

Sönnichsen A. GLP-1-Rezeptoragonisten – neues Wundermittel zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2? Z Allg Med 2018; 94: 54–56

Sönnichsen A. SGLT-2-Inhibitoren – neues Wundermittel zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2? Z Allg Med 2018; 94: 148–150

Sönnichsen A. Die Crux mit der randomisierten kontrollierten Studie. Editorial. Z Allg Med 2018; 94: 145–146

#### Leserbrief von Dr. Günther Egidi

Ich halte die Darstellung von GLP-1-Agonisten und SGLT-2-Hemmern durch Andreas Sönnichsen in der ZFA für hochgradig einseitig.

- In der ZFA vom Februar hieß es: *„Im Gegensatz zu praktisch allen anderen Antidiabetika außer Metformin gibt es für die GLP-1-RA deutliche Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte ...“*
- In der April-Ausgabe steht dagegen stark wertend *„nur zwei große randomisiert kontrollierte Studien mit kardiovaskulären Endpunkten ... In diesen ... zwar ... leichte Überlegenheit hinsichtlich des kardiovaskulären Composite-Endpunkts, und in einer der beiden Studien auch ein leichter Vorteil hinsichtlich der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität ...“*

In seinem begleitenden Editorial „Die Crux mit der randomisierten kontrollierten Studie“ dekliniert Sönnichsen die Schwierigkeiten, die sich aus Ein- und Ausschlusskriterien sowie Subgruppenanalysen von RCTs hinsichtlich der Anwendbarkeit auf die vor uns sitzenden Patienten ergeben, durch. Er verweist zu Recht darauf, dass die Studien EMPA-Reg-Outcome [1] und CANVAS [2] nur an Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen durchgeführt wur-

den – dass wir also nicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf alle Personen mit Diabetes ausgehen können. Er verweist darauf, dass der Vorteil der untersuchten Substanzen nur bei Männern sowie bei Personen mit Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> < 8,5 % und einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> nachgewiesen werden konnte.

Er verschweigt aber, dass dieselben Ein- und Ausschlusskriterien für die LEADER-Studie [3] zu Liraglutid galten (ich halte Liraglutid für den einzigen GLP-1-Agonisten, für den bei dem beschriebenen Kollektiv ein Vorteil belegt werden konnte): gleichzeitige Existenz einer kardiovaskulären Erkrankung. Er verschweigt, dass Liraglutid sehr schlecht verträglich ist (unerwünschte Wirkungen bei 62,3 %, schwerwiegende UAW bei 49,7 %, Therapieabbruch wegen UAW bei 9,5 %). Auch in LEADER ließ sich ein signifikanter positiver Therapieeffekt nur bei Männern nachweisen (Sammelendpunkt bei Frauen 11,0 vs. 12,4 %; HR 0,88, 95%-KI 0,72–1,08, bei Männern 14,1 vs. 16,2 %; HR 0,86; 95%-KI 0,75–0,98). Liraglutid war nur bei unter 60-Jährigen und nur bei Europäern, nur bei BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> und bei eGFR > 30 ml/min und < 60 ml/min überlegen.

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist sicherlich Vorsicht geboten: Einer einfachen Übertragbarkeit

(„nur noch adipöse europäische Männer mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion behandeln“) stehen mit Sicherheit Probleme mit einer ungenügenden statistischen Power für solche Aussagen entgegen.

In jedem Fall gelten sämtliche Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse, auf die Sönnichsen zu Recht hinweist, sowohl für GLP-1-Rezeptoragonisten als auch für SGLT-2-Hemmer.

Wenn dies aber so ist – die jüngste im JAMA erschienene Metaanalyse [4], die auf eine Überlegenheit von SGLT-2-Hemmern gegenüber GLP-1-Agonisten hinweist, konnte Sönnichsen zum Zeitpunkt der Drucklegung seines Artikels noch nicht kennen –, sind wertende Aussagen wie oben zitiert m.E. nicht zulässig.

Richtig bleibt die Aussage: Es handelt sich bei beiden Substanzgruppen zwar um eine Bereicherung des therapeutischen Instrumentars, keinesfalls sollten entsprechende Hoffnungen dazu führen, sie allen Patienten mit Diabetes anzubieten, solange nicht andere, neue Studienergebnisse Anlass dazu bieten sollten.

**Interessenkonflikte:** GE hat 1000 Euro für die Teilnahme an einem Expertenworkshop zu patientenrelevanten Endpunkten in der Diabetologie vom Pro-

fil-Institut, weitere 1000 Euro von der AOK Bremen für ein Fortbildungsmodul zu umsatzstarken Medikamenten 2006 erhalten. Außerdem gibt er an, dass er als Kassenarzt mit seinem Honorar für die Kosten der von ihm ausgelösten Verordnungen haftet.

