

# Aus Forschung und Entwicklung

## Herzinsuffizienz

### Wirkungen von Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Dr. Matthias Desch, Kogl, Österreich

**Rezente Daten zu Natrium-Glucose-Kotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren, die mittlerweile einen hohen Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 haben, belegen einen Vorteil bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Ende 2020 wurde die EMPEROR-Reduced-Studie zu Empagliflozin veröffentlicht und nun in weiteren Einzelpublikationen nochmals detailliert analysiert.**

**S**GLT-2-Inhibitoren haben mittlerweile einen hohen Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (DMII), da sie nachweislich das kardiovaskuläre Risiko senken. Im Gegensatz zu anderen antidiabetischen Medikamenten reduzieren sie aber unter anderem auch speziell das Risiko für Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um etwa 30 bis 35 %, was besonders bei Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion erkennbar war. Dieser Effekt scheint nicht allein durch die blutzuckersenkende Wirkung hervorgerufen zu werden.

Nach neueren Daten senkt der Einsatz von Dapagliflozin (Forxiga®, DAPA-HF) und Empagliflozin (Jardiance®, EMPEROR-Reduced) zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) das Risiko für kardiovaskulären Tod und Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Herzinsuffizienz. SGLT-2-Hemmer läuten deshalb einen Paradigmenwechsel in der Therapie der HFrEF mit und ohne DMII ein. Im Gegensatz zur DAPA-HF wurden in EMPEROR-Reduced [1] Patienten

in schlechterem Allgemeinzustand eingeschlossen. Dazu publizierten die Forscher kürzlich separat weitere Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit vorgegebenen Endpunkten [2–5].

#### Studiendesign

Bei EMPEROR-Reduced handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, ereignisgesteuerte Studie zu Empagliflozin, in die Patienten mit Herzinsuffizienz nach NYHA II–IV mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$  eingeschlossen wurden. Diese konnten zusätzlich auch unter Diabetes und/oder einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) leiden. Um den Anteil an Hochrisikopatienten groß zu halten, war bei einer HFrEF  $> 30\%$  zusätzlich ein erhöhter NT-proBNP-Spiegel erforderlich. Ausgeschlossen waren Patienten mit symptomatischer Hypotension, systolischem Blutdruck  $< 100$  mm Hg sowie einer eGFR  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tab. 1) [1]. Der primäre Endpunkt bestand aus den Ereignissen *kardiovaskulärer Tod* (CVD) und *Hospitalisierung aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz* (HHF).

## Studienergebnisse

### Diabetes

Betrachtet man nur die Placebo-Gruppen (Tab. 2), so ist unter Diabetikern ein 40 % höheres Risiko für den primären Endpunkt (CVD oder HHF) im Vergleich zu Nichtdiabetikern (zusammengefasst als Normoglykämiker plus Prädiabetiker) gegeben (24,6 vs. 17,6 pro 100 Patiententjahre;  $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit Normoglykämie gab es im Vergleich zu Prädiabetikern keinen Unterschied (16,6 vs. 18,1 pro 100 Patiententjahre;  $p = 0,63$ ).

Empagliflozin reduziert sowohl bei Patienten mit Diabetes als auch ohne Diabetes das Risiko des primären Endpunkts. Erste und wiederkehrende HHF wurde ebenfalls in beiden Patientengruppen durch Empagliflozin reduziert. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse im Detail [2].

In der Placebo-Gruppe verschlechterte sich die Nierenfunktion (eGFR) im Verlauf der Studie unter Diabetikern nahezu doppelt so stark wie unter Nichtdiabetikern ( $-2,9$  vs.  $-1,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr); zwischen Patienten mit Normoglykämie und Prädiabetes gab es keinen Unterschied. Erwartungsgemäß hatte somit Empagliflozin bei Diabetikern einen stärkeren positiven Effekt auf die Reduktion der Nierenfunktion im Vergleich zu Nichtdiabetikern ( $+2,2$  vs.  $+1,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Der Effekt von Empagliflozin war dabei unabhängig vom Baseline HbA<sub>1c</sub>.

### Chronische Nierenerkrankung

Von den 3730 eingeschlossenen Patienten hatten zu Beginn 1978 (53 %) Teilnehmer eine CKD (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Im Vergleich zu Patien-

Tab. 1. Studiendesign EMPEROR-Reduced

Erkrankung	Herzinsuffizienz
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	3730
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Empagliflozin 10 mg täglich (n = 1863)</li> <li>■ Placebo (n = 1867)</li> </ul> Zusätzlich zur bestehenden Medikation
Subgruppenanalysen	A.) Vergleich nach Diabetes-Diagnose (Diabetes: n = 1865; Prädiabetes: n = 1268, Normoglykämie: n = 606) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kein Diabetes (Prädiabetes + Normoglykämie): Empagliflozin (n = 936) vs. Placebo (n = 938)</li> <li>■ Diabetes: Empagliflozin (n = 927) vs. Placebo (n = 929)</li> </ul> B.) Vergleich nach CKD (CKD: 1978; keine CKD: 1746) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ CKD: Empagliflozin (n = 981) vs. Placebo (n = 997)</li> <li>■ Keine CKD: Empagliflozin (n = 879) vs. Placebo (n = 867)</li> </ul> C.) Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Baseline-KCCQ (Terzilanalyse) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Terzil &lt; 62,5: n = 1220</li> <li>■ Terzil 62,6–85,4: n = 1253</li> <li>■ Terzil ≥ 85,4: n = 1232</li> </ul>
Endpunkte	A.) Kombination kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund HF, Gesamthospitalisierung wegen HF (HHF), nachteilige renale Effekte (eGFR-Änderung, Dialyse, Nierentransplantation) B.) Kombination kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund HF, Gesamthospitalisierung wegen HF, nachteilige renale Effekte (eGFR-Änderung, Dialyse, Nierentransplantation) C.) KCCQ-23 nach 3, 8 und 12 Monaten
Sponsor	Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company Diabetes Alliance
Studienregisternummer	NCT 03057977 (ClinicalTrials.gov)

CKD: chronische Nierenerkrankung; HF: Herzinsuffizienz; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires

ten ohne CKD waren Teilnehmer mit CKD älter (70 vs. 63 Jahre), litten länger an HF (mittlere Zeit seit Diagnose: 6,8 vs. 5,5 Jahre) und waren eher Diabetiker (54 % vs. 45 %). Die basale eGFR lag im Mittel bei 47 vs. 79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Generell hatten CKD-Patienten ein höheres Risiko für den primären Endpunkt. Empagliflozin reduzierte den primären Endpunkt sowohl bei Patienten mit und ohne CKD (HR 0,78; 95%-KI 0,65–0,93 bzw. HR 0,72; 95%-KI 0,58–0,90; p-Interaktion 0,63) und hatte auch günstigen

Einfluss auf die sekundären Endpunkte.

