

«Ein kleiner Schritt für Empagliflozin, ein grosser Sprung für die Diabetesbehandlung»

Die EMPA-REG-Outcome-Studie hat Aufsehen erregt, da sie eine Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit und der Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetes durch den SGLT2-Hemmer Empagliflozin belegen konnte. Die Ergebnisse sind auch im Kontext früherer kardiovaskulärer Studien bei Zuckerkranken bemerkenswert. Aber es bleiben noch offene Fragen.

Diabetes Therapy

Die EMPA-REG-Outcome-Studie wurde bei 7020 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Begleiterkrankungen (St. n. Myokardinfarkt oder Hirnschlag, periphere arterielle Erkrankung) durchgeführt. Sie zeigte, dass bei hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos gut vorbehandelten Patienten ein kombinierter primärer Endpunkt (Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt und Hirnschlag) unter Empagliflozin (Jardiance®) im Vergleich zu Placebo signifikant seltener eintrat (10,5% vs. 12,1%, $p=0,04$). Ausserdem wurden signifikante Risikoreduktionen bei Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen (3,7% vs. 5,9%), Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz (2,7% vs. 4,1%) sowie bei der Gesamtmortalität (5,7% vs. 8,3%) beobachtet. Bei nichttödlichem Herzinfarkt und nichttödlichem Hirnschlag erreichten die Differenzen hingegen die statistische Signifikanzschwelle nicht.

Merksätze

- ❖ In der EMPA-REG-Outcome-Studie konnte für ein neues Antidiabetikum erstmals nicht nur die kardiovaskuläre Sicherheit, sondern ein statistisch signifikanter kardiovaskulärer Nutzen bei Typ-2-Diabetes nachgewiesen werden.
- Der SGLT2-Hemmer Empagliflozin setzt damit neue Massstäbe in der Evaluation des kardiovaskulären Risikos unter neuen antidiabetischen Wirkstoffen, wobei noch unklar ist, ob es sich um einen Klasseneffekt handelt.

Von kardiovaskulärer Sicherheit ...

Frühere Studien zu kardiovaskulären Endpunkten im Rahmen von antidiabetischen Therapien hatten unterschiedliche Ergebnisse erbracht. So zeigte sich für den alten Sulfonylharnstoff Tolbutamin ein negativer Effekt, während später die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) eine günstige kardiovaskuläre Wirkung von Metformin nachwies. Inzwischen verlangen daher die Zulassungsbehörden für alle neu entwickelten Antidiabetika Studien zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit. Allerdings unterscheiden sich die entsprechenden Studien in Ein- und Ausschlusskriterien, Nachbeobachtungsdauer und der Wahl primärer und sekundärer Endpunkte, was die Diskussion um die Validität der verschiedenen Studiendesigns am Laufen hält. Bei allen neueren Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von Antidiabetika handelte es sich um Nichtunterlegenheitsstudien und nicht um Überlegenheitsstudien.

... zu kardiovaskulärem Nutzen

Heute verlangen alle Guidelines besonders bei Typ-2-Diabetikern eine dem individuellen Risiko angepasste Basisbehandlung mit Acetylsalicylsäure, Statinen, ACE (angiotensin-converting enzyme)-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern und Betablockern. Dies macht den Nachweis besserer kardiovaskulärer Verläufe für neue Antidiabetika schwieriger. Gerade dies ist in der EMPA-REG-Outcome-Studie für Empagliflozin, einen Hemmer des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2) gelungen, und die «number needed to treat» (NNT) für die Gesamtmortalität lag mit 39 über einem Behandlungszeitraum von drei Jahren deutlich tiefer als mit Ramipril oder Simvastatin.

Wie weiter?

Die Ergebnisse der EMPA-REG-Outcome-Studie müssen im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Management bei Typ-2-Diabetes sorgfältig interpretiert werden. So werden die detaillierten Ergebnisse für verschiedene Untergruppen von Interesse sein. Daneben stellen sich auch einige weitere interessante Fragen:

- ❖ Welches sind die Mechanismen, über die Empagliflozin kardiovaskuläre Endpunkte günstig beeinflusst?
- ❖ Werden diese Ergebnisse auch für Typ-2-Diabetiker mit tiefem kardiovaskulärem Risiko oder für Patienten mit Typ-1-Diabetes relevant sein?
- ❖ Können die Resultate auch auf andere SGLT2-Hemmer übertragen werden? (Studien zu kardiovaskulären Endpunkten laufen derzeit für Canagliflozin und Dapagliflozin und werden zeigen, ob es sich um einen Klasseneffekt handelt.)
- ❖ Kann Empagliflozin bei akuten Koronarsyndromen eingesetzt werden?
- ❖ Bietet Empagliflozin Chancen als Adjuvans in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen?

Als Schlussfolgerung hebt der Autor besonders hervor, dass die EMPA-REG-Outcome-Studie die Hürde für zukünftige blutzuckersenkende Wirkstoffe erhöht. Es wird nicht mehr ausreichen, die kardiovaskuläre «Neutralität» oder «Sicherheit» nachzuweisen. Zu fordern ist die unzweideutige Evidenz für kardiovaskuläre Nutzen: «Damit könnte EMPA-REG-Outcome zwar nur ein kleiner Schritt für Empagliflozin, aber ein grosser Sprung für die Diabetesbehandlung sein.» ❖

Halid Bas

Kalra S: One small step for empagliflozin, one giant leap for diabetology. *Diabetes Ther* 2015; 6: 405–409.

Interessenkonflikte: Der Originalautor S. Kalra deklariert Honorare von Boehringer Ingelheim, AstraZeneca und Janssen.