

10/15

Die Information für Ärzte und Apotheker  
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei**arznei-telegramm**<sup>®</sup>

46. Jahrgang, 16. Oktober 2015

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

a-t 2015; 46: 95-7

## Therapiekritik

### EMPA-REG-OUTCOME-STUDIE MIT SGLT-2-HEMMER ▼EMPAGLIFLOZIN (JARDIANCE) ... die große Frage: ein Durchbruch?

Mit Überraschung sind Mitte September 2015 die Ergebnisse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie<sup>1</sup> zum SGLT\*-2-Hemmer ▼Empagliflozin (JARDIANCE; a-t 2014; 45: 75) aufgenommen worden: Erstmals haben sich in einer der von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA geforderten kardiovaskulären Langzeitstudien zu neuen Antidiabetika signifikante Ergebnisse zu Gunsten des Prüfpräparates gezeigt. Nach den bisherigen Negativstudien mit Saxagliptin (ONGLYZA; a-t 2013; 44: 73-5),<sup>2</sup> Alogliptin (hierzulande nicht im Handel),<sup>3</sup> Sitagliptin (JANUVIA, XELEVIA; a-t 2015; 46: 61-2)<sup>4</sup> und – bislang nur als Kongressbericht – Lixisenatid (außer Handel: LYXUMIA)<sup>5</sup> waren die Erwartungen nicht mehr sehr groß. Die Ergebnisse zu Empagliflozin sorgen in mehrfacher Hinsicht für Diskussion.

\* SGLT = Sodium-dependent glucose co-transporter

**PATIENTEN, VORTHERAPIE, DESIGN:** 7.020 im Mittel 63 Jahre alte Patienten mit Typ-2-Diabetes nehmen an dieser 2010 begonnenen randomisierten Doppelblindstudie teil. Bei allen muss laut Einschlusskriterien eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen – 76% haben eine koronare Herzkrankheit, 47% einen Herzinfarkt und 23% einen Schlaganfall in der Vorgeschichte. Das HbA<sub>1c</sub> muss zwischen 7% und 10% liegen. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) darf – anders als zugelassen – bis auf 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> reduziert sein (laut Zulassung muss Empagliflozin bei anhaltender GFR unter 45 abgesetzt werden). Zu den Ausschlusskriterien gehören akutes Koronarsyndrom oder Insult in den letzten zwei Monaten oder eine Krebsdiagnose in den letzten fünf Jahren. Die Mehrzahl der Patienten (78%) ist mit antidiabetischer Mono- oder Zweifachtherapie vorbehandelt. Die am häufigsten verwendeten Antidiabetika sind Metformin (74%; GLUCOPHAGE, Generika), Insulin (48%) und Sulfonylharnstoffe (43%). 95% der Patienten nehmen Antihypertensiva ein, vor allem ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Blocker (81%), Diuretika dagegen nur 43%. Knapp 40% haben zu Beginn einen unzureichend eingestellten Bluthochdruck. Statine werden von 77%, Azetylsalizylsäure (ASPIRIN PROTECT, Generika) von 83% der Patienten verwendet.<sup>1</sup>

Die Patienten nehmen nach randomisierter Zuteilung zusätzlich zur bisherigen Medikation täglich 10 mg oder 25 mg Empagliflozin oder Plazebo ein. Die Basisantidiabetika dürfen in den ersten zwölf Wochen nur im Notfall geändert, sollen dann aber zur Erzielung einer Blutzuckerkontrolle gemäß regionalen Leitlinien individuell angepasst werden. Ebenso sollen andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck nach bestmöglichen Standards behandelt werden. Sowohl Antidiabetika (20% versus 32%) als auch Antihypertensiva (41% vs. 47%) werden während der Studie unter Empagliflozin seltener neu verordnet als unter Plazebo. Primärer Endpunkt ist die Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingtem Tod. Geprüft wird primär auf Nichtunterlegenheit der beiden gepoolten Empagliflozingruppen im Vergleich zu Plazebo, bei Nachweis der Nichtunterlegenheit auch auf Überlegenheit.<sup>1</sup>