Empagliflozin reduzierte auch das Ausmaß der Verschlechterung der eGFR um 1,11 (mit CKD) und 2,41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ohne CKD). Der explorative kombinierte Endpunkt aus eGFR-Abfall, Dialyse und Nierentransplantation wurde durch Empagliflozin signifikant bei Patienten mit und ohne CKD reduziert (HR 0,53; 95%-KI 0,31–0,91 bzw. HR 0,46; 95%-KI 0,22–0,99; p-Interaktion 0,78). Die basale Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf das Ausmaß der

Wirkung von Empagliflozin auf die sekundären Endpunkte (Gesamthospitalisierung, CV-Tod oder Gesamtmortalität) [5].

**Effekte auf ambulante und stationäre Ereignisse bei Patienten mit HFrEF**

Empagliflozin reduzierte das Risiko des kombinierten Endpunkts Tod, HHF oder Besuch einer Notfallambulanz mit intravenöser Intervention um 24 % (Abb. 1).

Zusätzlich verbesserte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in mehreren Punkten das kardiovaskuläre Ergebnis, indem es allgemein eine Progression der Herzinsuffizienz stabilisierte bzw. das Ausmaß der Interventionen während eines Krankenhausaufenthalts geringer hielt. So wurden sowohl um relativ 30 % weniger Patienten wegen Herzinsuffizienz (HF) als auch um relativ 22 % weniger Patienten wegen anderer kardiovaskulärer Gründe ins Krankenhaus eingewiesen (HR 0,70; 95%-KI 0,58–0,85; p = 0,0003 bzw. HR 0,78; 95%-KI 0,67–0,91; p < 0,0001).

Im Falle dekompensierter HF waren unter Verum weniger intravenöse Diuretika, Vasodilatoren, Vasopressoren, positiv inotrope Substanzen oder mechanische Unterstützung notwendig. Besuche einer Notfallambulanz oder dringende Pflegebesuche aufgrund einer Verschlechterung der HF waren unter Empagliflozin ebenfalls signifikant niedriger.

Während der definierten Studienvisitationen hatten Teilnehmer unter Verum eine 20 bis 40 % höhere Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der HF nach NYHA zu erreichen bzw. eine um 20 bis 40 % geringere Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der HF. Dieser Effekt trat bereits 28 Tage nach Randomisierung ein und blieb über die gesamte Dauer der Studie erhalten [4].

Tab. 2. Ergebnisse nach Diabetesstatus

	Empagliflozin 10 mg		Placebo		HR (95%-KI)	Interaktion p-Wert
	n/N (%)	Rate/100 PJ	n/N (%)	Rate/100 PJ		
<b>Primärer Endpunkt – Zeit bis zum ersten Ereignis CVD oder HHF</b>						
Alle	361/1863 (19,4)	15,77	462/1867 (24,7)	21,00	0,75 (0,65–0,86)	0,48
Normoglykämie	53/304 (17,4)	13,88	61/302 (20,2)	16,55	0,84 (0,58–1,21)	
Prädiabetes	108/632 (17,1)	13,65	136/636 (21,4)	18,10	0,76 (0,59–0,98)	
Diabetes	200/927 (21,6)	17,66	265/929 (28,5)	24,55	0,72 (0,60–0,87)	
<b>Sekundärer Endpunkt – erste und wiederkehrende HHF</b>						
Alle	388/1863	–	553/1867	–	0,70(0,58–0,85)	0,28
Normoglykämie	57/304	–	68/302	–	0,90 (0,55–1,48)	
Prädiabetes	110/632	–	148/636	–	0,70 (0,50–0,99)	
Diabetes	221/927	–	337/929	–	0,65 (0,50–0,85)	

CVD: kardiovaskulärer Tod; HHF: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; HR: Hazard-Ratio; PJ: Patientenjahre

**Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Empagliflozin**

Zu Beginn der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmer anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS, 0–100, je höher, umso besser die Lebensqualität) bestimmt und in Terzile eingeteilt. Je niedriger der Basalwert war, umso höher war das Risiko, die Endpunkte zu erreichen. Der mittlere KCCQ-CSS lag bei 70,7;

Patienten mit niedrigeren Werten waren häufiger Frauen, adipös, hatten höhere NT-proBNP-Spiegel, gehörten vermehrt zu NYHA III, waren Diabetiker oder hatten Vorhofflimmern (VHF).

Die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre (PJ), den zusammengesetzten Endpunkt von CVD oder HHF zu erreichen, war höher unter niedrigerem KCCQ-CSS Baseline-Wert:

- Terzil < 62,5: 29,4/100 PJ
- Terzil 62,6 bis 85,4: 19,8/100 PJ
- Terzil ≥ 85,4: 15,0/100 PJ

Empagliflozin reduzierte das Eintreten des primären Endpunkts unabhängig vom KCCQ-CSS-Basalwert im Vergleich zu Placebo:

- Terzil < 62,5: HR 0,80
- Terzil 62,6 bis 85,4: HR 0,74
- Terzil ≥ 85,4: HR 0,61

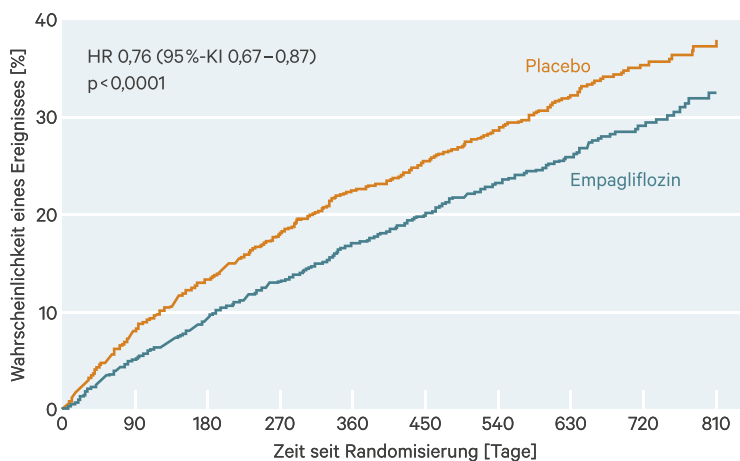
Bei mehr Patienten unter Empagliflozin verbesserten sich im Laufe der Studie die KCCQ-CSS-Scores im Vergleich zur Baseline als unter Placebo [3].

**Sicherheit**

Im Allgemeinen wurde die Studienmedikation gut vertragen und es traten keine neuen unerwarteten Ereignisse auf. Bezüglich der differenzierten Betrachtung in den Subgruppenanalysen gab es keine relevanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo. Das Sicherheitsprofil entsprach dem aus den Zulassungsstudien und Anwendungsbeobachtungen.

