

Diabetologie

Ein orales Antidiabetikum, das die Mortalität verringert

Sophie Maître, Marina Portela, Jacques Philippe

Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève

Typ-2-Diabetes zählt zu den grössten kardiovaskulären Risikofaktoren. Zwar besteht für Diabetespatienten auch das Risiko mikroangiopathischer Komplikationen, am häufigsten liegt jedoch eine kardiovaskuläre Todesursache vor. Es ist also von zentraler Bedeutung nachzuweisen, dass eine wirksame Blutzuckerkontrolle die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verringern kann und sich die speziellen Diabetestherapien nicht negativ auf diese Komplikationen auswirken.

Sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern wurde der Nachweis erbracht, dass eine bessere Blutzuckerkontrolle die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt [1, 2]. Der Nutzen ist allerdings gering und lediglich über relativ lange Beobachtungszeiträume festzustellen. In der Studie DCCT-EDIC war nach neun Jahren eine Verringerung der Zahl nicht tödlicher Infarkte, der Schlaganfälle und der kardiovaskulären Mortalität zu beobachten [1]. In der UKPDS-Studie war ein Beobachtungszeitraum von 18 Jahren nötig, bis ein Unterschied zwischen den Patienten, die intensiv mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt wurden, und jenen, die eine konventionelle Therapie erhielten, konstatiert werden konnte [2]. Zu beachten ist, dass in den jüngsten Interventionsstudien ACCORD, ADVANCE und VADT jene Patienten am meisten von der Intensivbehandlung des Diabetes profitierten, bei denen der Blutzucker bereits zu Studienbeginn am besten kontrolliert war und die noch kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten [3–5]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde empfohlen, den erhöhten Blutzuckerspiegel zu Beginn der Krankheit aggressiv zu behandeln, da die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse dadurch gesenkt wurde und den Patienten ein reeller Nutzen entstand.

Infolge der Kontroversen über die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos von Rosiglitazon, unabhängig der Kontrolle des Blutzuckerspiegels, forderte die FDA (Food and Drug Administration) 2008, dass zu jeder neuen Diabetestherapie eine Studie über die kardiovaskulären Ereignisse mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens zwei Jahren vorzulegen ist. Anno 2010 verlangte auch die EMA (Europäische Arzneimittelagentur) derartige Studien mit einer Mindestdauer von drei Jahren. Diese Studien sollten zeigen, dass die

neuen Diabetestherapien, die das kardiovaskuläre Risiko eigentlich senken sollten, das Risiko nicht steigern.

Vor diesem Hintergrund musste die Pharmaindustrie seit 2008 zahlreiche Studien durchführen. In jüngster Zeit waren Saxagliptin, Alogliptin und Sitagliptin Gegenstand von Studien, in denen die kardiovaskuläre Sicherheit dieser Arzneistoffe nachgewiesen wurde; lediglich bei Saxagliptin wurde ein geringes Herzinsuffizienzrisiko festgestellt [6–8].

Gliflozine sind Substanzen, die den Natrium-Glukose-Cotransporter vom Typ 2 (SGLT 2) hemmen und so bei Diabetikern die Hyperglykämie senken, indem sie die Reabsorption von Glukose in der Niere verringern und folglich die Glukoseausscheidung über den Harn steigern. In der Schweiz sind derzeit drei Arzneistoffe dieser Gruppe zugelassen: Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin. «EMPA-REG Outcome» ist die erste Studie über die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Gliflozin-behandelten Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko [9]. Ziel der randomisierten, doppelverblindeten und plazebokontrollierten Studie war, die Auswirkungen einer Behandlung mit 10 bzw. 25 mg Empagliflozin auf die kardiovaskulären Ereignisse bei standardmässig behandelten Typ-2-Diabetikern aus 42 Ländern im Vergleich zu Plazebo zu untersuchen. Die Patienten waren Erwachsene mit einer

«EMPA-REG Outcome» ist ein wichtiges Ereignis für die Diabetesbehandlung

glomerulären Filtrationsrate von mindestens 30 ml/min und einem Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) zwischen 7 und 10%. Insgesamt nahmen 7020 Patienten an der Studie teil und wurden über einen medianen Zeitraum von 3,1 Jahren beobachtet. Die primären Endpunkte waren die kardiovaskuläre Mortalität sowie die Zahl nicht tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Zu den sekundären Endpunkten zählte darüber hinaus die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund instabiler Angina pectoris.

Im Laufe des Beobachtungszeitraums von 3,1 Jahren trat bei 10,5% der 4687 mit 10 bzw. 25 mg Empagliflozin behandelten Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis auf, in der Plazebogruppe war dies bei 12,1% der 2333 Pa-



Jacques Philippe

tienten der Fall. Dieser Unterschied erklärte sich weder durch eine Verringerung der Zahl der Myokardinfarkte noch der Schlaganfälle, sondern hauptsächlich durch die Senkung der kardiovaskulären Mortalität, die in der Empagliflozingruppe 3,7% und in der Placebogruppe 5,9% betrug. Das relative Risiko war somit um 38% geringer. Der Anteil der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (2,7 gegenüber 4,1%) und die Gesamtmortalität (5,7 gegenüber 8,3%) waren in den Empagliflozingruppen ebenfalls niedriger. Bei den sekundären Endpunkten wurde allerdings kein Unterschied festgestellt.