**ERGEBNISSE:** 97% der Teilnehmer werden vollständig nachbeobachtet, der Vitalstatus ist bei Studienende

von mehr als 99% bekannt. Empagliflozin senkt das **HbA<sub>1c</sub>** in den ersten zwölf Wochen von eingangs durchschnittlich 8,1% um 0,5% bis 0,6%. Die Differenz zu Placebo wird im weiteren Verlauf noch kleiner und beträgt bei Studienende 0,2% bis 0,4%. Im medianen Studienzeitraum von 3,1 Jahren führt der SGLT2-Hemmer außerdem zu einer Senkung des **Körpergewichts** (bis zu 2 kg), des Taillenumfangs, des systolischen (etwa 4 mmHg) und diastolischen (bis zu 1 mmHg) **Blutdrucks** sowie der Harnsäure. LDL und HDL nehmen beide geringfügig zu. Auf die **Elektrolyte** hat Empagliflozin keinen Einfluss. Der **Hämatokrit** erhöht sich von eingangs im Mittel 41% unter dem SGLT-2-Hemmer um 5% (vs. 1% unter Placebo).<sup>1</sup>

Mit einer Ereignisrate im **primären Endpunkt** von 10,5% vs. 12,1% ist Empagliflozin gegenüber Placebo sowohl nicht unterlegen als auch knapp überlegen (Hazard Ratio [HR] 0,86; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,74-0,99; Number Needed to Treat [NNT] = 154/Jahr). Auch im wichtigsten sekundären Endpunkt, in dem zusätzlich Krankenhausaufnahmen wegen instabiler Angina pectoris erfasst werden, wird Nichtunterlegenheit nachgewiesen, nicht aber Überlegenheit. Wirklich interessant sind jedoch erst die **Einzelendpunkte**, die allerdings laut Studienplan allesamt nur explorativ – also hypothesengenerierend – ausgewertet werden. Auf die nichttödlichen Komponenten des primären Endpunktes (Herzinfarkt, Schlaganfall) hat Empagliflozin keinen signifikanten Einfluss. Schlaganfälle kommen numerisch sogar häufiger vor (HR 1,24). Eine numerische Zunahme ergibt sich auch bei den laut Publikation lediglich als sekundärer Endpunkt (siehe Kasten) erfassten stummen Herzinfarkten (HR 1,28). Dagegen wird die Sterblichkeit deutlich gemindert: Die kardiovaskuläre Sterblichkeit sinkt von 5,9% unter Placebo auf 3,7% (p < 0,001; NNT = 128/ Jahr), die Gesamtsterblichkeit von 8,3% auf 5,7% (p < 0,001; NNT = 109/Jahr). Ebenfalls deutlich gemindert werden Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz (2,7% vs. 4,1%; p < 0,002; NNT = 196/Jahr).<sup>1</sup> Auffällig ist zudem, dass die Kaplan-Meier-Kurven bei den Endpunkten Herzinsuffizienz und kardiovaskulär bedingter Tod bereits in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auseinandergehen, der Effekt also sehr früh einsetzt.<sup>1</sup>

In **Subgruppenanalysen** ergeben sich im primären Endpunkt gewisse Heterogenitäten (vor allem für Alter: kein Nutzen für unter 65-Jährige, und für das HbA<sub>1c</sub>: kein Nutzen für HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8,5%), im Hinblick auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit zeigt sich jedoch ein konsistenter Effekt des SGLT-2-Hemmers in den verschiedenen Subgruppen. Auch Patienten mit GFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> scheinen zu profitieren. Eine getrennte Auswertung für eine GFR unter 45 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> fehlt allerdings. Ein Unterschied zwischen den beiden **Empagliflozindosierungen** ergibt sich nicht. Insbesondere die Ergebnisse zum primären Endpunkt sowie zur kardiovaskulären und zur Gesamtsterblichkeit sind praktisch identisch.<sup>1</sup>