**Fazit**

Sowohl basierend auf den Daten der ursprünglichen Publikation als auch der vorliegenden Publikationen der Subgruppenanalysen, die im Grunde genommen die eingeschlossene Studienpopulation jeweils in unterschiedliche Betrachtungsgruppen aufteilen, ergibt sich ein konsistentes Bild, das den Einsatz von Empagli-



Patienten unter Risiko										
Placebo	1867	1709	1604	1338	1102	849	606	408	223	109
Empagliflozin	1863	1762	1672	1418	1167	906	639	419	227	100

Abb. 1. Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis (Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Besuch einer Notfallambulanz mit intravenöser Intervention) [4]

flozin bei Patienten mit HFrEF  $\leq 40\%$  sowohl mit und ohne Diabetes als auch mit und ohne CKD rechtfertigt. Dabei bestätigen sich grundlegend die Ergebnisse, die auch mit anderen SGLT-2-Hemmern wie Dapagliflozin erzielt wurden. Die Ergebnisse der vier Publikationen sind in mancherlei Hinsicht redundant, es ist aber begrüßenswert, dass man sich durch so eine detaillierte Analyse über alle Facetten

der Effekte von Empagliflozin ein Bild machen kann.

**Literatur**

1. Packer M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–24.
2. Anker SD, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021;143:337–49.

3. Butler J, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; ehaa1007; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1007.
4. Packer M, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021;143:326–36.
5. Zannad F, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310–21.

**Chronische Nierenerkrankung**

**Dapagliflozin schützt die Nierenfunktion auch bei Nichtdiabetikern**

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Laut den Ergebnissen der DAPA-CKD-Studie ist Dapagliflozin auch in einem dritten Indikationsbereich wirksam.

Dapagliflozin (Forxiga®) war initial nur zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Bald zeigte sich jedoch, dass die positiven Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System auch bei Patienten vorhanden sind, die nicht unter Diabetes mellitus leiden. Folglich erhielt das Medikament im Jahr 2020 zusätzlich eine Zulassung in der Indikation *Herzinsuffizienz*, auch bei Patienten *ohne* Diabetes mellitus.

Dapagliflozin zeigt ebenfalls positive Wirkungen auf eine chronische Nierenerkrankung (CKD). Die Studie DAPA-CKD sollte nun klären, ob die Wirksamkeit von Dapagliflozin auf diese Erkrankung bei Patienten *ohne* Diabetes mellitus so stark ist wie bei Patienten *mit* Diabetes mellitus.

**Studiendesign**

Die Teilnehmer der DAPA-CKD-Studie hatten ein Albumin-zu-Creati-

nin-Verhältnis von 200 bis 5000 mg/g und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 25 bis 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Weitere Voraussetzung war die Einnahme eines ACE-Hemmers oder Sartans. Zusätzlich zur Standardbehandlung erhielten die Patienten in der Studie Dapagliflozin oder ein passendes Placebo.

Der primäre Endpunkt bildete eine Verschlechterung der Nierenfunktion ab und beinhaltete Todesfälle in Zusammenhang mit der Nierenfunktion oder dem kardiovaskulären System (Tab. 1).

**Ergebnisse**

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 2,4 Jahre. 68 % der Patienten hatten Typ-2-Diabetes, von denen wiederum 14 % unter einer CDK litten, die nicht einer diabetischen Nephropathie zugeschrieben wurde.

Die relative Risikoreduktion unter Dapagliflozin für den zusammengesetzten *primären Endpunkt* war ähnlich bei Patienten mit und bei Patienten ohne Diabetes:

- Typ-2-Diabetes: Hazard-Ratio (HR) 0,64; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,52–0,79
- Ohne Diabetes: HR 0,50; 95%-KI 0,35–0,72

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin auf den primären Endpunkt bestand

Tab. 1. Studiendesign DAPA-CKD [Wheeler et al. 2021]

Erkrankung	Chronische Nierenerkrankung (CKD)
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Intervention	■ Dapagliflozin 10 mg/Tag (n = 2152) ■ Placebo (n = 2152)
Primärer Endpunkt	Zusammengesetzt aus ■ anhaltender Abnahme der eGFR von mindestens 50 % ■ Nierenerkrankung im Endstadium ■ Tod in Zusammenhang mit der Nierenfunktion ■ kardiovaskulärer Tod
Sponsor	AstraZeneca
Studienregisternummer	NCT 03036150 (ClinicalTrials.gov)

sowohl bei Patienten mit diabetischer Nephropathie, Glomerulonephritis, ischämischer oder hypertensiver Nierenerkrankung als auch bei CKD unbekannter Ursache.

Bei den sekundären Endpunkten waren die Effekte von Dapagliflozin in diesen beiden Subgruppen ebenfalls ähnlich. Zum Beispiel bei der **Gesamtmortalität**:

- Typ-2-Diabetes: HR 0,74; 95%-KI 0,56–0,98
- Ohne Diabetes: HR 0,52; 95%-KI 0,29–0,93

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) waren unter Dapagliflozin und Placebo ähnlich häufig. Sowohl in der Placebo-Gruppe als auch unter Dapagliflozin traten mehr SAE bei Patienten mit Diabetes mellitus auf.

### Fazit der Studienautoren

Dapagliflozin reduziert das Risiko schwerer vaskulärer Ereignisse im Zusammenhang mit der Nierenfunktion und dem kardiovaskulären System sowie die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit chronischer Nieren-

erkrankung. Das gilt sowohl für Patienten mit als auch ohne Diabetes.

### Quelle

Wheeler DC, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22–31.

## Rezension

### Psyhyrembel-Klassiker Update

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Soyen

In 268., aktualisierter Auflage liegt dieser knapp drei Kilogramm schwere, seit mehr als 125 Jahren in zweistelliger Millionenaufgabe erscheinende, bekannte absolute „Klassiker“ vor. 205 Fachautoren geben auf knapp 2000 Seiten mit 1900 Farbabbildungen profunde kompakte Informationen mit klinischem Schwerpunkt von A bis Z, jetzt in dreispaltigem Layout. Fraglos ist der Psyhyrembel das führende medizinische Nachschlagewerk, die Aktualisierung ist voll gelungen. So sind zum Beispiel zur Corona-Pandemie 20 Artikel enthalten. Manche werden sich die Frage stellen, ob ein so dickes Buch noch zeitgemäß ist. Hier könnte man anführen, dass eine gewichtig repräsentative Optik keinem Schreibtisch schadet, vor allem aber, dass das

Nachschlagetempo via PC/Internet keinesfalls rascher ist, geschweige denn so gut illustriert und in übersichtlicher Didaktik. Gleichwohl liegt natürlich für digital Geprägte eine Online-Version vor, der Zugang zu Psyhyrembel Online ist für Besitzer des Buches drei Monate gebührenfrei. Die Online-Version wird wöchentlich aktualisiert. Zusammenfassend liegt eine souveräne aktualisierte Version eines klassischen Standardwerks vor. Das traditionsreiche führende medizinische Nachschlagewerk ist seinen Kaufpreis absolut wert und kann jedem Arzt und jedem im Medizinbereich Tätigen zur Anschaffung empfohlen werden.



