

«Diese Resultate werden die Richtlinien verändern»

Bemerkenswerte Ergebnisse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie

Eine umfangreiche Studie mit klinischen Endpunkten konnte für den Natrium-Glukose-Kotransporter-2-(SGLT2-)Hemmer Empagliflozin als erstem oralem Antidiabetikum seit Metformin eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtmortalität belegen. Die Resultate wurden an einem Medien-Roundtable präsentiert.

Halid Bas

«Diabetes mellitus verursacht jährlich mehr Todesfälle als Brustkrebs und Aids zusammen», daran erinnerte Dr. med. Hans-Ulrich Kull, Küsnacht, «und 2 von 3 Menschen mit Diabetes sterben an einer Erkrankung des Herzens oder an einem Schlaganfall.» Hausärztinnen und Hausärzte sind sich dieser Gefahren zwar bewusst, werden aber durch wechselnde Guidelines und eine Fülle neuer Antidiabetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen in der Wahl der Therapie verunsichert.

Multifaktorielle Behandlung bei Typ-2-Diabetes Standard

Heute stützt sich die Therapie des Typ-2-Diabetes auf die vier Säulen Blut-

zucker-, Lipid- und Blutdrucksenkung sowie Gerinnungshemmung. Als wichtige, aber in der Praxis oft sehr problematische fünfte Säule komme die dringende Aufforderung zum Rauchverzicht hinzu, erläuterte Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich.

Wie eine Metaanalyse von vier grossen Diabetesstudien (ADVANCE, UKPDS, ACCORD, VADT) zeigte, war die therapeutische Beeinflussung von makrovaskulären Komplikationen bei Typ-2-Diabetes nur beim Myokardinfarkt signifikant erfolgreich, nicht jedoch bei Apoplexie, Herzinsuffizienz, kardiovaskulärem und nicht kardiovaskulärem Tod oder bei der Gesamtmortalität (1). Neue Wirkstoffklassen sind also durchaus willkommen und notwendig. Zu diesen gehören die Hemmer des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2), welche über eine Reduktion der renalen Glukosereabsorption die Ausscheidung von rund 60 Gramm Glukose mit dem Urin pro Tag bewirken. Für den SGLT2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance®) wird neben der Blutzuckersenkung eine ganze Reihe weiterer Wirkmechanismen postuliert, die sich auf kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig auswirken. Dazu gehören die Senkung von Blutdruck und arterieller Gefässsteifigkeit, des Körpergewichts und des viszeralen Fettes, der Harnsäure und Albuminurie, ferner eine überwiegend positive Beeinflussung des Lipidprofils (HDL-Anstieg, Triglyzeridabnahme, aber auch geringe

LDL-Cholesterinzunahme) sowie eine Verminderung des oxidativen Stresses und möglicherweise der Aktivität des sympathischen Nervensystems (2).

Praktische Priorität: Vermeidung von Hypoglykämien

Wie fügen sich die SGLT2-Hemmer in die Therapiewahl ein? Nach den neuesten Guidelines der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften bestimmt der Arzt für jeden Patienten mit Typ-2-Diabetes ein individuelles HbA_{1c}-Ziel (aggressiv bei Jungen, zurückhaltender bei Älteren) (3). Neben der Empfehlung zu Lifestylemassnahmen (körperliche Betätigung, gesunde Ernährung, Gewichtsabnahme) erfolgt die Wahl individuell am besten geeigneter oraler oder injizierbarer Medikamente. Als Präferenz des Arztes nannte Lehmann folgende Punkte:

- ❖ Wirksamkeit (HbA_{1c}-Senkung)
- ❖ Vermeidung von Hypoglykämien
- ❖ Günstiger Effekt auf das Körpergewicht
- ❖ Nebenwirkungen
- ❖ Kosten.

In der Praxis kommt der Vermeidung von Hypoglykämien ganz besondere Bedeutung zu, was den Einsatz von Insulinen, Sulfonylharnstoffen und Gliniden weniger attraktiv macht. Die Guidelines setzen heute Metformin als Monotherapie an den Beginn der medikamentösen Behandlung, bei Bedarf ergänzt durch weitere Wirkstoffe in Zweier-, Dreier- bis Viererkombination. Für die Patienten steht neben der Vermeidung von Hypoglykämien der Einfluss der Therapie auf das Körpergewicht im Vordergrund. Damit fallen neben Insulinen und Sulfonylharnstoffen auch Glitazone aus der Wahl, und diese konzentriert sich vor allem auf die oral verabreichbaren SGLT2-Hemmer sowie die zu injizierenden GLP-(glucagon-like peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA).

MERKSÄTZE

- ❖ Die Therapie des Typ-2-Diabetes stützt sich auf Blutzucker-, Lipid- und Blutdrucksenkung sowie Gerinnungshemmung und Rauchverzicht.
- ❖ Der selektive Hemmer des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2) Empagliflozin senkt HbA_{1c}, Blutdruck und Körpergewicht und steigert das HDL-Cholesterin.
- ❖ In einer randomisierten, kontrollierten Studie bewirkte Empagliflozin eine signifikante Senkung von schweren kardiovaskulären Ereignissen, der kardiovaskulären sowie der Gesamtmortalität und eine Reduktion bei den Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz.

