Diabetes mellitus

SGLT2-Hemmer reduziert kardiovaskuläre Mortalität

In einer großen placebokontrollierten Studie konnte jetzt gezeigt werden, dass der SGLT2-Hemmer Empagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität bei Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes schon innerhalb kurzer Zeit deutlich reduziert. Auch die Gesamtsterberate wurde signifikant gesenkt.

— Belege für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine blutzuckersenkende Therapie bei Patienten mit Diabetes sind rar. Im Fall der gern zitierten UKPDS-Studie zeichnete sich erst viele Jahre nach Studienende ein günstiger Späteeffekt der intensiveren Blutzuckersenkung ab. Umso überraschender ist der Ausgang der placebokontrollierten Studie EMPA-REG OUT-COME, deren Ergebnisse jetzt beim europäischen Diabetes-Kongress in Stockholm vorgestellt worden sind.

Kardiovaskuläre Mortalität um 38% verringert

Das Hauptergebnis lautet: Im Verlauf von rund drei Jahren wurde die Inzidenz für die Ereignisse kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (primärer kombinierter Endpunkt) durch eine Behandlung mit Empagliflozin (10 mg oder 25 mg einmal täglich) additiv zu einer sehr soliden Standardtherapie signifikant um 14% im Vergleich zu Placebo reduziert (10,5 vs. 12,1%). Der Analyse lagen die gepoolten Daten aus beiden Empagliflozin-Dosisgruppen zugrunde.

Ausschlaggebender Faktor für die Reduktion dieses Endpunktes war eine signifikante relative Abnahme der kardiovaskulären Mortalität um 38% unter dem SGLT2-Hemmer (3,7 vs. 5,9%). Diese Reduktion trug auch entscheidend zur signifikanten relativen Abnahme der Gesamtsterberate um 32% bei (5,7 vs. 8,3%).

Rechnerisch müssen danach 39 Patienten drei Jahre lang mit Empagliflozin behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern. Auch die Zahl der wegen Herzinsuffizienz veranlassten Klinikeinweisungen wurde durch Empagliflozin um 35% verringert (2,7 vs. 4,1%).

Dosis machte keinen Unterschied

Die Ergebnisse in den beiden mit 10 mg oder 25 mg Empagliflozin behandelten Gruppen stimmen mit den auf Basis der gepoolten Daten ermittelten Ergebnissen weitgehend überein. An der Studie nahmen 7.020 Patienten mit Typ-2-Diabetes teil, die praktisch alle bereits eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen und insofern einem erhöhten Risiko ausgesetzt waren.

Wie ist die Mortalitätssenkung zu erklären?

Leicht zu erklären ist die deutliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Empagliflozin allerdings nicht. Die Raten für Herzinfarkte und Schlaganfälle wurden durch das Antidiabetikum nämlich nicht signifikant beeinflusst.

Auch bei den Klinikeinweisungen wegen instabiler Angina pectoris tat sich nicht viel. Das hatte zur Folge, dass beim wichtigsten sekundären Endpunkt, der außer den primären Endpunktereignissen auch instabile Angina pectoris als Komponente enthielt, keine signifikante Überlegenheit von Empagliflozin nachgewiesen werden konnte.

Was aber steckt dann an positiven Effekten hinter der Abnahme der kardiovaskulären Mortalität, die im Übrigen schon innerhalb weniger Monate erkennbar wurde? Mit Blick auf diverse kardiovaskuläre Todesursachen könnte man salopp sagen: Es war „von allem etwas“. Numerisch waren unter Empagliflozin bei den

meisten analysierten spezifischen Todesursachen inklusive plötzlicher Herztod oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz Rückgänge zu verzeichnen, die offenbar in der Summe einen signifikanten Unterschied ausmachten.

Die Studienautoren räumen ein, dass über die zugrunde liegenden Mechanismen momentan nur spekuliert werden könne. Vermutlich handle es sich um ein „multidimensionales“ Geschehen. Auf ihrer Liste der potenziellen Mechanismen stehen günstige Effekte auf die arterielle Gefäßsteifigkeit, die Herzfunktion oder den kardialen Sauerstoffbedarf, eine Reduktion von Albuminurie und Harnsäure sowie die bekannten Effekte auf Blutzucker, Körpergewicht und Blutdruck.

Bei den unerwünschten Effekten sowie bei schwerwiegenden oder zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen gab es kaum Unterschiede zwischen Empagliflozin und Placebo. Genitalinfektionen traten unter dem SGLT2-Hemmer erwartungsgemäß häufiger auf. ■

Peter Overbeck

■ Präsentation am 17. September 2015 bei der 51. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Stockholm, 14.–18. September 2015
Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015. doi: 10.1056/nejmoa1504720