### Psyhyrembel – Klinisches Wörterbuch

Begründet von Willibald Psyhyrembel. Walter de Gruyter GmbH, Berlin, 2020. 268., aktualisierte Auflage. XXII, 1970 Seiten, 2000 Farbabbildungen, 250 farbige Tabellen. Mit 3-monatigem Freizugang zu Psyhyrembel Online. Gebunden 59,95 Euro. ISBN 978-3-11-068325-7.

# Therapiehinweise

## Typ-2-Diabetes

### SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten in der Eskalation der Diabetes-Therapie

Dr. Claudia Borchard-Tuch, Ratingen

**SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten reduzieren das Risiko kardiovaskulärer und renaler Komplikationen in der Eskalation einer Antidiabetika-Therapie bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern. Dies ist das Ergebnis einer Netzwerk-Metaanalyse.**

**S**GLT-2-Inhibitoren hemmen den Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2). Hierdurch wird die Rückresorption von Glucose in die Nierentubuli unterbunden und Glucose mit dem Urin ausgeschieden. GLP-1-Agonisten imitieren die Wirkung des Enterohormons GLP-1, welches Glucose-abhängig die Glucagonkonzentration steigert. Die kardio- und renoprotektive Effekte der Substanzgruppen sollten nun in einer großen internationalen Metaanalyse bestätigt werden.

**Tab. 1.** Risikogruppen

Risikogruppe	Merkmale
Sehr geringes Risiko	Keine kardiovaskulären Risikofaktoren
Geringes Risiko	3 oder mehr Risikofaktoren
Mittleres Risiko	Kardiovaskuläre Erkrankung
Hohes Risiko	Chronische Nierenerkrankung
Sehr hohes Risiko	Kardiovaskuläre Erkrankung und Nierenerkrankung

#### Studiendesign

Die Datenerhebung stützte sich auf Medline, Embase und das Cochrane Central Register of Controlled Trials bis 2020. Aufgenommen in die Metaanalyse wurden randomi-

sierte, kontrollierte Studien, welche SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten miteinander oder jeweils mit einem anderen Antidiabetikum bzw. Placebo bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern verglichen hatten. Die Patienten wurden in Risikogruppen eingeteilt (Tab. 1).

Zu den Endpunkten zählten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz, Erniedrigung des Körpergewichts, schwere Hyperglykämie und Hypoglykämie. Der GRADE (Grading of recommendations, assessment, development and evaluation)-Ansatz bewertete die Qualität der Evidenz.

**Tab. 2.** SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten im Vergleich

Vergleichsgruppe	Endpunkt	Odds-Ratio
SGLT-2-Inhibitor vs. Placebo	Gesamtmortalität	0,77
GLP-1-Rezeptoragonist vs. Placebo		0,88
SGLT-2-Inhibitor vs. GLP-1-Rezeptoragonist		0,88
SGLT-2-Inhibitor vs. Placebo	Nichttödlicher Myokardinfarkt	0,87
GLP-1-Rezeptoragonist vs. Placebo		0,92
SGLT-2-Inhibitor vs. GLP-1-Rezeptoragonist		0,95
SGLT-2-Inhibitor vs. Placebo	Nichttödlicher Schlaganfall	1,01
GLP-1-Rezeptoragonist vs. Placebo		0,84
SGLT-2-Inhibitor vs. GLP-1-Rezeptoragonist		1,20
SGLT-2-Inhibitor vs. Placebo	Nierenversagen	0,71
GLP-1-Rezeptoragonist vs. Placebo		0,78
SGLT-2-Inhibitor vs. GLP-1-Rezeptoragonist		0,91
SGLT-2-Inhibitor vs. Placebo	Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz	0,70
GLP-1-Rezeptoragonist vs. Placebo		0,94
SGLT-2-Inhibitor vs. GLP-1-Rezeptoragonist		0,74



## Ergebnisse

764 Studien mit 421 346 Patienten entsprachen den Auswahlkriterien. Die Patienten deckten das gesamte Risikoprofil ab. Sowohl SGLT-2-Inhibitoren als auch GLP-1-Rezeptoragonisten erniedrigten die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Die Wahrscheinlichkeiten für einen Myokardinfarkt, ein Nierenversagen und eine schwere Hyperglykämie sanken (hohe Evidenz). Beide Antidiabetika-Gruppen erniedrigten das Körpergewicht (geringe Evidenz). Eine schwere Hypoglykämie trat seltener auf (hohe Evidenz) (Tab. 2).

Patienten in einer niedrigen Risikogruppe hatten zwar Vorteile, jedoch in deutlich geringerem Maße als Patienten in einer hohen Risikogruppe. Beispielsweise gab es unter SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit sehr hohem Risiko über einen Zeitraum von fünf Jahren 48 Todesfälle weniger pro 1000 Patienten. Dagegen hatten die Personen mit sehr geringem Risiko im Extremfall nur fünf Todesfälle weniger.

## Fazit der Studienautoren

Die große Datenbankanalyse belegt, was bereits in einzelnen randomisierten Studien beobachtet worden war:

SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten weisen kardio- und renoprotektive und andere positive Effekte auf. Sowohl bei SGLT-2-Inhibitoren als auch bei GLP-1-Rezeptoragonisten hängt das Ausmaß der positiven Wirkung vom individuellen Risikoprofil des Patienten ab.

## 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. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>.

## Diabetesprävention

# Kann Dapagliflozin die Entstehung eines Typ-2-Diabetes verhindern?

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

**Der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin ist wirksam bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei einer Herzinsuffizienz. Einer aktuellen Auswertung der DPAPA-HF-Studie zufolge könnte er auch die Progression eines Prädiabetes verhindern.**

Mit einer weltweit steigenden Prävalenz des Typ-2-Diabetes benötigen wir sichere und effektive Präventionsstrategien. Lebensstilmodifikationen wie gesündere Ernährung und mehr Bewegung sind wahrscheinlich die beste Wahl, aber schwer umzusetzen. Daher wurden für mehrere Medikamente in klinischen Studien geprüft, ob sie die Entstehung eines Typ-2-Diabetes verhindern können. Außerhalb von klinischen Studien setzen Ärzte in dieser Indikation vorwiegend Metformin ein. Den SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin (Forxiga®) hatte die European Medicines Agency (EMA) initial als

Therapeutikum bei Typ-2-Diabetes zugelassen. Da er in Studien wie DAPA-HF [1] auch bei Patienten *ohne* Diabetes kardiovaskuläre Ereignisse verhinderte, ist er mittlerweile ebenfalls eine Option bei Herzinsuffizienz. Nun prüften die Autoren einer explorativen Analyse, ob Dapagliflozin auch den *Beginn* eines Diabetes mellitus verhindern kann.