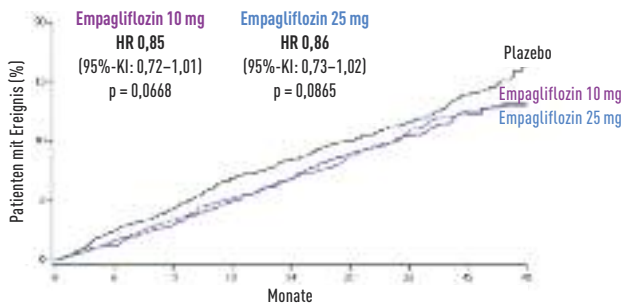


Abbildung 1: Kombiniertes primäres Endpunkt aus Zeit bis zum Tod durch kardiovaskuläres Ereignis, bis zu einem nicht tödlichen Herzinfarkt oder bis zu einem nicht tödlichen Hirnschlag; HR = Hazard Ratio

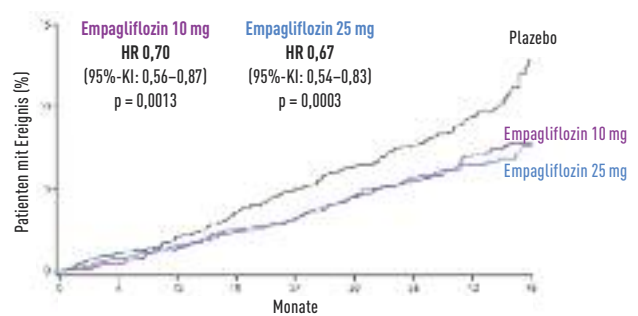


Abbildung 3: Gesamtmortalität; HR = Hazard Ratio

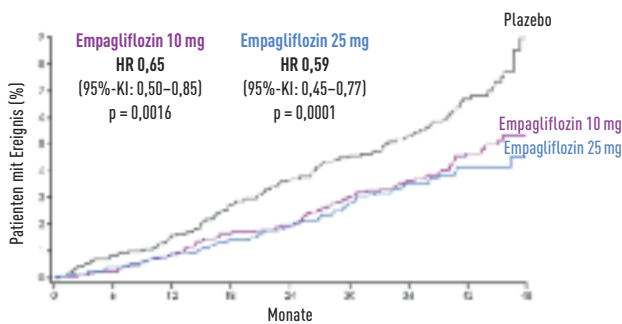


Abbildung 2: Tod aufgrund von kardiovaskulärer Ursache; HR = Hazard Ratio

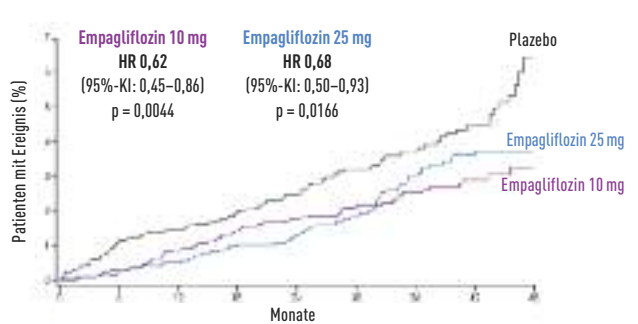


Abbildung 4: Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz; HR = Hazard Ratio

Günstige Stoffwechseleränderungen mit Empagliflozin

Seit 2008 verlangt die amerikanische Zulassungsbehörde FDA für alle neuen Antidiabetika kardiovaskuläre Endpunktstudien. Unter den SGLT2-Hemmern liegt nun für Empagliflozin die erste derartige Untersuchung vor. Die EMPA-REG-OUTCOME®-Studie wurde kürzlich publiziert (4) und fand grosse Beachtung, weil bisherige kardiovaskuläre Endpunktstudien mit Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-Hemmern (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS) sowie einem kurz wirksamen GLP-1-RA (ELIXA) nur neutrale Ergebnisse gebracht hatten (5). EMPA-REG OUTCOME rekrutierte Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, von denen die Hälfte einen Myokardinfarkt durchgemacht hatten, 10 Prozent eine Herzinsuffizienz aufwiesen und deren Typ-2-Diabetes schon seit 10 oder mehr Jahren bestand. Bezüglich ihres kardiovaskulären Risikos hatten diese Patienten schon eine sehr gute Therapie erhalten (Metformin: ca. 75%, Insulin: ca. 50%; Statin: >77%; Blutdrucksenkung: >95%, davon ca. 80% mit ACE-Hemmer oder Sartan; Antikoagulanzen: ca. 90%). In der doppelblinden, randomisierten Studie erhielten 2333 Teilnehmer Placebo,