**Unerwünschte Effekte** insgesamt (90% vs. 92%), schwerwiegende unerwünschte Effekte (38% vs. 42%) und Absetzen wegen Störwirkungen (17% vs. 19%) kommen unter Empagliflozin jeweils etwas weniger häufig vor als unter Placebo. Hypoglykämien (jeweils 28%, schwere: 1,3% vs. 1,5%) unterscheiden sich nicht. Harnwegsinfektionen (jeweils 18%), auch komplizierte (1,7% vs. 1,8%), treten insgesamt ähnlich häufig auf. Urosepsis nimmt aber mit 0,4% vs. 0,1% unter Empagliflozin numerisch zu. Genitale Infektionen sind unter dem SGLT-2-Hemmer deutlich häufiger (6,4% vs. 1,8%). Ereignisse mit Volumenmangel werden zumindest im Studienrahmen unter Empagliflozin nicht häufiger beobachtet als unter Placebo (jeweils 5%), akutes Nierenversagen sogar seltener (5,2% vs. 6,6%). Aufschlüsselungen nach vorbestehender Niereninsuffizienz, begleitender Diuretikatherapie oder Alter fehlen aber hierzu. Auch die Rate der Knochenbrüche (vgl. a-t 2015; 46: 89) unterscheidet sich nicht (jeweils 4%). Diabetische Ketoazidose, eine Störwirkung von SGLT-2-Hemmern, vor der die FDA kürzlich gewarnt hat (a-t 2015; 46: 60), wird in den gepoolten Empagliflozingruppen mit 0,1% vs. 0,04% numerisch häufiger beobachtet als unter dem Scheinmedikament.<sup>1</sup>

### **STRITTIG: PRIMÄRER ENDPUNKT IN KENNTRIS DER DATEN GEÄNDERT?**

Im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde noch im Dezember 2014 eine Protokolländerung neu angezeigt: Stumme Herzinfarkte zählen danach nicht zu den im primären Endpunkt erfassten Herzinfarkten.<sup>6</sup> Da die stummen Infarkte unter Empagliflozin numerisch häufiger sind, wäre eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bei Einbeziehung dieser Infarkte in den Kombinationsendpunkt vermutlich verfehlt worden. Bei einer Zwischenanalyse 2012 hat die FDA Bedenken geäußert, weil auch zwei Vertreter der Firma Eli Lilly, die das Mittel zusammen mit Boehringer Ingelheim vermarktet, Zugang zu den entblindeten Daten hatten.<sup>7</sup> Dies lässt den Verdacht aufkommen, der primäre Endpunkt könnte in Kenntnis der Daten gezielt geändert worden sein. Die Firma Boehringer Ingelheim teilt uns auf Nachfrage mit, dass stumme Herzinfarkte von Anfang an nicht Teil des primären Endpunkts gewesen seien und dass die Protokolländerung, die demgemäß den Sachverhalt nur ausdrücklich klarstellen sollte, bereits im Dezember 2011 vorgenommen worden sei.<sup>8</sup> Das Datum Dezember 2011 deckt sich zwar mit den Angaben in der Protokollrevision 4 vom Oktober 2013, die gleichzeitig mit der Studie auf der Internetseite des

New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde. Wie der Endpunkt Herzinfarkt genau definiert war, lässt sich diesem Dokument jedoch nicht entnehmen. Unserer Bitte, uns die Kopie des Protokolldokuments zu überlassen, in dem die Kriterien für die Adjudizierung des primären und der sekundären Endpunkte ursprünglich festgelegt wurden („Clinical Event Committee [CEC] Charter and Process Guideline“), ist die Firma nicht gefolgt. Zu hoffen ist, dass die anstehenden Bewertungen durch die Behörden oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Klärung des Sachverhalts beitragen.

EMPA-REG-OUTCOME ist mit einer medianen Laufzeit von 3,1 Jahren eine relativ kurze Endpunktstudie. **Langzeiteffekte** des insgesamt noch wenig erprobten Wirkprinzips bleiben daher weiterhin unklar. Dies betrifft vor allem langfristige Einflüsse auf die Nierenfunktion oder die Knochensubstanz. Auch die Frage potenzieller krebsfördernder Effekte, für die es in präklinischen Studien mit SGLT-2-Hemmern Risikosignale gibt, ist offen. Selbst die in EMPA-REG-OUTCOME erfassten Krebsraten sind bislang nicht publiziert.

**INTERPRETATION:** Die Studie wirft verschiedene wichtige Fragen auf: Allen voran steht der Verdacht im Raum, dass der primäre Endpunkt möglicherweise in Kenntnis der Daten nachträglich geändert wurde (siehe Kasten). Daher stellt sich die Frage, **ob den Daten zu trauen ist**. Eine Klärung ist uns ohne Einsicht in die ursprünglichen Vorgaben für das Adjudizierungskomitee nicht möglich. Da die Firma uns dieses Dokument nicht überlässt, können wir eine abschließende Einschätzung erst vornehmen, wenn sich in den Bewertungen durch Behörden wie die FDA oder Institutionen wie das IQWiG hoffentlich mehr Aufschluss über den Sachverhalt ergibt.

