, die unter Herzschwäche und verringerter Auswurfleistung litten (maximal 40%). So erhielten die Probanden als Zugabe zur Standardbehandlung gegen Herzinsuffizienz (bei Diabetes-patienten auch zur antidiabetischen Behandlung) Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder ein Placebo. Als primärer Endpunkt wurden unter anderem die Zunahme der Herzinsuffizienz und der kardiovaskuläre Tod erfasst. Über rund 1,5 Jahre (Median) ereilte der kombinierte primäre Endpunkt mehr als jeden fünften Placebopatienten, aber weniger als jeden sechsten unter Dapagliflozin. Der Nutzen war signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Risikoreduktion unter dem SGLT2-Hemmer lag bei rund 26 Prozent – bei Diabetikern und bei Nichtdiabetikern.

### **Geänderte Therapieempfehlungen**

Als Folge der neuen Erkenntnisse über die zusätzlichen Nutzeffekte vieler Antidiabetika haben diverse Fachgesellschaften ihre Therapieempfehlungen geändert. Begleiterkrankun-

gen der Patienten sind jetzt zum Beispiel auch bei den gemeinsamen Konsensempfehlungen der Amerikanischen (ADA) und der Europäischen (EASD) Diabetesgesellschaft stärker in den Mittelpunkt gerückt: So kann es sich bei Diabetikern mit Herz- oder Nierenproblemen nach/mit Metformin lohnen, bevorzugt den zusätzlichen Einsatz von SGLT-2-Hemmern oder GLP1-Analoga zu erwägen. Ohne solche Krankheiten dagegen kommt es dem Patienten vielleicht vor allem auf eine gewichtsfreundliche Therapie an oder darauf, Hypoglykämien zu vermeiden (12).

### **Insuline für alle und ein orales Antidiabetikum für Typ 1-Diabetes**

#### **Das erste orale Antidiabetikum für den Typ 1**

Mit dem SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg) hat die Europäische Kommission 2019 zum ersten Mal ein orales Antidiabetikum auch zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes in der EU zugelassen. Konkret gilt dies für den Einsatz als Ergänzung zu Insulin bei erwachsenen Typ-1-Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes, mit einem Body-Mass-Index ab 27 kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin alleine trotz optimaler Insulintherapie keine ausreichende Kontrolle erlaubt. Dapagliflozin kann HbA<sub>1c</sub>, Insulinbedarf und Gewicht günstig beeinflussen.

#### **Insulin Lispro 200 E/ml**

Höher konzentriertes Insulin kann Vorteile bringen. So muss der Patient bei gleicher Insulindosis nur ein geringeres Volumen an Insulin injizieren. In einer Cross-over-Studie haben jetzt Gentile et al. die Konzentrationen U-100 und U-200 des Bolusinsulins Lispro (Humalog®) einem Vergleich unterzogen. Die höhere U-200-Konzentration schnitt besser ab: in den Bereichen HbA<sub>1c</sub>, Nüchternblutzuckervariabilität und Hypoglykämien (13). Ausserdem brauchten die U-200-Patienten rund ein Fünftel weniger Insulin und waren mit ihrer Therapie zufriedener.

#### **Insulin degludec**

In einer Insulintherapie sollte das Unterzuckerungsrisiko möglichst niedrig sein. Das basale Insulin degludec (Tresiba®) hat gegenüber Insulin glargin 100 E/ml bei diversen Patientenpopulationen verringerte Hypoglykämieraten erreicht. So war in der Studie DEVOTE die Rate schwerer Hypoglykämien versus Insulin glargin 100 bei vergleichbarem HbA<sub>1c</sub> bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko um 40 Prozent niedriger (14).

