DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 49, S. 82; Ausgabe 11 / 2015

Empagliflozin: Erstes neues orales Antidiabetikum mit Verbesserung der kardiovaskulären Prognose bei Typ-2-Diabetikern?

Zusammenfassung: Empagliflozin ist der erste SGLT-2-Hemmer und nach Metformin das erste orale Antidiabetikum, von dem in einer Studie nachgewiesen wurde, dass es die Sterblichkeit von Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Komorbidität (Hochrisiko-Subgruppe!) signifikant senkt. Zweifel sind derzeit jedoch angebracht, weil solche günstigen klinischen Effekte mit anderen SGLT-2-Hemmern nicht nachgewiesen werden konnten. Außerdem fehlen Daten zur Langzeitsicherheit. Unter Empagliflozin traten in der EMPA-REG OUTCOME-Studie etwa viermal häufiger genitale Infektionen und Urosepsen auf als unter Plazebo, und die Langzeiteffekte auf die Nierenfunktion und den Knochenstoffwechsel sind nicht klar. Patienten müssen bei Verordnung dieses neuen antidiabetischen Wirkstoffs über die mangelnde klinische Erfahrung aufgeklärt und Nebenwirkungen unbedingt gemeldet werden.

Empagliflozin (Jardiance®) ist wie Dapagliflozin (1, 2) und Canagliflozin ein Hemmer des Natrium(Sodium)-Glukose-Transporters 2 (SGLT-2). Diese Wirkstoffe hemmen in den proximalen Nierentubuli selektiv und reversibel die Rückresorption von Glukose, bewirken dadurch eine Glukosurie und senken konsekutiv den Blutzucker. Das Ausmaß der Glukosurie ist von der Höhe des Blutzuckers und von der glomerulären Filtrationsrate abhängig, also von der filtrierten Glukosemenge. Bei starker Glukosurie werden auch mehr Wasser und Natrium ausgeschieden (osmotische Diurese), so dass Dehydratation, Elektrolytverschiebungen und Senkung des Blutdrucks als mögliche Nebenwirkungen zu beachten sind. In den Zulassungsstudien sind, bedingt durch die verstärkte Glukosurie, häufiger Harnwegs- und Genitalinfektionen, Dehydratation und Verschlechterung der Nierenfunktion aufgefallen. Außerdem gibt es Risikosignale, dass möglicherweise vermehrt Tumore und Knochenbrüche auftreten. Empagliflozin ist für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus in der Mono- und Kombinationstherapie zugelassen. Ein Zusatznutzen der teuren SGLT-2-Hemmer gegenüber der Standard-Therapie ist nicht belegt (3), denn es gab bisher keinen Nachweis für einen relevanten günstigen Einfluss auf „harte“ klinische Endpunkte (2). Dies scheint nun bei Empagliflozin erstaunlicherweise anders zu sein. In der sog. EMPA-REG OUTCOME-Studie wurde erstmals ein verlängernder Effekt auf das Überleben von Typ-2-Diabetikern nachgewiesen (4).

EMPA-REG OUTCOME ist eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie, in der Empagliflozin in zwei Dosierungen (einmal 10 mg oder einmal 25 mg/d) gegen Plazebo vor dem Hintergrund einer Standard-Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifesten

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

kardiovaskulären Erkrankungen untersucht wurde. Die Studie wurde von Boehringer Ingelheim und Eli Lilly initiiert, finanziert und in allen Abschnitten bis hin zur Publikation aktiv begleitet.

Insgesamt wurden in den Jahren 2010-2013 an 590 Zentren in 42 Ländern 7.028 Patienten randomisiert (61,1% der Gescreenten). Alle Patienten hatten Diabetes mellitus Typ 2 (57% mit > 10 Jahre Krankheitsdauer) und eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (75% KHK, 23% Schlaganfallanamnese, 21% manifeste pAVK). Der BMI durfte maximal 45 und die eGFR minimal 30 ml/min betragen. Nach der Randomisierung und einer zweiwöchigen Run-in-Phase mit Plazebo-Tabletten und der gewohnten Basistherapie erhielten die Patienten in einem 1:1:1-Verhältnis 10 mg/d oder 25 mg/d Empagliflozin oder Plazebo. Die antidiabetische Basistherapie durfte in den ersten drei Monaten nur dann verändert werden, wenn ein Nüchtern-Blutzucker > 240 mg/dl (> 13,3 mmol/l) gemessen wurde. Ansonsten waren die behandelnden Ärzte frei, die medikamentöse Basistherapie den lokalen Richtlinien anzupassen. Die Behandlung von erhöhtem Blutdruck und erhöhten Blutfetten war freigestellt.