## Die DAPA-HF-Studie

Die Studie DAPA-HF (Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure) war darauf ausgelegt, den Einfluss von Dapagliflozin auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und

Tab. 1. Studiendesign DAPA-HF [1]

Erkrankung	HFrEF
Studiendesign	Multinational, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Patienten	4744
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dapagliflozin (10 mg/Tag)</li> <li>■ Placebo</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Tod oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz
Sponsor	AstraZeneca
Studienregisternummer	NCT 03036124 (ClinicalTrials.gov)

HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz zu untersuchen (Tab. 1). Die eingeschlossenen Patienten litten an einer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA (New York Heart Association) II bis IV. Ihre LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) betrug  $\leq 40\%$  und die NT-proBNP-Spiegel waren erhöht. Ein Typ-1-Diabetes in der Vorgeschichte und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

< 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren Ausschlusskriterien.

Die Patienten erhielten Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder Placebo.

Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich aus den Ereignissen *Tod* und *Verschlechterung der Herzinsuffizienz* zusammen. Unter der Behandlung mit Dapagliflozin reduzierte sich das relative Risiko hierfür um 26 % (Hazard-Ratio [HR] 0,74, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,65–0,85).

### Neue Auswertung der Studiendaten

Von den 4744 Teilnehmern der DAPA-HF-Studie hatten 2139 einen Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn.

Von den 2605 Patienten *ohne* Diabetes hatten 1748 (67 %) einen Prädiabetes und 857 (33 %) hatten normale HbA<sub>1c</sub>-Werte.

In der hier vorgestellten explorativen Analyse werteten die Autoren die Daten dieser 2605 Patienten aus, um festzustellen, wie sich die Dapagliflozin-Therapie auf die Entstehung eines Typ-2-Diabetes auswirkt.

Bei Studienbeginn betrug der HbA<sub>1c</sub> der Patienten ohne Diabetes 5,8 % und der Altersdurchschnitt 66 Jahre.

- Nach acht Monaten hatte sich der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert

gegenüber der Placebo-Gruppe unter Dapagliflozin-Therapie nur minimal verändert.

- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten entwickelte sich bei 93/1307 (7,1 %) Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 64/1298 (4,9 %) unter Dapagliflozin ein Diabetes mellitus (HR 0,68, 95%-KI 0,50–0,94; p=0,019).
- Mehr als 95 % der Patienten, die einen Diabetes entwickelten, hatten bereits zu Studienbeginn einen Prädiabetes.
- Die Entstehung eines Diabetes war mit einer erhöhten Mortalität verbunden.

### Fazit der Studienautoren

SGLT2-Inhibitoren verringern die Blutglucose-Konzentration und das Körpergewicht, sie verbessern die Insulinsensitivität, verringern Hyperinsulinämie und verbessern die B-Zell-Funktion. Jeder dieser Mechanismen könnte in der DAPA-HF-Studie das Risiko für einen Typ-2-Diabetes reduziert haben, ebenso wie die Verbesserung der Herzfunktion.

Die Wirkung der SGLT2-Inhibitoren auf das Herz und der beobachtete präventive Effekt auf die Diabetesent-

stehung lassen sich jedoch nur schwer trennen. Ebenso wäre es möglich, dass die Entwicklung von Diabetes gar nicht verhindert, sondern nur maskiert wurde: In der DAPA-HF-Studie wurde Diabetes anhand erhöhter HbA<sub>1c</sub>-Werte diagnostiziert. Glucosetoleranztests oder Ähnliches wurden nicht durchgeführt beziehungsweise flossen nicht in die Studiendaten ein.

Für eine Studie zur Diabetesprävention war DAPA-HF vergleichsweise kurz und die Population bestand aus älteren Menschen. Der diabetespräventive Effekt von Dapagliflozin muss daher in längeren Studien bestätigt werden, die auch jüngere Patienten ohne Herzinsuffizienz einschließen.

#### Quelle

Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an exploratory analysis from DAPA-HF. *Diabetes Care* 2022;44:586–94.

#### Literatur

1. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.



### Die AMT im Internet

[www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff





Diabetes mellitus Typ 2

## Wirksamkeit und Sicherheit von höheren Dulaglutid-Dosen bei Metformin-Patienten

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

**Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten werden gemäß aktueller Leitlinie häufig zur Intensivierung der Behandlung nach Metformin-Gabe eingesetzt. Um Nebenwirkungen gering zu halten, werden niedrige Dosen verwendet. In der vorliegenden Studie untersuchten die Studienautoren die Wirksamkeit und Sicherheit höherer Dosen von Dulaglutid.**

**B**ei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist eine langfristige Aufrechterhaltung der Blutzuckerkontrolle erforderlich, um das Risiko von mikro- und makrovaskulären Komplikationen zu verringern. Die Intensivierung der Behandlung ist im Laufe der Zeit erforderlich, wobei die meisten Patienten möglicherweise zwei oder mehr Medikamente benötigen, um die glykämischen Ziele zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Aktuelle Leitlinien empfehlen Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) im Anschluss an eine Metformin-Therapie. Die meisten Substanzen dieser Klasse zeichnen sich durch eine gute Reduktion der Glucose-Spiegel, ein geringes Hypoglykämierisiko, das Potenzial zur Gewichtsreduktion und einen nachgewiesenen kardiovaskulären Nutzen aus. Bislang wurde Dulaglutid (Trulicity®) in Dosen von 0,75 mg oder 1,5 mg

pro Woche eingesetzt, um Nebenwirkungen zu reduzieren (**Kasten: Zulassungserweiterung Trulicity®**). In der vorliegenden Studie untersuchten die Autoren die Wirksamkeit und Sicherheit höherer Dulaglutid-Dosen.

### Studiendesign

Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelarmstudie umfasste 1842 Patienten (Tab. 1). Voraussetzungen waren ein Typ-2-Diabetes seit mindestens sechs Monaten mit HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5 % (58 mmol/mol) und ≤ 11,0 % (97 mmol/mol), ein BMI von mindestens 25 kg/m<sup>2</sup>, Insulin- und GLP-1-RA-Naivität und eine Einnahme von Metformin ≥ 1500 mg pro Tag für ≥ 3 Monate.