Die Studie CONCLUDE verglich bei 1609 Typ-2-Patienten Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec versus Insulin glargin 300 E/ml (15). Die Probanden wiesen mindes-

tens einen Risikofaktor für Hypoglykämien auf und hatten bereits Insulinerfahrung. Die Studientherapie bestand aus dem basalen Insulin degludec oder Insulin glargin 300 E/ml) ± oralen Antidiabetika. Primärer Endpunkt war die Rate bestätigter symptomatischer oder schwerer Unterzuckerungen (bs/swU) in den 36 Wochen der Erhaltungsphase. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die Rate nächtlicher bs/swU und schwere Unterzuckerungen in der Erhaltungsphase zu jeder Tageszeit. Insulin degludec verbuchte im primären Endpunkt einen zahlenmässigen, nicht signifikanten Vorteil. In allen sekundären Hypoglykämie-Endpunkten (explorative Auswertung) aber war das Basalinsulin signifikant überlegen. Die Vorteile betragen zum Beispiel bei den nächtlichen bestätigten symptomatischen oder schweren Ereignissen –37 Prozent und bei schweren Hypoglykämien in der Erhaltungsphase –80 Prozent.

### **Erweiterte Zulassungen**

Das Mischinsulin Ryzodeg<sup>®</sup> enthält eine Kombination aus Insulin degludec und Insulin Aspart (Basalinsulin: 70%, Bolusinsulin: 30%). Sein Einsatzbereich wurde im März 2019 erweitert und schliesst jetzt in der Schweiz auch Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes ab einem Alter von 2 Jahren ein, wenn die klassische intensivierete Insulintherapie (Basal-Bolus-Therapie) nicht möglich oder unerwünscht ist. Zu beachten ist, dass in einer klinischen Studie, an der Kinder und Jugendliche teilnahmen, eine – numerisch – höhere Rate schwerer Hypoglykämien gegenüber der Vergleichsgruppe auftrat. Deshalb empfiehlt die Fachinformation besondere Vorsicht («sollte») für die Anwendung bei diesen Patienten. Um ein Unterzuckerungsrisiko zu minimieren, ist beim Umstellen von einer anderen Insulintherapie eine Verringerung der Insulin-Gesamtdosis in Betracht zu ziehen («muss») (16). Für Insulin glargin 300 E/ml (Toujeo<sup>®</sup>) liegt eine EU-Zulassungserweiterung der Europäischen Kommission vom November 2019 vor: Die Kommission sieht den Einsatzbereich des hoch konzentrierten Basalinsulins jetzt auch bei Kindern ab 6 Jahren. Hintergrund sind die Ergebnisse von EDITION JUNIOR. In dieser Studie erreichte Insulin glargin 300 U/ml bei Kindern und Adoleszenten mit Typ-1-Diabetes eine vergleichbare glykämische Kontrolle wie Insulin glargin 100 E/ml (Lantus<sup>®</sup>). Auch das Sicherheitsprofil war ähnlich. Allerdings wurde für Insulin glargin 300 U/ml ein wesentlicher Trend zu einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien angegeben (17).

Ob der Wechsel von einem Bolusinsulin auf ein anderes die Diabeteskontrolle verbessern kann, hat die Real-World-Studie IGLU-S untersucht. Sie schloss Typ-1- und Typ-2-Patienten ein, die mit mittleren HbA<sub>1c</sub>-Werten von 8,36 be-

ziehungsweise 8,3 Prozent trotz Insulingabe keine gute Einstellungsqualität erzielten. Sie profitierten aber von einem Wechsel des Bolusinsulins hin zum Mahlzeiteninsulin Insulinglulisin (Apidra<sup>®</sup>): Damit schafften es jeder zweite Typ-1-Patient und fast ebenso viele Typ-2-Diabetiker (45%), ihren individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert zu verwirklichen. Schwere oder schwere nächtliche Unterzuckerungen wurden dabei nicht beobachtet (18).

Seit dem 4. Februar 2020 ist ausserdem eine neue Kombinationsmöglichkeit für Liraglutid möglich: Es kann jetzt auch in Kombination mit einem SGLT2-Hemmer eingesetzt werden (19).