Der primäre Endpunkt von EMPA REG OUTCOME war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall. Sicherheitsendpunkte waren alle unerwünschten Ereignisse (UAE) während der Behandlung, speziell Hypoglykämien, Harnwegs- und Genitalinfekte, akutes Nierenversagen, Knochenbrüche und Thromboembolien. Nach der primären Studienhypothese sollte Empagliflozin gegenüber Plazebo als Zusatzmedikation nicht unterlegen sein (hierfür wurde die Fallzahl berechnet); in weiteren Analysen sollte aber auch auf Überlegenheit getestet werden. Um eine Nichtunterlegenheit mit einem einseitigen p-Wert von 0,024 nachzuweisen, waren 691 klinische Ereignisse erforderlich. Für dieses Ziel wurden gut 7.000 Patienten angestrebt. Am Ende wurden 772 Ereignisse während einer medianen Laufzeit der Studie von 3,1 Jahren und einer medianen Behandlungszeit von 2,6 Jahren registriert.

Ergebnisse: Die Charakteristika der Patienten waren in den drei Gruppen etwa gleich: mittleres Alter 63 Jahre, 71% Männer, 41% Europäer, mittlerer BMI 30, mittleres HbA1c 8% (29% mit antidiabetischer Monotherapie, 48% mit dualer Therapie, 22% mit > 2 Antidiabetika; 74% erhielten Metformin, 43% Sulfonylharnstoffe, 48% Insulin und 11% DPP4-Inhibitoren). 95% der Patienten wurden mit Antihypertensiva, 80% mit Statinen und 88% mit Gerinnungshemmern (v.a. ASS) behandelt (Werte gerundet). 97% der Patienten beendeten die Studie. Ein Viertel setzte die Studienmedikation vorzeitig ab (29,3% in der Plazebo-Gruppe, 23,4% in den Verum-Gruppen). Nach „Intention-to-treat"-Auswertung wurde der primäre Endpunkt in den beiden Empagliflozin-Gruppen signifikant seltener erreicht als in der Plazebo-Gruppe: 10,5% vs. 12,1%; Hazard Ratio = HR: 0,86; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,74-0,99; p 0,001 für Nicht-Unterlegenheit und p = 0,04 für Überlegenheit. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich schon früh während der Studie und persistierte in der weiteren Beobachtung.

Der Unterschied zwischen Empagliflozin und Plazebo geht auf ein signifikant niedrigeres Sterberisiko zurück: kardiovaskulärer Tod: Plazebo 137 von 2.333 (5,9%) vs. 10 mg/d Empagliflozin 90 von 2.345 (3,8%) vs. 25 mg/d Empagliflozin 82 von 2.342 (3,5%); hieraus errechnet sich eine HR von Empagliflozin (gepoolt) vs. Plazebo von 0,62 (CI: 0,49-0,77). Die HR für Tod insgesamt (alle Ursachen)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

betrug 0,68 (5,7% vs. 8,3%). Ein Zufall erscheint bei diesen Unterschieden sehr unwahrscheinlich, und ein Bias ist aus den publizierten Daten nicht erkennbar.

Die Unterschiede in der Häufigkeit koronarer Ereignisse waren dagegen nicht signifikant unterschiedlich: Myokardinfarkte ereigneten sich bei 4,8% der Patienten mit Empagliflozin und bei 5,4% mit Plazebo und koronare Revaskularisationen wurden bei 7% bzw. 8% der Patienten vorgenommen. Bei den Schlaganfällen gab es tendenziell etwas mehr Ereignisse mit Empagliflozin (3,5% bzw. 3,0%). Ein Dosiseffekt war nicht erkennbar: beide Empagliflozin-Dosierungen führten zu einer etwa gleichstarken Senkung der Risiken.

Insgesamt waren die Effekte von Empagliflozin auch in allen Subgruppen ähnlich. Bei jüngeren Patienten (65 Jahre), sehr Adipösen (BMI > 30) und Patienten mit hohen HbA1c-Werten scheint der Nutzen von Empagliflozin jedoch weniger ausgeprägt zu sein.

