



Prof. Dr. med.
Roger Lehmann
Zürich



Prof. Dr. med.
Jacques Philippe
Genf

Zwei aktuelle Studien

Neues zu Diabetes und Konsequenzen für die Praxis

Eine neue Ursache für Diabetes

Der enorme Fortschritt in der Immuntherapie von Karzinomen hat bei Patienten mit einer Vielzahl von Tumorarten, insbesondere therapierefraktären, neue Hoffnung erweckt. Mit dem immer häufigeren Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren (CPI) sind zahlreiche Nebenwirkungen aufgetreten, darunter auch Endokrinopathien, mehrheitlich die Schilddrüse, praktisch aber auch alle anderen endokrinen Organe betreffend.

Ein Autoimmundiabetes, ähnlich dem Typ-1-Diabetes, ist eine davon. Ein solcher wurde nach Behandlung mit Pembrolizumab, Nivolumab oder Ipilimumab beobachtet, allerdings bei weniger als 1% aller Behandelten. Die Kombination von zwei CPIs führt zu einer leichten Erhöhung des Risikos für einen Autoimmundiabetes, der mit oder ohne Ketoazidose auftreten kann. Die Mehrheit der

Patienten hat keine Antikörper gegen Inselzellen, Anti-IA2- oder Anti-GAD-Antikörper. Mit dem zunehmendem Einsatz von CPIs ist es wahrscheinlich, dass diese Nebenwirkung zunehmen wird. Daher sollten Kliniker diese Nebenwirkung kennen und ihre Patienten über das Risiko von Diabetes mit Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust aufklären. Wenn diese Symptome auftreten, sollte der Patient sofort seinen Arzt alarmieren, um den Blutzucker zu überprüfen.

Literatur :

1. Godwin JL et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer (2017) 5: 40-46. J.Immunotherapy of Cancer
2. Hugues J et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy (2015) Diabetes Care 38:55-57.

Welches ist die ideale medikamentöse Behandlung von Typ-2-Diabetes im Jahr 2018?

Das Management von Typ-2-Diabetes ist in den letzten zehn Jahren erheblich komplexer geworden. Die Verfügbarkeit neuer Therapien, aber auch das allmähliche Verschwinden von bisherigen (Glitazon und Alpha-Glucosidase-Inhibitoren werden in der Schweiz immer seltener eingesetzt) haben viele Kliniker über die beste Wahl der Medikamente unschlüssig gemacht.

Die ideale Behandlung sollte bei der Blutzuckerkontrolle hochwirksam sein und eine Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Blutdruck (ABD), Dyslipidämie, Bauchumfang und Gewicht begünstigen, ohne von grösseren Nebenwirkungen wie Hypoglykämie, Gewichtszunahme oder gastrointestinalen Beschwerden begleitet zu sein. Darüber hinaus sollte ein gutes Behandlungsregime mit einer Verringerung sowohl der mikroangiopathischen als auch der makroangiopathischen Komplikationen einhergehen, einerseits wegen der günstigen Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und andererseits auch wegen seiner eigenen Wirkung, und zudem sollten die Kosten für den Patienten und die Gesellschaft so gering wie möglich sein. Natürlich erfüllt keine der verfügbaren Behandlungen alle oben genannten Bedingungen, daher sollte eine Kombination von

Behandlungen mit dem günstigsten Kosten-Nutzen-Verhältnis in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang wurden drei neue Interventionsstudien veröffentlicht: CVOT-CANVAS (1), DURATION-8 (2) und AWARD-10 (3). Diese drei Studien hatten das Ziel, die Wirksamkeit einer Kombination aus Gliflozin (SGLT-2-Inhibitor) und GLP-1-Antagonist auf der Basis einer Metformin-Behandlung mit oder ohne andere orale Antidiabetika zu untersuchen.

Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Die Kombination eines GLP-1-Antagonisten mit einem Gliflozin wird in der Schweiz noch nicht von den Krankenkassen rückerstattet und ist trotz seiner potenziellen Vorteile bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes weltweit selten. Diese beiden Behandlungen sind in der Tat wirksam zur Blutzuckerkontrolle und führen zusätzlich zu einem Gewichtsverlust, ohne dass es zu einer Hypoglykämie kommt. Neben den Auswirkungen auf das Gewicht beeinflussen diese beiden Behandlungsformen auch bestimmte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. die arterielle Hypertonie positiv. Diese beiden Medikamentenklassen wurden auch mit einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert, zumindest Empagliflozin und Canagliflozin als Gliflozine und Liraglutid und

Semaglutid als GLP-1-Antagonisten. Es war daher klinisch völlig logisch, die Wirksamkeit einer Kombination Gliflozin/GLP-1-Antagonist, insbesondere in Kombination mit Metformin, zu untersuchen.

