



# Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes

Die Studien DEPICT-1 und InTandem3

## Sind SGLT-Inhibitoren auch bei Typ 1-Diabetes vorteilhaft?

**Beim Europäischen Diabetes-Kongress 2017 wurden erste Phase-3-Studiendaten mit SGLT-Inhibitoren bei Typ 1-Diabetes vorgestellt. Sowohl der selektive SGLT2-Hemmer Dapagliflozin als auch der duale SGLT1- und SGLT2-Inhibitor Sotagliflozin verbesserten Stoffwechsellage und Risikoprofil der Patienten. Sotagliflozin verursachte jedoch Nebenwirkungen.**

Bei Typ-1-Diabetes wird eine gute Blutzuckereinstellung durch häufige Hypoglykämien erschwert. Die intensive Insulintherapie ist mit Gewichtszunahme und Blutdruckanstieg assoziiert; am Glukagon oder an der Magenentleerung setzt sie nicht an. Deshalb wird nach einer Komedikation geforscht, welche die Insulinbehandlung sinnvoll unterstützt.

### Dapagliflozin wirksam bei Typ-1-Diabetes ohne Ketoazidose-Risiko

Ob die zusätzliche Behandlung mit dem SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin (Forxiga® von Astra Zeneca) die Behandlung verbessern kann, wurde in der doppelblinden DEPICT-1-Studie (Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes) bei Patienten mit nicht gut kontrolliertem Typ-1-Diabetes untersucht. Sie erhielten über 24 Wochen in 1:1:1-Randomisierung 5 mg oder 10 mg Dapagliflozin oder Placebo. 833 Patienten standen für die Sicherheitsanalyse und 778 Patienten für die Wirksamkeitsanalyse zur Verfügung.

Die Ergebnisse zeigen eine verbesserte Blutzuckerkontrolle und einen Gewichtsverlust und legen nahe, dass Dapagliflozin eine vielversprechende Zusatztherapie bei schlecht kontrolliertem Typ-1-Diabetes sein kann, berichtete Dr. Paresh Dandona von der State University of New York in Buffalo, beim EASD-Meeting 2017. Die beiden Dapagliflozin-Dosierungen reduzierten die HbA<sub>1c</sub>-Werte (primärer Endpunkt) um 0,42% bzw. 0,45% im Vergleich zu Placebo. Gleichzeitig nahmen die Patienten ab: Der BMI wurde um 2,96% bzw. 3,72% gesenkt. Auch der Insulinbedarf sank, um 8,8% bzw. 13,2%.

Die Behandlung wurde gut vertragen. Häufigste Nebenwirkungen waren Atemwegs- und Harnwegsinfektionen sowie Kopfschmerzen und Hypoglykämien mit gleicher Häufigkeitsverteilung zwischen Verum und Placebo. In jedem Behandlungsarm trat je ein Fall einer schweren Ketoazidose auf – eine Nebenwirkung, der besondere Beachtung geschenkt wurde. Um dieses Risiko niedrig zu halten, empfahlen die Autoren, die Insulin-Dosis bei Therapiestart mit Dapagliflozin um max. 20% zu reduzieren und die Dosis anschließend wieder auf das vorherige Niveau zu steigern.

### Sotagliflozin mit Nutzen und Risiken

Ähnliche Wirksamkeitsergebnisse konnten auch mit Sotagliflozin in der InTandem3-Studie erzielt werden. Allerdings hatte die duale Inhibition von SGLT1 und SGLT2 bei einigen Patienten eine Ketoazidose und andere Nebenwirkungen zur Folge.

Sotagliflozin ist ein Arzneimittel in klinischer Entwicklung der Firmen Lexicon und Sanofi, welches im oberen Intestinaltrakt die Glukoseabsorption hemmt und in der Niere die Glukoseausscheidung fördert. Die Substanz verfügt somit über einen zusätzlichen Effekt der postprandialen Hyperglykämie-Senkung.

Auch diese Substanz wurde doppelblind über 24 Wochen bei 1405 erwachsenen Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten in 1:1-Randomisierung 400 mg Sotagliflozin oder Placebo.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> unter 7% ohne schwere Episoden einer Hypoglykämie oder Ketoazidose. Diesen erreichten 29,6% unter Sotagliflozin und 15,2% unter Placebo. Sotagliflozin reduzierte den HbA<sub>1c</sub>-Wert um 0,46% mehr als Placebo. Gleichzeitig wurden der BMI um 2,98 kg und der systolische Blutdruck um 3,5 mmHg reduziert. Schwere Hypoglykämien waren unter Sotagliflozin seltener (11,8% vs. 15,4% pro Jahr).

Durchfälle und genitale Mykosen traten unter Sotagliflozin etwas häufiger auf und führten zusammen bei 1,4% der Patienten zum Therapieabbruch. Das Problem war jedoch die diabetische Ketoazidose, die bei 8,6% vs. 2,4% auftrat und bei 1,6% vs. 0,1% der Patienten zum Therapieabbruch führte. Die Komplikation trat häufiger bei Insulinpumpen-Anwendern auf.

Der Studienautor, Dr. John Buse, University of North Carolina School of Medicine in Chapel Hill resümierte, dass der SGLT-Inhibitor einen klinisch relevanten Nutzen hat, aber einige Patienten einem Risiko aussetzt. Sorgfältige Patientenselektion, häufiges Keton- und Glukose-Monitoring sowie eine Therapiepause während einer akuten Erkrankung seien deshalb ratsam.

Andere Kommentatoren wie Prof. David Nathan vom Diabetes Center des Massachusetts General Hospital glauben eher, dass die Risiken den Nutzen aufwiegen. Zudem lägen erst Daten über 24 Wochen vor.

▼ WFR

Quelle: Jahrestreffen der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Lissabon, 11.–15. September 2017