Entwarnung bei Sustain-6-Studie

HbA_{1c}-Sturz mit GLP-1-Analogen als Ursache für Retinopathieprogress

In der Endpunktstudie SUSTAIN 6 wurde 2016 auch für das GLP-1-Analogen Semaglutid ein Herz-Gefäß-Schutz bei Typ-2-Diabetikern belegt. Wermutstropfen war aber eine erhöhte Rate an Retinopathiekomplikationen. Nun gibt es Entwarnung: Diese beruht wohl auf der starken HbA_{1c}-Senkung und ist nicht wirkstoffspezifisch.

„Immer wieder mal höre ich: Das ist ja schön mit den effektiven GLP-1-Rezeptoragonisten, die Patienten leben länger, aber eben blind“, zitierte Prof. Stephan Jacob, niedergelassener Diabetologe aus Villingen-Schwenningen, beim amerikanischen Diabeteskongress in San Diego besorgte Kollegen.

Diese Verknüpfung ist entstanden, weil das einmal wöchentlich zu injizierende Semaglutid zwar den Blutzucker und kardiovaskuläre Ereignisse effektiv senkt: In SUSTAIN mit 3.297 langjährigen Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko war der kombinierte primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall nach 2 Jahren Beobachtung um 26 % signifikant reduziert ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit verglichen mit Placebo, number needed to treat 45). Aber in der Verumgruppe traten bei 50 versus 29 Patienten mit Placebo Komplikationen einer diabetischen Retinopathie auf (sekundärer Endpunkt). Das ist numerisch nicht viel, aber bei 3 % vs. 1,8 % fast doppelt so häufig. Die Komplikationen betrafen die Therapienotwendigkeit am Auge, in Form von intravitrealen Injektionen oder Photokoagulation der Retina, sowie Glaskörpereinblutung oder Eintritt einer diabetesassoziierten Erblindung.

Keine neu entstandene Retinopathie

Diese Ereignisse seien aber definitiv kein Ausdruck einer neu entstandenen Retinopathie, die durch die Substanz ausgelöst wird, so Jacob. Es handele sich vielmehr um ein Phänomen, das in den ersten Wochen nach Therapieumstellung bei Diabetikern wahrscheinlich durch eine schnelle und starke HbA_{1c}-Senkung verursacht ist.

Zu demselben Schluss war zuvor auch Prof. Tina Vilsbøll, Direktorin des Steno Diabeteszentrums am Gentofte Hospital in

Kopenhagen (Dänemark) gekommen. Die Diabeteswissenschaftlerin war an der SUSTAIN-Studie beteiligt und präsentierte in San Diego die neuen Ergebnisse in einem Symposium. Und sie ging dabei ins Detail, um, wie sie sagte, „mehr über die 79 Patienten mit den Retinopathie-Komplikationen zu erfahren“.

Im Vergleich zur gesamten Studienpopulation war der HbA_{1c}-Wert dieser Patienten höher (9,4 vs. 8,7 %), die Diabetesdauer länger (17,5 vs. 13,9 Jahre), und 76 % wurden bereits zu Beginn der Studie mit Insulin behandelt (vs. 58 % im gesamten Kollektiv). Hinzu kam: In der Gruppe mit den Komplikationen waren 83,5 % bereits mit einer bekannten Retinopathie in die Studie gestartet, 29 % hatten eine proliferative Erkrankung und fast 18 % auch schon eine Laser- oder Injektionstherapie hinter sich, deutlich mehr als im Durchschnitt aller Teilnehmer.

„Bei Patienten ohne Retinopathie zu Beginn der Studie gab es dagegen keine Signale für eine erhöhte Komplikationsrate mit Semaglutid versus Placebo, es war exakt dieselbe“, so Vilsbøll.

Bis zu 2,5%-Punkte HbA_{1c}-Abfall

In den ersten vier Monaten der Studie wurde die Therapie nicht adjustiert. Betrachtet man die HbA_{1c}-Verläufe in diesem Zeitraum wird klar: Die Patienten mit den Retinopathie-Komplikationen hatten im Vergleich zum Gesamtkollektiv starke HbA_{1c}-Abfälle, bis zu 2,5 % mit Semaglutid in der höheren Dosierung (1 mg/Woche), mit halber Dosis immerhin noch bis zu 2%-Punkte. Es spreche laut Vilsbøll also viel dafür, dass es sich hier um den, etwa aus der DCCT-Studie unter Insulintherapie, bekannten Effekt einer Retinopathie-Progression bei rapider HbA_{1c}-Senkung handelt. Gestützt werde dies auch dadurch, dass in der Placebogruppe die Eventrate bei Patienten mit HbA_{1c}-Abfall von nur 0,5%-P. ebenfalls geringer war als bei jenen, die 1,5%-P. und mehr verloren, und hier bestand die Medikation aus Insulin, Gliflozinen und anderen Antidiabetika.

Vilsbølls Fazit: Besonders beim Einsatz einer hocheffektiven Therapie wie Semaglutid sollten Patienten mit entsprechender Disposition daher engmaschig betreut werden. Jacob ging noch etwas weiter: „Vor dem Hintergrund der nachlassenden Bedeutung des HbA_{1c} auf die kurz- bis mittelfristige Prognose könnten wir uns ja auch etwas mehr Zeit lassen mit der Absenkung.“ Sein Vorschlag bei Risikopatienten: Den HbA_{1c}-Wert in den ersten zwei bis drei Monaten nach Therapieumstellung nur um 0,5–0,7%-Punkte senken und danach „noch mal Gas geben“. Die Zulassung bei Typ-2-Diabetes für Semaglutid ist in den USA und Europa eingereicht, es könnte 2018 verfügbar werden.

Sarah Louise Pampel

Literatur:

1. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. For the Sustain-6 Investigators. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.

Quellen: American Diabetes Association's (ADA) 77th Scientific Sessions, San Diego/ USA; Symposium „Update on Cardiovascular outcome trials (CVOTs)“ am 9.6.2017 und Pressekonferenz Novo Nordisk am 12.6.2017

Manchmal braucht auch der HbA_{1c}-Wert einen Fallschirm, damit er nicht abstürzt.