### **Medikamente: Entwicklungen**

#### **Neue Insulinformen in den Pipelines**

In den Pipelines der Hersteller befinden sich derzeit mehrere neue Insulinformen, deren Realisierung die Therapie der Patienten voranbringen könnte. Ein orales Insulin etwa könnte ihnen die Insulingabe erheblich erleichtern und schon den Insulinstart für Arzt und Patient entspannter gestalten. Dafür sind allerdings noch einige Hürden zu überwinden. Da wären beispielsweise die schlechte Bioverfügbarkeit und eine reichlich variable Resorption, die sich auch von den Mahlzeiten beeindrucken lässt, die ja auch Patienten in der Regel mehrmals täglich zu sich nehmen. Ein in der Entwicklung befindliches orales Basalinsulin etwa erreichte im Vergleich zu Insulin glargin zwar eine eindrucksvolle HbA<sub>1c</sub>-Senkung und dies bei nur seltenen milden Unterzuckerungen. Für den gleichen Effekt wie beim Vergleichsprodukt ist allerdings zurzeit noch eine mehr als 50-fach höhere Dosis erforderlich (20). Es besteht also noch Optimierungsbedarf.

Daneben hat ein nur noch wöchentlich zu injizierendes Insulin eine Phase-II-Studie abgeschlossen. Auch die Erfüllung des Patientenwunsches nach einem glukosesensitiven Insulin, das also seine Wirkung glukoseabhängig entfaltet, scheint langsam näher zu rücken: Im Tiermodell hat es bereits gut funktioniert.

#### **Vielversprechend: Imeglimin**

Beim Europäischen Diabeteskongress in Barcelona wurde im September 2019 die Phase-III-Studie TIMES 1 zu Imeglimin vorgestellt. Imeglimin hat im Tierversuch bereits vielversprechende Effekte gezeigt, so zum Beispiel eine glukoseabhängige Erhöhung der Insulinsekretion. Das in der Entwicklung befindliche orale Antidiabetikum ist der erste Vertreter einer neuen Klasse, der oxidativen Phosphorylierungsblocker beziehungsweise der Glimine. Es zielt auf drei Defekte ab, die für den Typ-2-Diabetes von Bedeutung sind. So erhöht es in den Betazellen des Pankreas die Insulinsekretion, verringert

die hepatische Glukoneogenese und steigert darüber hinaus die Insulinsensitivität der Muskulatur.

An TIMES 1 nahmen 205 erwachsene Patienten mit einer Diabetesdauer von mindestens drei Monaten und HbA<sub>1c</sub>-Werten zwischen 7 und 10 Prozent teil. Sie erhielten 24 Wochen lang Imeglimin oder ein Placebo. Das Ergebnis: Unter Imeglimin verringerte sich die Nüchternblutglukose durchschnittlich um 19 mg/dl (signifikant). Im Vergleich zum Placeboarm fiel ausserdem der HbA<sub>1c</sub>-Wert um 0,87 Prozent niedriger aus, ein ebenfalls signifikanter Vorteil ( $p < 0,0001$ ). Schwere Unterzuckerungen traten nicht auf. Mit 44,3 versus 44,9 Prozent erwies sich zudem die Gesamtrate an Nebenwirkungen in beiden Studienarmen als vergleichbar (21, 22).

### Orales Semaglutid: Die erste «GLP1-Tablette»

Von dem GLP1-Analogen Semaglutid (s.c. Gabe) existiert inzwischen auch eine Variante zur oralen Verabreichung. In den USA ist die Semaglutid-Tablette bereits ergänzend zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern zugelassen. Die Patienten müssen sie nur einmal täglich einnehmen.