#### Korrespondenzadresse

Dr. Günther Egidi  
Arzt für Allgemeinmedizin,  
Huchtinger Heerstraße 2, 28259 Bremen  
Tel.: 0421 9888280  
guenther.egidi@posteo.de

#### Literatur

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandson K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22
4. Zheng S, Roddick A, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–1591

#### Antwort von Prof. Dr. Andreas Sönnichsen

Vorwürfe wie „... hochgradig einseitig“, „Sönnichsen verschweigt aber“ und „stark wertend“ ziehen die Diskussion auf ein emotional-polemische Niveau, das eigentlich einer weiteren sachlichen Diskussion im Wege steht. Ich hatte mich daher zunächst entschieden, den Brief unbeantwortet zu lassen. Andererseits ist es nun aber auch schwierig, diese Dinge einfach hinzunehmen und im Raum stehen zu lassen – daher nun doch eine kurze Antwort, die in erster Linie die Bitte an Herrn Egidi beinhaltet, doch die betreffenden EbM-Texte genau zu lesen. Denn alles, was ich angeblich verschwiegen haben soll (mit welcher Absicht? – siehe Interessenkonflikte), steht sehr wohl schwarz auf weiß im Text.

So ist im EbM-Text zu den „verschwiegenen“ Einschlusskriterien der Leaderstudie wörtlich zu lesen: „Über 80 % der Patienten der LEADER-Studie hatten zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Erkrankung und/oder eine Niereninsuffizienz im Stadium 3 oder höher. Übergewicht war zwar kein prädefiniertes Einschlusskriterium, aber der mittlere BMI der Studienpopulation lag bei 32,5 kg/m<sup>2</sup>.“

Zu den angeblich „verschwiegenen“ unerwünschten Wirkungen und der Studienabbruchrate steht wörtlich im EbM-Text: „Wie bereits in der ELIXA-Studie wurde auch in LEADER der

GLP-1-RA signifikant häufiger abgesetzt als Placebo (ARZ 2,2 %, NNH = 46), wiederum meist wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.“ Ich habe hier sogar die viel wichtigere absolute Risikozunahme genannt! Die Abbrecherrate lag – wie von Günther Egidi richtig bemerkt – bei 9,5 %. Im Gegensatz hierzu lag diese allerdings bei den SGLT-2-Inhibitoren (es muss übrigens wirklich SGLT-2 [Sodium-Glucose-Transporter-2] und nicht SLGT-2 heißen) in beiden vorliegenden Studien bei über 25 %, ja fast bei 30 %, also drei bis viermal so hoch.

Der Hinweis von Günther Egidi auf die Rate von unerwünschten Wirkungen und schweren unerwünschten Wirkungen unter Liraglutid ist irreführend, ja in der Tat „hochgradig einseitig“ dargestellt, wenn er unerwähnt lässt, dass genau diese Raten unter Placebo genauso hoch waren: „serious adverse events“ unter Liraglutid 49,4 % und unter Placebo sogar 50,4 %,  $p = 0,51$  (kein signifikanter Unterschied). Der Grund hierfür ist, dass eben diese „serious adverse events“ (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall etc.) alle in dem untersuchten Hochrisikokollektiv vollkommen unabhängig von der Medikation sehr häufig vorkommen. Man muss sich also schon die Mühe machen, die unerwünschten Wirkungen im Einzelnen anzusehen und diejenigen in den Vordergrund zu stellen, bei denen auffäl-

lige Unterschiede zwischen Verum und Placebo vorliegen.

Vielleicht wäre es sinnvoll, vor allem das Fazit der EbM-Artikel etwas genauer zu lesen: Da steht doch sehr eindeutig, dass ein abschließendes Urteil aufgrund fehlender Langzeitdaten derzeit noch nicht möglich ist und dass die möglichen positiven Wirkungen durch eine hohe Nebenwirkungsrate erkaufte werden.

Trotz der möglichen Nebenwirkungen – es geht ja offenbar nicht um irgendwelche bleibenden irreparablen Schäden – sollte man aber „das Kind nicht mit dem Bade ausschütten“. Bis vor wenigen Jahren war es so, dass wir unseren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 außer Metformin keine Therapie anbieten konnten, für die ein klinisch relevanter Nachweis hinsichtlich der Prävention diabetischer Spätfolgen vorlag. Weder für Sulfonylharnstoffe, noch für Glinide, Glitazone, Glukosidasehemmer oder Insulin gibt es wirklich überzeugende, belastbare Studienevidenz für einen langfristigen Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte. Da läuten die beiden neuen Substanzgruppen – GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitoren tatsächlich eine neue Ära ein.

Die Diskussion, welche der beiden Substanzgruppen die bessere ist, wird uns für die nächsten Jahre beschäftigen. Die Nebenwirkungs- und Abbruchrate war in den Studien unter SGLT-2-Inhibitoren deutlich höher, die Wirkung etwa vergleichbar.