Die Randomisierung erfolgte 1 : 1 : 1 zu Dulaglutid 1,5 mg (n = 612), 3,0 mg (n = 616) und 4,5 mg (n = 614) jeweils einmal wöchentlich. Alle Patienten begannen mit einer Dosis von 0,75 mg, die zur jeweiligen Zieldosierung gesteigert wurde.

Der *primäre Wirksamkeitsendpunkt* war die Bestimmung der Überlegenheit von Dulaglutid 3,0 mg und/oder 4,5 mg gegenüber 1,5 mg bei der HbA<sub>1c</sub>-Reduktion nach 36 Wochen. Zu den *sekundären Wirksamkeitsendpunkten* gehörte unter anderem die Veränderung des Körpergewichts. Für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 36 Wochen wurden zwei primä-

**Tab. 1.** Studiendesign [nach Frias et al. 2021]

Erkrankung	Diabetes mellitus Typ 2
Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit höherer Dulaglutid-Dosen als üblich
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch, parallele Arme
Eingeschlossene Patienten	1842 Patienten mit Typ-2-Diabetes seit mindestens 6 Monaten und einem HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,5 % sowie einem BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>
Intervention	Randomisierte Zuordnung 1:1:1 zu Dulaglutid einmal wöchentlich <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1,5 mg</li> <li>■ 3 mg</li> <li>■ 4,5 mg</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Bestimmung der Überlegenheit von Dulaglutid 3,0 mg bzw. 4,5 mg gegenüber 1,5 mg nach 36 Wochen bezüglich der HbA <sub>1c</sub> -Reduktion
Sekundäre Endpunkte	u. a. Veränderung des Körpergewichts
Sponsor	Eli Lilly and Company
Studienregister-nummer	NCT 034:95102

re Estimanden (**Kasten: Was ist ein Estimand**) definiert: ein Estimand für das Behandlungsschema und ein Estimand für die Wirksamkeit.

- Der *Estimand des Behandlungsschemas* umfasste alle Basis- und Endpunktdaten (entweder 36-Wochen- oder 52-Wochen-Daten), die unabhängig vom Beginn einer neuen antihyperglykämischen Therapie oder dem vorzeitigen Absetzen der Behandlung erhoben wurden.
- Der *Wirksamkeitsestimand* umfasste Daten von allen Untersuchungen

### Zulassungserweiterung Trulicity®

Mittlerweile hat die Europäische Kommission Dulaglutid in höheren Dosierungen zugelassen. Seit 15.01.2021 sind Fertigpens in den Stärken 3 mg und 4,5 mg erhältlich.

### Was ist ein Estimand?

Unter Estimand (deutsch: „das zu Schätzende“) wird der in einer geplanten Studie zu schätzende Effekt verstanden, etwa der Unterschied zwischen zwei Medikamenten bezüglich eines patientenrelevanten Endpunkts unter bestimmten zu wählenden Bedingungen. Diese hängen unter anderem von der interessierenden Population, dem Umgang mit auftretenden Zwischenereignissen sowie dem verwendeten Effektmaß ab [1].

in der Studie bis entweder zur Einleitung eines neuen antihyperglykämischen Medikaments für mehr als 14 Tage oder zum vorzeitigen Absetzen der Behandlung, je nachdem, was zuerst eintrat.

### Hohe Dosen von Dulaglutid senken stärker HbA<sub>1c</sub> und Gewicht

Der mittlere HbA<sub>1c</sub>- und BMI-Ausgangswert der randomisierten Patienten (n = 1842) betrug 8,6 % (70 mmol/mol) bzw. 34,2 kg/m<sup>2</sup>.

- Nach 36 Wochen führte die Gabe von Dulaglutid 4,5 mg pro Woche zu einer überlegenen HbA<sub>1c</sub>-Reduktion im Vergleich zu 1,5 mg pro Woche:
    - Estimand des Behandlungsschemas: -1,77 vs. -1,54 Prozentpunkte, geschätzter Behandlungsunterschied (ETD) -0,24 Prozentpunkte; p < 0,001;
    - Wirksamkeitsestimand: -1,87 vs. -1,53 Prozentpunkte, ETD -0,34 Prozentpunkte; p < 0,001.
  - Eine Dosis von Dulaglutid 3,0 mg pro Woche war 1,5 mg pro Woche zur Reduktion von HbA<sub>1c</sub> überlegen, wenn der Wirksamkeitsestimand verwendet wurde, nicht jedoch beim Estimand für das Behandlungsschema.
    - Estimand des Behandlungsschemas: ETD -0,10 Prozentpunkte; p = 0,096
    - Wirksamkeitsestimand: ETD -0,17 Prozentpunkte; p = 0,003
  - Die wöchentliche Gabe von 4,5 mg Dulaglutid war der von nur 1,5 mg bezüglich des Gewichtsverlusts nach 36 Wochen für beide Estimanden überlegen.
    - Estimand des Behandlungsschemas: -4,6 vs. -3,0 kg, ETD -1,6 kg; p < 0,001;
    - Wirksamkeitsestimand: -4,7 vs. -3,1 kg, ETD -1,6 kg; p < 0,001.
- Häufige unerwünschte Ereignisse über 36 Wochen waren Übelkeit (1,5 mg: 13,4 %; 3 mg: 15,6 %; 4,5 mg: 16,4 %) und Erbrechen (1,5 mg: 5,6 %; 3 mg: 8,3 %; 4,5 mg: 9,3 %).

### Fazit der Studienautoren

Bei Patienten, deren Typ-2-Diabetes durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, führte die Eskalation von 1,5 mg pro Woche Dulaglutid auf 3,0 mg oder 4,5 mg zu klinisch relevanten, dosisabhängigen Reduzierungen von HbA<sub>1c</sub> und Körpergewicht mit einem ähnlichen Sicherheitsprofil.

### Quelle

Frias JP, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care* 2021;44:765-73.

### Literatur

1. IQWiG im Dialog: Gefährden die neuen „Estimand“-Strategien die Standards der Nutzenbewertung? [https://www.iqwig.de/presse/pressemittelungen/pressemittelungen-detailseite\\_10187.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemittelungen/pressemittelungen-detailseite_10187.html) (Zugriff am 22.03.21).



### Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Maja Christ bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



## SGLT2-Hemmer und GLP1-RA schützen auch ohne Metformin vor kardiovaskulären Komplikationen

Dr. Larissa Tetsch. Maisach

**Zur Behandlung von Typ-2-Diabetes ist eine Kombination aus Metformin und Veränderung des Lebensstils die Therapie der Wahl. Obwohl dies den Blutzuckerspiegel meist ausreichend senkt, bleibt oft das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen hoch. SGLT2-Hemmer und Agonisten des GLP1-Rezeptors können dieses Risiko nachweislich senken. Eine systematische Literaturanalyse deutet nun an, dass diese Wirkstoffe auch ohne zusätzliche Gabe von Metformin wirksam sein können.**

Die hohe Mortalität und Morbidität von Typ-2-Diabetes lässt sich zu einem Großteil auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zurückführen. Dabei können sich Gefäßschäden aufgrund eines ständig erhöhten Blutzuckerspiegels in Form von Retino-, Nephro- und Neuropathien, aber auch in Form von Schlaganfällen und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen äußern. Während Blutzucker-senkende Wirkstoffe wie Metformin meist das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen reduzieren, haben sie wenig Einfluss auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Bei Patienten mit hohem Risiko für Letzteres wird deshalb inzwischen die Gabe von Hemmstoffen des Natrium-Glucose-Kotransporters SGLT2 oder Agonisten des Rezeptors für das intestinale Hormon GLP1 (Glucagon-like Peptide 1) empfohlen. In der Regel werden diese Wirkstoffe in Kombination mit Metformin eingesetzt. Eine Gruppe in Spanien fand bei einer Neubewertung von klinischen Studien Hinweise darauf, dass SGLT2-Hemmer und GLP1-Rezeptoragonisten (GLP1-RA) auch ohne zusätzliche Metformin-Gabe das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes senken können.

### Eingeschlossene Studien

In die Analyse aufgenommen wurden alle randomisierten klinischen Studien bis 2020 mit erwachsenen Diabetes-Typ-2-Patienten, in denen die Wirkung von SGLT2-Hemmern oder GLP1-RA ohne und mit Metformin (oder anderen Blutzucker-senkenden Wirkstoffen) verglichen wurde. Primärer Studienendpunkt war die Reduktion von schweren kardialen Komplikationen (major adverse cardiac event, MACE) wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzversagen, ischämische Herzkrankheit, kardiovaskuläre Mortalität oder Gesamtmortalität. Die Suche in relevanten medizinischen Datenbanken ergab 3347 Publikationen, von denen 15 die Kriterien erfüllten. Diese wiederum präsentierten Daten aus fünf randomisierten klinischen Studien. In drei davon (LEADER, EXSCEL und HARMONY) untersuchten die jeweiligen Autoren die Wirksamkeit der GLP1-Rezeptoragonisten Liraglutid, Exenatid und Albiglutid; in den beiden anderen (EMPA-REG und CANVAS) die Wirksamkeit der SGLT2-Hemmer Empagliflozin und Canagliflozin. Die Studien waren jeweils an 410 bis 687 medizinischen Zentren in 28 bis 43 Ländern durchgeführt worden.

### Ergebnisse

Insgesamt umfassten die fünf Studien 50 725 Patienten, von denen 10 013 kein Metformin erhalten hatten. Über die Hälfte der Patienten litt bereits seit mehr als zehn Jahren an Typ-2-Diabetes, mehr als zwei Drittel hatten bereits schwere kardiale Komplikationen erlitten oder wiesen Risikofaktoren dafür auf. In allen Studien gab es eine Placebo- und eine Interventions-Gruppe, in der die Patienten entweder einen SGLT2-Hemmer oder einen GLP1-RA erhielten. In beiden Gruppen wurde einem Teil der Patienten zusätzlich je nach Studie Metformin oder ein anderer Blutzucker-senkender Wirkstoff verabreicht. Über alle Studien gemittelt reduzierten sowohl die SGLT2-Hemmer als auch die GLP1-RA bei Patienten, die kein Metformin erhalten hatten, im Vergleich zu Placebo das Risiko für schwere kardiale Komplikationen. Für die drei GLP1-RA lag die Risikoreduktion bei 20 % (Hazard-Ratio [HR] 0,80; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,71–0,89), für die zwei SGLT2-Hemmer sogar bei 32 % (HR 0,68; 95%-KI 0,57–0,81).

### Fazit der Autoren

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und gleichzeitig hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen die Gabe von SGLT2-Hemmern und GLP1-RA auch ohne zusätzliche Gabe von Metformin sinnvoll ist. Darüber hinaus gab es Hinweise darauf, dass Metformin in bestimmten Fällen die Wirksamkeit von SGLT2-Hemmern in Bezug auf die Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen sogar abschwächen könnte. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen, sind jedoch weitere Studien nötig.

### Quelle

Escobar C, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review. *Diabet Med* 2021;38:e14502; doi: 10.1111/dom.13909.

Spinale Muskelatrophie (SMA)



## Risdiplam zur Therapie der SMA Typ 1

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Bei Säuglingen mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 führte die Behandlung mit oralem Risdiplam zu einer erhöhten Expression von funktionellem SMN-Protein im Serum und zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression.**

Die spinale Muskelatrophie Typ 1 ist eine seltene, progrediente, neuromuskuläre Erkrankung, die durch einen genetisch bedingten Mangel des funktionellen Überlebensproteins der Motoneuronen (SMN) verursacht wird. Risdiplam ist ein oral verabreichtes, kleines Molekül, das die SMN2-Premessenger-RNA modifiziert und die Konzentration des funktionellen SMN-Proteins erhöht.

### Studiendesign

Es handelt sich um den ersten Teil einer zweiteiligen, offenen Phase-II/III-Studie (Tab. 1) zum Einsatz von Risdiplam (Evrysdi®) bei Säuglingen im Alter von einem bis sieben Monaten, die an spinaler Muskelatrophie Typ 1 (SMA) litten. Die SMA Typ 1 bedingt, dass Säuglinge nicht die Fähig-

keit erlangen, ohne Unterstützung zu sitzen. Die Kinder haben darüber hinaus erhebliche Schwierigkeiten beim Trinken und Schlucken. Primäre Endpunkte der Studie waren Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik (einschließlich der SMN-Proteinkonzentration im Blut) und die Wahl der Risdiplam-Dosis für den zweiten Teil der Studie. Zu den explorativen Endpunkten gehörte die Fähigkeit der Kinder, ohne Unterstützung für mindestens fünf Sekunden zu sitzen.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 21 Säuglinge in die Studie aufgenommen. Vier Säuglinge gehörten zu einer Kohorte, die niedrig dosiertes Risdiplam und eine Enddosis von 0,08 mg Risdiplam pro Kilogramm Körpergewicht am Tag für 12 Monate erhielten. Siebzehn Säuglinge wurden mit einer Enddosis von 0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag über 12 Monate behandelt. Der Median der Baseline-SMN-Proteinkonzentrationen im Blut betrug

- 1,31 ng/ml in der Kohorte mit niedriger Dosis und
- 2,54 ng/ml in der Kohorte mit hoher Dosis.