Maximierung der biologischen Wirksamkeit

Diese Kombination von Behandlungsoptionen hat auch eine pathophysiologische Logik: tatsächlich sind die Behandlungsziele komplementär. Auf der einen Seite hemmt Metformin die Glukoseproduktion in der Leber und auf der anderen Seite erhöhen die Gliflozine die Glukoseausscheidung über den Urin, wodurch die Glukagonkonzentration steigt. GLP-1-Antagonisten sind komplementär, da sie die Insulinsekretion stimulieren und die Glukagonsekretion hemmen. Die Gesamtheit der Ziele, die durch diese Kombination angegangen werden, die Leber, die Niere und die Bauchspeicheldrüse, ermöglicht somit, die biologische Wirksamkeit zu maximieren.

AWARD-10-Studie

In diesem Zusammenhang untersuchte die aktuelle AWARD-10-Studie die Wirksamkeit von Dulaglutid 0,75 mg oder 1,5 mg wöchentlich verabreicht durch subkutane Injektion in Kombination entweder mit Canagliflozin, Dapagliflozin oder Empagliflozin mit oder ohne Metformin.

Drei Gruppen von 140 Patienten wurden untersucht:

- eine Gruppe erhielt Dulaglutid 0,75 mg mit einem Gliflozin mit oder ohne Metformin,
- die zweite Gruppe erhielt Dulaglutid 1,5 mg mit einem Gliflozin mit oder ohne Metformin und
- die dritte Gruppe erhielt nur ein Gliflozin mit oder ohne Metformin.

Am Ende der Studie hatte die Gruppe, die 0,75 mg Dulaglutid erhielt, einen HbA1c-Rückgang von 1,21%, die Gruppe mit 1,5 mg Dulaglutid einen solchen von 1,34% und die Patienten, die nur Gliflozin mit oder ohne Metformin erhielten, verzeichneten einen HbA1c-Rückgang von 0,54%.

Die Zugabe von Dulaglutid 1,5 mg senkte daher HbA1c um 0,8% und die Dosis von 0,75 mg reduzierte dieses um 0,7% im Vergleich zu Kontrollpatienten.

Alle Behandlungen wurden insgesamt gut vertragen, ausser einem Anstieg der gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Durchfall und seltener Erbrechen) bei Patienten unter Dulaglutid; von einem einzigen Fall einer schweren Hypoglykämie wurde mit 0,75 mg Dulaglutid berichtet.

Nach 24 Wochen war die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg von einem Gewichtsverlust von 3,1 kg begleitet; mit der Dosis von 0,75 mg verloren die Patienten 2,6 kg, aber auch die Patienten der Kontrollgruppe verloren 2,1 kg Körpergewicht.

Die Studien CVOT-CANVAS und DURATION-8

Zusammenfassend betrachtet hatten die beiden anderen Studien, CVOT-CANVAS und DURATION-8, ähnliche Ergebnisse. Obwohl die Wirksamkeit der Kombination der drei Behandlungen sich nicht zu den gleichen Werten addieren lässt, die mit jeder Monotherapie beobachtet werden, ist es sicher, dass die Auswirkungen, sowohl auf Ebene der Blutzuckerkontrolle, des Gewichts und des arteriellen Blutdrucks als auch punkto Nebenwirkungen die vorteilhaftesten des gesamten antidiabetischen Armamentariums sind. Viele Fragen bleiben offen, insbesondere die der Wirksamkeit sowie der Nebenwirkungen dieser Kombinationen in der Langzeitbetrachtung, da sie doch mit relativ hohen Kosten verbunden sind. Dennoch ist diese Triple-Therapie derzeit sicherlich eine der besten Möglichkeiten zur Behandlung von adipösen Diabetikern.

Literatur:

1. Fulcher G et al., Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes (2016) *Diabetes Obes Metab* 18 :82-91.
2. Frias JP et al., Exenatide once-weekly plus dapagliflozin once-daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8) : a 28-week, multicentre, double-blind phase 3 randomised controlled trial (2016). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4: 1004-1016.
3. Ludvik B et al., Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10) : a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (2018) *Lancet Diabetes Endocrinol.* (online).

Prof. Dr med. Roger Lehmann

USZ Zürich
Roger.Lehmann@usz.ch

Prof. Dr. med. Jacques Philippe

HUG Genf
Jacques.Philippe@hcuge.ch

Interessenkonflikt:

JP: Forschungsförderung durch NovoNordisk, Teilnahme an Advisory Boards und Referentenhonorare von Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca und Johnson & Johnson.

RL: Teilnahme an Advisory Boards und Referentenhonorare von Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier und Astra Zeneca.