2345 10 mg Empagliflozin* und 2342 25 mg Empagliflozin pro Tag zusätzlich zur Standardtherapie. Die Therapiedauer war festgelegt bis zum Zeitpunkt, an dem mindestens 691 Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts (nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod) registriert waren. Im Vergleich mit Placebo bewirkte die Behandlung mit Empagliflozin eine Senkung des HbA_{1c} um 0,5 Prozent, des systolischen Blutdrucks um 4,0 mmHg, des Gewichts um 2 kg und des Bauchumfangs um 2 cm, ferner eine Abnahme der Harnsäure, einen HDL-Cholesterinanstieg sowie eine Triglyzeridabnahme. «Dies belegt, dass man mit Empagliflozin eine multifaktorielle Therapie erreicht», kommentierte Lehmann.

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesenkt

«Die systolische Blutdruckabnahme unter Empagliflozin mag eher gering erscheinen, sie liegt aber in der Größenordnung klinischer Studien zur Hypertoniebehandlung, welche eine Mortalitätssenkung belegen konnten», präzisierte PD Dr. med. Frank Enseleit, Universitäres Herzzentrum, Universi-

tätsspital Zürich. Wie bei den meisten anderen Messparametern bestand zwischen der 10-mg- und der 25-mg-Dosierung kein signifikanter Unterschied. Der diastolische Blutdruck nahm über den Studienzeitraum sowohl in der Placebo- als auch in den Empagliflozingruppen leicht ab, die Herzfrequenz blieb in allen Gruppen stabil. Die wichtigsten Ergebnisse betrafen die kardiovaskulären Endpunkte. Der kombinierte Endpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall) trat unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,86 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,74–0,99; p=0,0382) signifikant seltener auf (Abbildung 1). Auch bei der kardiovaskulären Mortalität war Empagliflozin klar überlegen (HR: 0,62, 95%-KI: 0,49–0,77; p<0,001) (Abbildung 2). «Wichtig erscheint, dass die Kurven schon sehr früh auseinanderdriften, dass also mit Empagliflozin schon früh ein messbarer Behandlungsnutzen entsteht», hob Enseleit hervor. Subgruppenanalysen ergaben, dass ältere Patienten (>65 J.), solche mit HbA_{1c} <8,5 Prozent sowie weniger

* in der Schweiz ist Empagliflozin nur in der Dosierung 10 mg zugelassen.

deutlich Übergewichtige (Body-Mass-Index ≤ 30) und Patienten mit in mittlerem Mass eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 60 bis < 90 ml/min) besonders profitierten.

Ebenfalls signifikant besser war unter Empagliflozin die Hospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,65, 95%-KI: 0,50–0,85; $p=0,0017$) (*Abbildung 3*). «Auch dies ist ein wichtiges Ergebnis, da unter gewissen anderen Antidiabetika Herzinsuffizienzen zunehmen», sagte der Kardiologe.

Für besondere Aufmerksamkeit sorgte jedoch die Auswirkung von Empagliflozin auf die Gesamtmortalität, die bei den schon optimal mit Standardtherapie versorgten Studienteilnehmern im Vergleich zu Plazebo signifikant um rund ein Drittel tiefer lag (HR: 0,68, 95%-KI: 0,57–0,82; $p < 0,0001$) (*Abbildung 4*). Die genauere Analyse zeigt, dass die Abnahme der Gesamtmortalität auf die Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit zurückgeht, während die nicht kardiovaskuläre Mortalität nicht signifikant tiefer ausfällt.

Genitalinfekte lassen sich vermeiden

In der Diskussion kamen Genitalinfekte als häufige unerwünschte Wirkung der SGLT2-Hemmer zur Sprache. Lehmann plädierte dafür, Frauen bei der Verordnung eines SGLT2-Hemmers schon prophylaktisch ein Antimykotikum (z.B. 1×150 mg Diflucan®) zur Selbstbehandlung mitzugeben, da sich so die Compliance am besten unterstützen lasse. Zudem sei eine gute Information zur Hygiene mit dem Hinweis, nach jeder Miktation nachzutrocknen, sehr wichtig. Dies gilt auch für nicht beschnittene Männer, um das Risiko der Entwicklung einer Balanitis durch den zuckerreichen Urin in klinisch relevantem Mass zu reduzieren. Abschliessend gaben sich die Referenten von den Studienergebnissen sehr beeindruckt und überzeugt, dass diese die Behandlungsrichtlinien schon bald verändern werden. ❖

Halid Bas

Quelle: «Presse-Roundtable zur EMPA-REG OUTCOME®-Studie» von Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH am 13. Oktober 2015 in Zürich.

Referenzen:

1. Turnbull FM et al.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288–2298.
2. Inzucchi SE et al.: SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12(2): 90–100.
3. Inzucchi S et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149.
4. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, published online 17. September 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
5. Johansen OE: Interpretation of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes needs a multiaxial approach. *World J Diabetes* 2015; 6(9): 1092–1096.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
7. Yusuf S et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153.