Mit dem oralem Semaglutid steht erstmals eine «GLP1-Tablette» zur Verfügung. In Europa läuft bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) derzeit das Zulassungsverfahren für den Einsatz der neuen Therapieoption bei ungenügend eingestellten Typ-2-Patienten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat im Januar eine positive Empfehlung für das Präparat abgegeben. **x**

### Referenzen:

1. Marso SP et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; In Press. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
2. Landgraf R et al.: Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-2-Diabetes. Okt. 2019; Diabetologie 2019; 14 (Suppl 2): S167–S187.
3. Marso SP et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834–1844.
4. Zinman B et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–2128.
5. Wanner C et al.: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 323–334.
6. Neal B et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644–657.
7. Gerstein HC et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 121–130.
8. Wiviott SD et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380 (4): 347–357.
9. Mitteilung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) im Rahmen der Jahrestagung der EASD am 18. September 2019 in Barcelona.
10. McMurray JJV et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019, September 19, DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
11. Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), September 2019.
12. Davies MJ et al.: Konsensusbericht ADA/EASD 2018. Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669–2701.
13. Gentile S et al.: A randomized, open-label, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin U-100 versus concentrated lispro insulin U-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment adherence. Expert Opin Drug Saf 2018; 17 (5): 445–450.
14. Marso SP et al.: Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 723–732.
15. Philis-Tsimikas A et al.: EASD 2019, Barcelona, Abstr. 90.
16. Fachinformation Ryzodeg, Stand 1/2018.
17. Danne T et al.: Insulin glargine 300 U/ml (Gla300) provides effective glycemic control in youths with type 1 diabetes (T1D): the EDITION JUNIOR Study. 45. ISPAD-Jahrestagung, Poster P240, Boston, Oktober 2019.
18. Seufert J et al.: Diabetologie und Stoffwechsel 2019; 14(S 01): S75.
19. Fachinformation Victoza, Stand 10/2019.
20. Arand M: Von Schildkröten lernen. Diabetes Zeitung DDG 10.2019.
21. Fouqueray P et al.: Imeglimin – A New Oral Anti-Diabetic that Targets the Three Key Defects of type2 Diabetes. J Diabetes & Metabol, January 2011, DOI: 10.4172/2155-6156.100012.
22. Schatz H: Imeglimin, ein neues orales Antidiabetikum ante portas. Am 19.9.2019 auf <https://blog.endokrinologie.net/imeglimin-4292>.

## FAZIT

- ▲ Für immer mehr der neueren Antidiabetika wurden in Studien zusätzliche kardiovaskuläre Nutzeffekte gefunden, so zum Beispiel bei verschiedenen SGLT2-Hemmern unter anderem erheblich reduzierte Hospitalisierungsraten wegen Herzinsuffizienz und bei verschiedenen GLP1-Analoga beispielsweise eine klar verringerte kardiovaskuläre Sterblichkeit, Gesamtsterblichkeit und/oder Abnahme nicht tödlicher Myokardinfarkte oder Schlaganfälle. Oder deutliche Verbesserungen des renalen Outomes.
- ▲ Die EMA hat erstmals ein orales Antidiabetikum für Typ-1-Patienten zugelassen.
- ▲ Liraglutid kann jetzt auch mit einem SGLT2-Hemmer kombiniert werden.
- ▲ An der Entwicklung neuartiger Insulinpräparate – wie einem Insulin, das nur glukoseabhängig wirkt, einem oralen Insulin oder einem Präparat, das nur einmal pro Woche injiziert werden muss, wird intensiv geforscht.
- ▲ Glimine sind eine neue Klasse der oralen Antidiabetika, mit glukoseabhängiger Wirkung. Der bislang einzige Vertreter ist Imeglimin. Zu ihm wurden vielversprechende Phase-3-Daten vorgestellt.
- ▲ Nach dem s.c. Semaglutid kommt wohl bald auch ein orales Semaglutid: die erste «GLP1-Tablette». In den USA ist sie schon erhältlich. In Europa läuft zurzeit ein Zulassungsverfahren.



*DoXli meint:*

**Was manche nicht begriffen haben:  
Der Roman «1984» von George Orwell  
war eine Warnung, keine Anleitung!**