Im Hinblick auf die Kontrolle des Blutzuckerspiegels war der HbA_{1c}-Anteil in der Empagliflozingruppe nach 12 Wochen um etwa 0,6% verbessert, nach 94 Wochen um 0,45% und nach 206 Wochen um 0,3% (7,81 gegenüber 8,16%). Zwischen den mit 10 mg bzw. mit 25 mg Empagliflozin behandelten Gruppen waren die Unterschiede des HbA_{1c}-Anteils gering.

Hinsichtlich der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wurde bei den Empagliflozin-behandelten Patienten eine Verringerung des Körpergewichts (etwa 2 kg), des Bauchumfangs (etwa 1,5 cm), der Harnsäure, des systolischen (4–5 mm Hg) und des diastolischen Blutdrucks (1–2 mm Hg) festgestellt, ohne Steigerung der Herzfrequenz, und eine geringe Erhöhung sowohl des LDL- (0,1–0,2 mmol/l) als auch des HDL-Cholesterins (0,1 mmol/l). In der Placebogruppe musste einem grösseren Prozentanteil der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Behandlung, etwa Sulfonylharnstoffe oder Insulin, und Blutdrucksenker verschrieben werden.

Bezüglich der Sicherheit traten Genitalinfektionen in der Empagliflozingruppe häufiger (6,4%) als in der Placebogruppe (1,8%) auf. Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Berücksichtigt werden muss, dass jene Patienten am meisten von Empagliflozin profitierten (Verringerung der Mortalität), die über 65 Jahre alt waren, zu Studienbeginn einen Anteil des HbA_{1c} von unter 8,5% aufwiesen und einen BMI <30 hatten.

Das Ergebnis dieser Studie ist unerwartet: Empagliflozin zeigt schon über einen Beobachtungszeitraum von lediglich 3,1 Jahren einen Nutzen und eine Wirkung auf die kardiovaskuläre und gesamte Mortalität. Auf Grundlage der aktuellen Daten ist die Ursache des beobachteten Nutzens unklar. Die geringere Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz lässt sich mit Sicherheit durch die diuretische Wirkung des Empagliflozins erklären. Der Arzneistoff zeigte indes auch relativ positive Wirkungen auf einige kardiovaskuläre Risikofaktoren (Gewicht, Blutdruck, Bauchumfang und glykämische Kontrolle), durch die dieser

Nutzen erklärt werden könnte. Es sind jedenfalls weitere Analysen nötig, um die Hypothesen zu festigen. Es ist festzuhalten, dass dieser Nutzen ungeachtet einer eher mittelmässigen Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Die relative Verringerung des Mortalitätsrisikos um 32% bedeutet, dass man 39 Patienten drei Jahre lang behandeln muss, um einen Todesfall zu verhindern.

Die Studie ist also ein wichtiges Ereignis für die Diabetesbehandlung, denn sehr wenige Medikamente, nicht einmal die Statine, haben eine derart positive und rasche Wirkung auf die Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko gezeigt. Zwar weisen die Gliflozine Nebenwirkungen wie Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen bei Frauen und in seltenen Fällen erhöhtes Ketoazidosisrisiko auf; dennoch werden diese Arzneistoffe – sofern der Nachweis gelingt, dass diese Ergebnisse für die gesamte Wirkstoffklasse gelten und die Sicherheit auch bei langfristiger Anwendung weiter gegeben ist – sicherlich eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes spielen. Empagliflozin ist das einzige Antidiabetikum, das eine derart bedeutende Wirkung auf die Mortalität hat. Zuvor hat Pioglitazon in der Studie PROACTIVE eine signifikante Verringerung der sekundären Endpunkte (Mortalität, Schlaganfälle und nicht tödliche Infarkte) um 16% bewirkt, nicht jedoch der primären Endpunkte [10]. Empagliflozin ist also ein Massstab für die Zukunft.

Disclosure statement

J. Philippe hat von AstraZeneca und Boehringer Ingelheim Honorare für Advisory Boards und Vorträge erhalten.

Literatur

- 1 EDIC. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643–53.
- 2 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
- 3 ACCORD. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364:818–28.
- 4 Advance collaborative group. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
- 5 Hayward RA, Reaven PD, Wyndy L, et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197–206.
- 6 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26.
- 7 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35.
- 8 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232–42.
- 9 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17. [Epub ahead of print].
- 10 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;366:1279–89.

Korrespondenz:
Prof. Jacques Philippe
Service d'endocrinologie,
diabétologie, hypertension
et nutrition, Hôpitaux
Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
Jacques.Philippe[at]hcuge.ch