Sollten die Daten vertrauenswürdig sein, was wir weiterhin für möglich halten, scheint uns die wichtigste Frage, die sich aus der Studie ergibt, die zu sein, ob die **günstigen Effekte** von Empagliflozin auf die explorativen Endpunkte, insbesondere die Sterblichkeit, als **real** zu bewerten sind. Die als Teil des primären konfirmatorischen Kombinationsendpunkts geprüften atherosklerotisch bedingten Komponenten Herzinfarkt und Schlaganfall werden ja von Empagliflozin nicht oder möglicherweise sogar negativ beeinflusst. Dennoch spricht unseres Erachtens der große Effekt auf die Sterblichkeit bei gleichzeitig relativ großer Ereignisrate (insgesamt mehr als 450 Todesfälle) und fast vollständiger Nachbeobachtung sowie die Konsistenz mit den Effekten auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Einweisungen wegen Herzinsuffizienz dafür, dass diese Ergebnisse nicht allein zufällig bedingt sind. Das Ausmaß der Sterblichkeitssenkung scheint uns **relevant**: Mit einer NNT von 109/Jahr wäre der Effekt größer als beispielsweise der von Simvastatin (ZOCOR, Generika) in der 4S-Studie (NNT/Mortalität = 164/Jahr).<sup>9</sup>

Welche **Wirkmechanismen** dazu beitragen könnten, lässt sich nur spekulieren. Als Folge der – ohnehin sehr geringen – Blutzuckersenkung dürften die Effekte nicht zu interpretieren sein. Intensivierte Blutzuckersenkung wirkt sich nach bisheriger Erfahrung allenfalls langfristig günstig auf Herzinfarkte, nicht aber auf Herzinsuffizienz und Sterblichkeit aus.<sup>10</sup> Die früh einsetzende Wirksamkeit von Empagliflozin lässt sich beim derzeitigen Kenntnisstand am ehesten mit einem günstigen Effekt der durch den SGLT-2-Hemmer induzierten osmotischen Diurese erklären. Die Ergebnisse erinnern an Endpunktstudien zur Herzinsuffizienz, beispielsweise mit den Diuretika und Aldosteronantagonisten Spironolaktone (ALDACTONE, Generika; a-t 1999; Nr. 9: 95) und Eplerenon (INSPRA, Generika; a-t 2013; **44**: 93-4).<sup>11-14</sup> Zu erinnern ist in diesem Zusammenhang auch an die bekanntermaßen günstigen Effekte von Thiazid(-artigen) Diuretika auf Herzinsuffizienz und Sterblichkeit in der Hochdrucktherapie, von denen auch Diabetespatienten profitieren (vgl. a-t 2015; **46**: 42-7),<sup>15-17</sup> die in der Praxis aber offenbar nach wie vor unterschätzt werden, wie auch die Verordnungshäufigkeit in EMPA-REG OUTCOME selbst erkennen lässt.<sup>1</sup> Bei 10% der Teilnehmer in EMPA-REG OUTCOME ist eine Herzinsuffizienz bekannt.<sup>1</sup> Daten zur Häufigkeit einer linksventrikulären Dysfunktion fehlen. Herzinsuffizienz kommt bei Diabetes nicht nur häufiger vor als bei Patienten ohne Diabetes, sie hat hier auch eine schlechtere Prognose.<sup>18</sup> Der Effekt von Empagliflozin scheint sich zu dem von Diuretika zu addieren: Subgruppen mit und ohne Diuretika profitieren gleichermaßen. Auch die durch Empagliflozin erzielte, im Ausmaß durchaus relevante Blutdrucksenkung dürfte zu den klinischen Effekten beigetragen haben. In Subgruppenanalysen profitieren normotone Patienten allerdings ebenso wie Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutdruck.<sup>1</sup>

■ **Die EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit dem SGLT-2-Hemmer ▼Empagliflozin (JARDIANCE) ist die erste unter den von der FDA geforderten Langzeitsicherheitsstudien zu neuen Antidiabetika, in der sich signifikante Ergebnisse zu Gunsten des Prüfpräparates zeigen.**

■ **Der primäre Endpunkt, eine Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingtem Tod, wird knapp signifikant beeinflusst. Auf die Komponenten Herzinfarkt und Schlaganfall wirkt sich Empagliflozin dabei jedoch nicht oder möglicherweise sogar negativ aus.**

■ Die wesentlichen Effekte von Empagliflozin zeigen sich in den nur explorativ ausgewerteten Einzelendpunkten Einweisung wegen Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit.

