

Weniger kardiovaskuläre Ereignisse unter Canagliflozin

r -- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017 (17. August); 377: 644-57

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Felix Tapernoux

Kommentar: Peter Diem

Studienziele

SGLT2-Hemmer (auch Gliflozine genannt) wie Canagliflozin (Invokana®) zeigen einen günstigen Effekt auf Blutzucker-Werte, Blutdruck, Gewicht und Albuminurie bei Diabeteskranken. Ob sie auch das Risiko für «harte» Endpunkte wie kardiovaskuläre Komplikationen, Niereninsuffizienz und Todesfälle senken, ist weniger klar erwiesen. Das «Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study»-Programm (CANVAS) bestand aus 2 Doppelblindstudien: die erste Studie (CANVAS) wurde 2009 gestartet, ihre Interimsresultate wurden für die Zulassung des Medikamentes verwendet, die zweite Studie (CANVAS-R; R für renal) begann 2014 und sollte primär den Einfluss des Medikamentes auf die Albuminurie untersuchen. Hinsichtlich der «harten» kardiovaskulären Endpunkte wurden die beiden Studien schliesslich gemeinsam ausgewertet, um bei diesen eher seltenen Ereignissen eine statistisch genügend hohe Aussagekraft zu erreichen.

Methoden

An den beiden Studien nahmen 667 Zentren in 30 Ländern teil. Es wurden Personen mit einem Typ-2-Diabetes untersucht, deren HbA1c-Wert zwischen 7,5 und 10,5% lag und die entweder mindestens 30 Jahre alt waren und bereits an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung litten oder mindestens 50 Jahre alt waren und mindestens 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Die Teilnehmenden von CANVAS erhielten täglich entweder 100 mg Canagliflozin, 300 mg Canagliflozin oder ein Placebo, diejenigen von CANVAS-R täglich 100 mg Canagliflozin (mit der Option, die Dosis im Verlauf auf 300 mg zu erhöhen) oder ein Placebo. Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich aus Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung, einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Insult zusammen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Gesamtsterblichkeit, der Einfluss des Medikamentes auf die Albuminurie sowie die Anzahl und Art unerwünschter Wirkungen.

Ergebnisse

Von 10'142 Studienteilnehmenden beendeten 9'734 eine der beiden Studien. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 126 Wochen. Zu Studienbeginn litten 66% bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung, 23% wiesen eine Mikroalbuminurie und 8% eine Makroalbuminurie auf. Unter Canagliflozin waren die HbA1c-Werte um 0,58% niedriger als unter Placebo, auch Blutdruck und Körpergewicht waren geringfügig niedriger. Der kombinierte primäre Endpunkt wurde unter Canagli-

flozin seltener erreicht als unter Placebo: es traten 26,9 gegenüber 31,5 Ereignisse pro 1'000 Personenjahre auf, was einer Hazard Ratio (HR) von 0,86 (95% CI 0,75-0,97) entsprach. Die Gesamtsterblichkeit hingegen war unter Canagliflozin nicht reduziert. Dafür kam es seltener zu einer Progression der Albuminurie (HR 0,73). Neben den für SGLT2-Hemmer bekannten unerwünschten Wirkungen (wie genitale Infekte oder Flüssigkeitsverlust) waren unter Canagliflozin insbesondere auch Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten (HR 1,97) sowie Frakturen (HR 1,26) häufiger.

Schlussfolgerungen

In beiden Studien bei Diabeteskranken mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko war unter Canagliflozin das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis geringer, das Risiko für eine Amputation der unteren Extremität jedoch erhöht.

Zusammengefasst von Felix Tapernoux

Im Jahr 2015 wurde bei Personen mit Typ-2-Diabetes gezeigt, dass unter Therapie mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance®) der kombinierte primäre kardiovaskuläre Endpunkt seltener eintrat als in der Kontrollgruppe. Durch die vorliegende Canagliflozin-Studie werden diese Ergebnisse bestätigt: auch hier liess sich die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduzieren! Allerdings ergeben sich neue Fragen: Während mit Empagliflozin auch die Mortalität signifikant reduziert wurde, war dies mit Canagliflozin nicht der Fall. Zudem ist die erhöhte Amputationsrate unter Canagliflozin beunruhigend. Für den klinischen Alltag scheinen (jedenfalls im Moment) nicht alle SGLT2-Hemmer «gleichwertig».

Peter Diem