

SGLT2-Hemmer – wie überzeugend ist der kardiovaskuläre Effekt?

Keine kardiovaskulären Risiken erkennbar

In einer Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien wurde der Einfluss der SGLT2-Hemmer Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin auf die Gesamtmortalität und auf kardiovaskuläre Endpunkte untersucht.

American Journal of Cardiology

Die SGLT2 («sodium glucose cotransporter 2»-)Hemmer sind eine neue Wirkstoffgruppe unter den oral verabreichbaren Medikamenten bei Typ-2-Diabetes. Die Wirkung ist von Insulin unabhängig und erfolgt über eine Hemmung der Glukosereabsorption in der Niere. Wegen ihrer blutdruck- und gewichtsenkenden Eigenschaften haben SGLT2-Hemmer das Potenzial zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils.

Methodik

In die Netzwerkmetaanalyse wurden alle bis 2016 erhältlichen randomisierten, kontrollierten Studien («randomized controlled trials», RCT) mit den drei bisher zugelassenen SGLT2-Hem-

mern (*Kasten*) aufgenommen. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Wochen, Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes, SGLT2-Hemmer in Mono- oder Kombinationstherapie im Vergleich mit Placebo oder einem anderen SGLT2-Hemmer oder einer anderen aktiven antidiabetischen Therapie sowie Mitteilung von mindestens einem der von den Autoren gewählten kardiovaskulären Endpunkte. Zu diesen gehörten Gesamtmortalität und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache sowie nicht tödlicher Herzinfarkt oder Hirnschlag («major adverse cardiovascular events», MACE) als primäre Endpunkte. Sekundäre Endpunkte umfassten Herzinsuffizienz, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und transiente ischämische Attacken (TIA).

Resultate

Insgesamt konnten die Autoren 37 RCT für die Metaanalyse berücksichtigen, die 28 859 Patienten umfassten. Die Grösse der Teilnehmerzahlen der RCT variierte von 180 bis 7020, und die Nachbeobachtungszeiten betrugen 24 bis 260 Wochen. Nur 3 Studien hatten Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen. Von den 37 Studien lieferten 34 adäquate Daten zu MACE-Endpunkten. Empagliflozin war im Vergleich zu Placebo mit einem signifikant niedrigeren MACE-Risiko assoziiert (Odds Ratio [OR]: 0,81, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,70–0,93), aber es bestand keine signifikante Differenz zwischen Canagliflozin (OR: 1,10, 95%-KI: 0,53–2,29) oder Dapagliflozin (OR: 0,81, 95%-KI: 0,46–1,45) und Placebo.

In der Schweiz zugelassene SGLT2-Hemmer

Canagliflozin	Invokana®
Dapagliflozin	Forxiga®
Empagliflozin	Jardiance®

Nur Empagliflozin senkte die Gesamtmortalität signifikant besser als Placebo (OR: 0,67, 95%-KI: 0,56–0,81). Für die beiden anderen Gliflozine ergaben sich bei der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Unterschiede (OR: 0,85, 95%-KI: 0,36–2,05 für Canagliflozin; OR: 1,12, 95%-KI: 0,51–2,44 für Dapagliflozin). Hinsichtlich Herzinsuffizienz und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz bestand nur für Empagliflozin eine signifikant niedrigere Inzidenz als unter Placebo (OR: 0,65, 95%-KI: 0,50–0,84). Für die Risiken von instabiler Angina pectoris, Vorhofflimmern und TIA verhielten sich die drei SGLT2-Hemmer ähnlich wie Placebo, und unter den drei Wirkstoffen liessen sich für diese Endpunkte keine Unterschiede ausmachen.

Diskussion

Die Netzwerkmetaanalyse aller berücksichtigten RCT zeigte, dass keiner der drei SGLT2-Hemmer auf kardiovaskuläre Endpunkte oder die Gesamtmortalität einen schädlichen Einfluss hatte. Unter den primären Endpunkten senkte nur Empagliflozin im Vergleich zu Placebo das Risiko für MACE und Gesamtmortalität. Weder Dapagliflozin noch Canagliflozin waren jedoch signifikant mit irgendeinem negativen Effekt assoziiert. Die Autoren weisen besonders darauf hin, dass der beobachtete Schutzeffekt von Empagliflozin hinsichtlich MACE und Gesamtmortalität zum grössten Teil auf nur einer einzigen Studie (EMPA-REG OUTCOME) beruht, weshalb dieser Aspekt vorsichtig beurteilt werden müsse. Eine endgültige Klärung müssen weitere Studien mit primär kardiovaskulären Endpunkten liefern.

Halid Bas

Quelle: Tang H et al.: Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2016; 118: 1774–1780.

Interessentlage: Die Autoren der referierten Studie deklarieren, keine Interessenkonflikte zu haben.

MERKSÄTZE

- ❖ Die neue Wirkstoffklasse der SGLT2-Hemmer hat neben der Blutzuckersenkung mit einer Reduktion von Blutdruck und Körpergewicht auch das Potenzial, das kardiovaskuläre Risikoprofil günstig zu beeinflussen.
- ❖ Eine Netzwerkmetaanalyse der drei auch in der Schweiz zugelassenen Gliflozine lässt den Schluss zu, dass diese in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern nicht mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Endpunkte assoziiert sind.
- ❖ Für Empagliflozin wurde sogar ein protektiver Effekt hinsichtlich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Endpunkte festgestellt, der allerdings grösstenteils lediglich auf den Ergebnissen einer einzelnen Studie (EMPA-REG OUTCOME) beruht.