Die HbA1c-Werte waren nach drei Monaten mit Empagliflozin absolut um 0,54%-Punkte (10 mg/d) bzw. 0,6%-Punkte (25 mg/d) niedriger als mit Plazebo. Interessanterweise näherten sich die HbA1c-Werte im Studienverlauf aber wieder dem Plazeboniveau an. Am Ende betrug das HbA1c mit Empagliflozin 7,81% und mit Plazebo 8,16%. In der Plazebo-Gruppe nahmen am Ende mehr Patienten zusätzliche Antidiabetika ein als in den Empagliflozin-Gruppen (31,5% vs. 19,5%).

Die Patienten in den Empagliflozin-Gruppen hatten am Ende etwas mehr Gewicht (ca. 1 kg) und Bauchumfang (ca.1 cm) verloren. Besonders auffällig war eine Senkung der Harnsäure (-0,4 mg/dl). Außerdem fiel noch ein deutlich höherer Hämatokrit mit Empagliflozin auf (Anstieg im Mittel von 4,8-5,0%-Punkten, in der Plazebogruppe von 0,9%-Punkten), was wohl den diuretischen Wirkmechanismus widerspiegelt.

Auch die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sanken mit Empagliflozin stärker als mit Plazebo. LDL- und HDL-Cholesterinwerte stiegen dagegen vergleichsweise an. Die mit Plazebo Behandelten nahmen am Ende mehr Antihypertensiva und Antikoagulanzien ein als die mit Verum Behandelten. Bei den Lipidsenkern wurde kein Unterschied gefunden.

Zur Verträglichkeit von Empagliflozin: Die Zahl der berichteten UAE war insgesamt gleich (Empagliflozin: 90,2% vs. Plazebo: 91,7%). Ähnlich war die Häufigkeit von: Hypoglykämien (27,8% vs. 27,9%), Hypovolämien (5,1% vs. 4,9%), akutem Nierenversagen (5,2% vs. 6,6%), diabetischer Ketoazidose (0,1% in beiden Gruppen), Thromboembolien (0,6% vs. 0,9%) und Frakturen (3,8% vs. 3,9%) war ähnlich. Harnwegsinfektionen wurden insgesamt etwa gleich häufig diagnostiziert (bei Männern: 10,5% vs. 9,4%, bei Frauen 36,4% vs. 40,6%), genitale Infektionen jedoch deutlich häufiger mit Empagliflozin (bei Männern: 5% vs. 1,5% und bei Frauen 10% vs. 2,6%). Urosepsien waren mit Empagliflozin viermal häufiger als mit Plazebo: 0,4% vs. 0,1%.

Wie Empagliflozin die Letalität senkt, wird aus der Studie nicht klar. Es gibt keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, und es scheint auch kein Klasseneffekt zu bestehen, da Studien mit anderen SLGT2-Hemmern zwar auch Senkungen des Gewichts und des Blutdrucks fanden, jedoch keine signifikante Besserung „harter“ Endpunkte (5). Zu klären bleibt auch, ob der primäre Endpunkt – in Kenntnis der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

entblindeten Daten – nachträglich geändert wurde (d.h Ausschluss stummer Myokardinfarkte als Bestandteil des primären Endpunkts; vgl. 6). Außerdem bleiben die Ergebnisse weiterer Endpunktstudien, z.B. mit Canagliflozin (CANVAS) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58), abzuwarten.

Die SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin (2012), Canagliflozin (2013) und Empagliflozin (2014) wurden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Grund ihrer Wirkung auf Surrogatparameter (Blutzuckerwerte, Gewicht, Blutdruck) zugelassen. Sie stehen unter einem sog. „additional monitoring“, was an dem auf dem Kopf stehenden schwarzen Dreieck auf der Packung zu erkennen ist (vgl. 7). Das bedeutet, dass die Anwender von der EMA besonders aufgerufen werden, Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln zu melden und dass bestimmte Studien, die im jeweiligen „risk management plan“ aufgeführt sind, von den Herstellern noch beendet werden müssen.

Literatur

1. AMB2010, **44**, 65. Link zur Quelle
2. AMB2013, **47**, 52. Link zur Quelle
3. AMB2014, **48**, 96. Link zur Quelle
4. Zinman,B., et al. (EMPA-REG OUTCOME): Link zur Quelle
5. McCulloch, D.K.,et al.: UpTodate (Zugriff 8.11.2015).
6. a-t 2015, **46**,95.
7. AMB2013, **47**, 24. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.