Nach 12 Monaten stiegen die medianen Werte auf 3,05 ng/ml bzw. 5,66 ng/ml an. Dies entspricht dem 3,0-Fachen und 1,9-Fachen der Ausgangswerte.

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gehörten

Pneumonien, Atemwegsinfektionen und akutes Lungenversagen. Zum Zeitpunkt der Publikation waren vier Säuglinge an Atemwegskomplikationen gestorben. Sieben Säuglinge in der Hochdosis-Kohorte, aber kein Säugling in der Niedrigdosis-Kohorte war in der Lage, mindestens fünf Sekunden lang ohne Unterstützung zu sitzen.



### Kommentar

Die spinale Muskelatrophie Typ 1 bei Neugeborenen führt bei über 90 % der Fälle bis zum zweiten Lebensjahr zum Tod oder zur Beatmung. Durch die dramatischen Fortschritte bei der Entwicklung von Antisenseoligonukleotiden, Spleißmodifikatoren und der Gentherapie wird sich die Prognose der spinalen Muskelatrophie der Neugeborenen, aber auch der Formen, die im späteren Lebensalter auftreten, dramatisch verändern. Im Gegensatz zur Antisenseoligonukleotid-Therapie mit Nusinersen (Spinraza®), das intrathekal angewendet werden muss [1], kann der Spleißmodifikator Risdiplam oral gegeben werden. Bei der hier referierten Studie handelt es sich um die erste Proof-of-concept- und Dosisfindungsstudie. Der zweite Teil der Studie, der bisher als Abstract veröffentlicht wurde, zeigte, dass Säuglinge, die über 12 Monate mit Risdiplam behandelt wurden, selbstständig atmen und schlucken konnten. Derzeit laufen auch Studien bei Kindern und Erwachsenen mit spinaler Muskelatrophie vom Typ 2 und 3. Daneben gibt es noch die einmalige intravenöse Gentherapie in Form von Zolgensma® [2]. Die europäische Zulassungsbehörde hat in der Zwischenzeit Risdiplam zugelassen. Die Zulassung umfasst den SMA Typ 1 sowie ein Versagen der Standardtherapie mit Nusinersen. Die Ergebnisse der Studien an älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen werden in Kürze vorliegen.

Tab. 1. Studiendesign [Baranello et al. 2021]

Erkrankung	Spinale Muskelatrophie (SMA) Typ 1
Studienziel	Sicherheit und Wirksamkeit von Risdiplam
Studientyp/Design	Nichtrandomisiert, offen, Phase II/III; zweiteilig
Patienten	21 Säuglinge
Intervention	Risdiplam
Primärer Endpunkt	Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik; Wahl der Risdiplam-Dosis für den 2. Teil der Studie
Sponsor	F. Hoffmann-La Roche
Studienregister-Nr.	NCT02913482 (ClinicalTrials.gov)

**Quelle**

Baranello G, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* published online February 24, 2021;doi: 10.1056/NEJMoa2009965.

**Literatur**

1. Hagenacker T, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:317–25.

2. Mendell JR, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713–22.

**Morbus Parkinson**



**Probiotika zur Therapie der Obstipation bei Patienten mit M. Parkinson**

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie war die kurzzeitige Behandlung der Obstipation mit Mehrstamm-Probiotika bei Patienten mit M. Parkinson wirksam.**

Viele Patienten mit M. Parkinson leiden unter einer Obstipation. Üblicherweise wird diese mit Laxanzien behandelt. Mit der vorliegenden Studie wollte man untersuchen, ob Probiotika zur Therapie der Obstipation bei Patienten mit M. Parkinson wirksam sind.

**Studiendesign**

In einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden 72 Patienten mit M. Parkinson und Obstipation aufgenommen (Tab. 1). Die Patienten erhielten entweder Multistrain-Probiotika-Kapseln (n = 34) oder ein identisch aussehendes Placebo (n = 38) über einen Zeitraum von vier Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl spontaner Darmentleerungen (spontaneous bowel movements; SBM) pro Woche während der letzten zwei Wochen der Intervention im Vergleich zur 2-wöchigen Phase vor der Intervention. Die Patienten wurden gebeten, ein Stuhltagebuch zu führen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Veränderungen der Stuhlkonsistenz, des Schweregrads der Verstopfung und der Lebensqualität. Außerdem wurde die Zufriedenheit mit der erhaltenen Intervention bewertet.

**Tab. 1.** Studiendesign [Tan et al. 2021]

Erkrankung	Morbus Parkinson
Studienziel	Wirksamkeit von Probiotika bei Obstipation
Studientyp/ Design	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Patienten	72
Intervention	■ Multistrain-Probiotika ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Veränderung SBM/Woche während der letzten zwei Wochen der Intervention im Vergleich zur 2-wöchigen Phase vor Intervention
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregister-Nr.	NCT03377322 (ClinicalTrials.gov)

SBM: spontane Darmentleerungen

**Ergebnisse**

Die Anzahl der spontanen Darmentleerungen nahm unter der Be-

handlung mit Probiotika um  $1,0 \pm 1,2$  pro Woche zu und verringerte sich um  $0,3 \pm 1,0$  pro Woche in der Placebo-Gruppe (mittlere Differenz 1,3; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,8–1,8;  $p < 0,001$ ). Signifikante Verbesserungen wurden auch für sekundäre Endpunkte für die Stuhlkonsistenz ( $p = 0,009$ ) und Lebensqualität in Bezug auf Obstipation ( $p = 0,001$ ) beobachtet. In der Behandlungsgruppe waren 65,6 % der Patienten mit der Intervention zufrieden gegenüber 21,6 % in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ).



**Kommentar**

Diese kleine Studie aus Malaysia zeigt, dass Probiotika offenbar geeignet sind, um eine Obstipation bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung zu behandeln. Obstipation ist eine sehr häufige Begleiterscheinung der Parkinson-Erkrankung. Die Therapie erfolgt bisher ganz überwiegend mit Laxanzien. Die Studie zeigt einen therapeutischen Nutzen der Probiotika sowohl für den primären Endpunkt als auch für die meisten sekundären Endpunkte. Es zeigte sich zudem ein Trend, dass weniger Laxanzien benötigt wurden. Für die Anwendung im Alltag ist allerdings ein erhebliches Problem, dass es sehr viele Probiotika auf dem Markt gibt. Ein Nachteil der hier durchgeführten Studie war die relativ kurze Studiendauer von vier Wochen. Es konnte nicht untersucht werden, ob der Therapieeffekt über einen längeren Zeitraum anhält.

**Quelle**

Tan AH, et al. Probiotics for constipation in Parkinson disease: a randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2021;96:e772–e82.