■ Die Studie wirft in mehrfacher Hinsicht Fragen auf.

■ Eine wichtige Frage bleibt derzeit ungeklärt: Aus Einträgen im Studienregister ClinicalTrials.gov ergibt sich Verdacht, dass der primäre Endpunkt möglicherweise in Kenntnis der Daten nachträglich geändert wurde. Die Firma behauptet, dass der Endpunkt von Anfang an nicht anders definiert war. Das entscheidende Studiendokument zum Beleg dafür überlässt sie uns jedoch nicht. Zu hoffen ist, dass sich in den Bewertungen durch Behörden oder Institutionen wie das IQWiG erweisen wird, ob die Studiendaten vertrauenswürdig sind.

■ Wenn sich die Daten als vertrauenswürdig erweisen, scheint uns die wichtigste Frage aus der Studie die zu sein, ob die Effekte in den explorativen Endpunkten wie Sterblichkeit als real zu bewerten sind. Die Größe des Effekts auf die Sterblichkeit bei gleichzeitig großer Zahl der Ereignisse und fast vollständiger Nachbeobachtung sowie die Konsistenz mit den Effekten auf Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Sterblichkeit sprechen unseres Erachtens dafür, dass die Ergebnisse nicht allein zufällig bedingt sind.

■ Welche Wirkmechanismen dazu beitragen könnten, ist spekulativ. Die blutzuckersenkende Wirkung dürfte es nicht sein. Am ehesten kommen diuretische und blutdrucksenkende Effekte in Betracht.

■ Solange die Vertrauenswürdigkeit der Daten nicht geklärt ist, lassen sich aus der EMPA-REG-OUTCOME-Studie keine Empfehlungen für Empagliflozin ableiten.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- R 1 ZINMAN, B. et al.: N. Engl. J. Med.; online publiziert am 17. Sept. 2015; doi: 10.1056/NEJMoa1504720
- R 2 SCIRICA, B.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2013; **369**: 1317-26
- R 3 WHITE, W.B. et al.: N. Engl. J. Med. 2013; **369**: 1327-35
- R 4 GREEN, J.B. et al.: N. Engl. J. Med. 2015; **373**: 232-42
- 5 NAINGGOLAN, L.: Medscape vom 8. Juni 2015 <http://www.a-turl.de/?k=reve> (kostenloser Login erforderlich)
- 6 Boehringer Ingelheim: ClinicalTrials.gov, Stand Mai 2015 <http://www.a-turl.de/?k=utzi>
- 7 FDA: Statistical Review Empagliflozin, Stand Nov. 2013 <http://www.a-turl.de/?k=neis>
- 8 Boehringer Ingelheim: Schreiben vom 22. Sept. 2015
- R 9 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Lancet 1994; **344**: 1383-9
- M 10 TURNBULL, F.M. et al.: Diabetologia 2009; **52**: 2288-98
- 11 NAINGGOLAN, L.: Medscape vom 17. Sept. 2015 <http://www.a-turl.de/?k=ottf> (kostenloser Login erforderlich)
- 12 NAINGGOLAN, L.: Medscape vom 24. Sept. 2015 <http://www.a-turl.de/?k=lees> (kostenloser Login erforderlich)
- R 13 PITT, B. et al.: N. Engl. J. Med. 1999; **341**: 709-17
- R 14 ZANNAD, F. et al.: N. Engl. J. Med. 2011; **364**: 11-21
- R 15 The ALLHAT Officers and Coordinators: JAMA 2002; **288**: 2981-97
- R 16 ADVANCE Collaborative Group: Lancet 2007; **370**: 829-40
- R 17 BECKETT, N.S. et al.: N. Engl. J. Med. 2008; **358**: 1887-98
- 18 GILBERT, R.E., KRUM, H.: Lancet 2015; **385**: 2107-17

© 2015 arznei-telegramm