

SGLT-2-Hemmer verhilft Typ-2-Diabetikern zu längerem Leben

Signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

EMPA-REG OUTCOME hiess die Studie, deren gutes Outcome bei der Präsentation auf dem EASD-Kongress in Stockholm spontanen Beifall auslöste: Der kombinierte primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod sowie nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall, kurz als 3-Point-MACE bezeichnet, trat bei Typ-2-Diabetikern unter einer Zusatztherapie mit Empagliflozin knapp signifikant seltener auf als ohne den SGLT-2-Hemmer. Noch deutlicher war der Vorteil im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtsterblichkeit.

Mehr als 7000 Menschen mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko waren in die dreiarmlige Studie EMPA-REG OUTCOME eingeschlossen. Sie erhielten zusätzlich zu ihrer antidiabetischen Standardtherapie 25 mg/Tag oder 10 mg/Tag Empagliflozin oder Plazebo. Es war die erste kardiovaskuläre Sicherheitsstudie eines SGLT-2-Hemmers gemäss den neuen FDA-Anforderungen.

Es war auch das erste Mal, dass bei einem Antidiabetikum bei der kardiovaskulären Sicherheit Überlegenheit nachgewiesen werden konnte: Nach einer mittleren Beobachtungszeit von drei Jahren hatten im Intention-to-treat-Kollektiv 490 von 4687 Patienten (10,5%) unter Empagliflozin ein Ereignis des primären Endpunkts erlitten. In der Kontrollgruppe waren es 282 von 2333 Patienten (12,1%). Damit lag die Hazard Ratio bei 0,86 zugunsten von Empagliflozin, wie Prof. Silvio Inzucchi aus New Haven (USA) bei der Präsentation der Daten betonte ($p = 0,04$ für Überlegenheit). Inzucchi stellte klar: «Die Kurven gingen bereits sehr früh auseinander, nach drei Monaten; das ist sehr ungewöhnlich für kardiovaskuläre Studien.»

Einer der sekundären Endpunkte war der 4-Point-MACE, er beinhaltet zusätzlich auch Klinikeinweisungen wegen instabiler Angina pectoris. Hier gab es einen Trend zugunsten von Empagliflozin, jedoch keine Signifikanz; die Rate lag bei 12,8 vs. 14,3 Prozent ($HR = 0,89$; $p = 0,08$).

Deutliche Reduktion von Mortalität und Herzinsuffizienz

Inzucchi wies auf einen wichtigen Vorteil der Empagliflozin-Patienten hin: Ihre kardiovaskuläre Mortalität war um relative 38 Prozent verringert und die Gesamtmortalität um 32 Pro-

zent (Abbildung). Der Unterschied im Vergleich zu Plazebo war jeweils hoch signifikant mit $p < 0,001$.

Auch beim sekundären Endpunkt «Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz» konnte Empagliflozin punkten: Ein solches Ereignis trat bei 2,7 vs. 4,1 Prozent der Patienten auf, damit war die Rate unter dem Antidiabetikum im Vergleich zu Plazebo um 35 Prozent erniedrigt ($HR = 0,65$; $p = 0,002$).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapie-regimen gab es dagegen beim tödlichen oder nicht tödlichen Myokardinfarkt (4,8% vs. 5,4%; $HR = 0,87$; $p = 0,23$) und beim tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfall (3,5% vs. 3,0%; $HR = 1,18$; $p = 0,26$).

Etwas bessere Blutzuckerkontrolle

Eine gleichwertige Blutzuckereinstellung wurde in der Studie EMPA-REG OUTCOME nicht ausdrücklich angestrebt. So hatten Patienten unter Zusatztherapie mit 25 mg oder 10 mg Empagliflozin etwas niedrigere HbA_{1c}-Werte als die Patienten der Kontrollgruppe. Nach 12 Wochen betrug die Differenz in den beiden Empagliflozin-Gruppen 0,6 beziehungsweise 0,54 Prozent, jeweils versus Plazebo. Auf lange Sicht – bei angepasster Basistherapie – relativierte sich das: Nach 94 Wochen war der Wert unter den beiden Empagliflozin-Dosen noch um 0,47 beziehungsweise 0,42 Prozent reduziert, nach knapp vier Jahren nur noch um 0,36 beziehungsweise 0,24 Prozent.

Die Zahl der Hypoglykämien sei unter der Zusatzbehandlung mit Empagliflozin nicht erhöht, lobte Prof. Bernd Zinman aus Toronto (Kanada). Sie wurden unter Empagliflozin 25 mg vs. 10 mg vs. Plazebo bei 27,6 vs. 28 vs. 27,9 Prozent der Patienten beobachtet; nur jeweils gut 2 Prozent der Patienten jeder Gruppe benötigten Fremdhilfe.

Auch sonst sei der SGLT-2-Inhibitor gut vertragen worden, ergänzte Prof. David Fitchett, Toronto (Kanada): «Zwar kamen unter Empagliflozin etwas mehr therapiebezogene unerwünschte Ereignisse vor als unter Plazebo; trotzdem brachen die Empagliflozin-Patienten ihre Studienteilnahme nicht häufiger, sondern sogar etwas seltener wegen solcher unerwünschter Ereignisse ab.» Es gab unter Empagliflozin erwartungsgemäss mehr Genitalinfektionen (6,3% vs. 6,5% vs. 1,8%). Harnwegsinfektionen traten aber nicht vermehrt auf (17,8% vs. 18,2% vs. 18,1%).

Simone Reisdorf



Abbildung: Gesamtsterblichkeit unter Empagliflozin im Vergleich zu Plazebo

Quelle: EMPA-REG OUTCOME, Präsentation der Studienergebnisse beim EASD-Jahrestreffen, 17. September 2015 in Amsterdam.