

# TYP-2-DIABETES: NEUER LANDMARK-TRIAL

Die «EMPA-REG OUTCOME»-Studie mit dem Antidiabetikum Empagliflozin führte zu verblüffenden Resultaten: Nicht nur wirkt der neue SGLT-2-Hemmer multifaktoriell, er reduziert signifikant das Risiko für den Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse.

Text: Jürg Lendenmann

«Damals war Diabetes Typ 2 eine randständige Disziplin», erinnert sich Dr. med. Hans-Ulrich Kull, Facharzt für Innere Medizin FMH mit 34-jähriger Hausarztpraxis, am Presse-Roundtable<sup>1</sup> in Zürich. Die Medikation sei sehr einfach gewesen – Insuline und Sulfonylharnstoffe –, die Ernährungsvorschriften kompliziert. Doch die Situation habe sich schnell verändert. Diabetes sei als wichtiger Risikofaktor für die Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkannt worden – neben Bluthochdruck, Dyslipidämie und übermässigem Bauchfett. «Wir wissen heute: Mit Diabetes steigt das Risiko, an einer Herzerkrankung zu versterben, um das Zwei- bis Vierfache», so Dr. Kull. Auch werde die Lebenszeit mit Diabetes markant verkürzt: «Ein 50-jähriger Diabetiker ohne vaskuläre Vorerkrankung stirbt durchschnittlich sechs Jahre früher als ein Mensch ohne Diabetes.» Die vielen neuen Antidiabetika, die im Verlaufe seiner Praxistätigkeit aufgetaucht seien, würden die Grundversorger fordern. «Der Nicht-Diabetologe wird mit Informationen auch zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen überflutet und läuft Gefahr, die Übersicht zu verlieren», sagt Kull.

## Die vier Säulen der Therapie

«Heute stehen zur Behandlung eines Diabetes über 30 Substanzen aus acht Wirkstoffklassen sowie elf Insuline zur Verfügung», erläuterte Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Diabetologie und Klinische Ernährung des Universitätsspitals Zürich. «Die vier Säulen der kardiovaskulären Therapie bei Typ-2-Diabetes sind: Blutzuckersenkung, Lipidsenkung, Blutdrucksenkung und Gerinnungshemmung. Dazu kommen der Verzicht auf Rauchen, regelmässige körperliche Aktivität und gesunde Ernährung.» Nach den neuen «ADA-EASD»-Richtlinien<sup>2</sup> bestimme der behandelnde Arzt für jeden Patienten ein individuelles Ziel-HbA<sub>1c</sub> und suche dafür die beste Behandlungsmöglichkeit. Seit dem Jahr 2008 verlange die FDA zudem für alle neuen Antidiabetika zur Evaluierung der Sicherheit kardiovaskuläre Outcome-Studien. Völlig unerwartete Resultate hätte die im September publizierte «EMPA-REG OUTCOME»-Studie<sup>3</sup> ergeben.

## MULTIFAKTORIELLE THERAPIE

### MIT EMPAGLIFLOZIN

Parameter	Empagliflozin vs. Placebo
HbA <sub>1c</sub>	-0,5%
Systolischer Blutdruck	-4,0 mmHg
Gewicht	-2 kg
Bauchumfang	-2 cm
HDL-Cholesterol/Triglyzeride	+0,05/-0,2 mM
Harnsäure	-24 µmol/l
Insulintherapie	-5,9%

## «EMPA-REG OUTCOME»-Studie

«In der internationalen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie waren über 7000 Patienten eingeschlossen», so Lehmann. «Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 63 Jahre. Sie hatten ein hohes kardiovaskuläres Risiko oder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung und eine sehr gute Therapie bezüglich des kardiovaskulären Risikos. Als Studienmedikation erhielten sie zusätzlich zur Standardtherapie den Wirkstoff Empagliflozin, 10 mg bzw. 25 mg einmal täglich.»

Als kombinierter primärer Endpunkt sei die Zeit bis zum Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. zu einem nichttödlichen Herzinfarkt oder einem nichttödlichen Schlaganfall definiert worden. Die Studie sollte so lange dauern, bis die Zahl von 691 Ereignissen des primären Endpunkts erreicht worden waren. «Bei Empagliflozin handelt es sich um einen neuen SGLT-2-Hemmer<sup>4</sup>, unter dem die Glukoseelast unabhängig von Betazellfunktion und Insulinresistenz gesenkt wird. Mit einer Tablette pro Tag scheidet

die Niere über den Urin 60 Gramm Zucker aus. Mehr noch: Empagliflozin beeinflusst verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv, wie die Studie bestätigen konnte.» (s. Tabelle)

## Lebensverlängernde Wirkungen

Dass Prof. Roger Lehmann die Studie als grossen «Landmark-Trial» bezeichnete, liegt wohl an den unerwarteten kardiovaskulären Outcomes, die PD Dr. med. Frank Enseleit, Universitäres Herzzentrum, Universitätsspital Zürich, im Detail ausführte: «Anders als bei den vorangehenden Studien mit Antidiabetika konnte bei der «EMPA-REG OUTCOME»-Studie lebensverlängernde Wirkungen des eingesetzten Wirkstoffs nachgewiesen werden.» Die Resultate:

- 14% Reduktion beim primären Endpunkt, d. h. kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall (p=0,04),
  - 35% Reduktion des kardiovaskulären Todes (p<0,001),
  - 32% Reduktion der Gesamtmortalität (p<0,001).
- «Ein günstiger Effekt war zudem bereits nach ein bis zwei Monaten beobachtbar», so Enseleit.

«Als Nebenwirkungen traten im Vergleich zu Placebo drei- bis viermal mehr genitale Infektionen auf», so Prof. Lehmann, der die Bedeutung der Studie wie folgt formulierte: «Werden 200 Personen mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko im Alter von 63 Jahren über drei Jahre mit Empagliflozin behandelt, werden fünf Leben gerettet und drei Hospitalisationen für Herzinsuffizienz vermieden, wobei elf zusätzliche genitale Infektionen auftreten.» //

## Quellen/Informationen

- 1 Presse-Roundtable zur «EMPA-REG OUTCOME»-Studie, 13.10.2015, Zürich.
- 2 American Diabetes Association ADA, European Association for the Study of Diabetes EASD
- 3 Zinman B et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015 Sep 17, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- 4 Natrium-Glucose co-Transporter = natriumabhängiger Glukosetransporter; Empagliflozin 10 mg (Jardiance<sup>®</sup>) ist in der Schweiz seit 2015 im Handel.