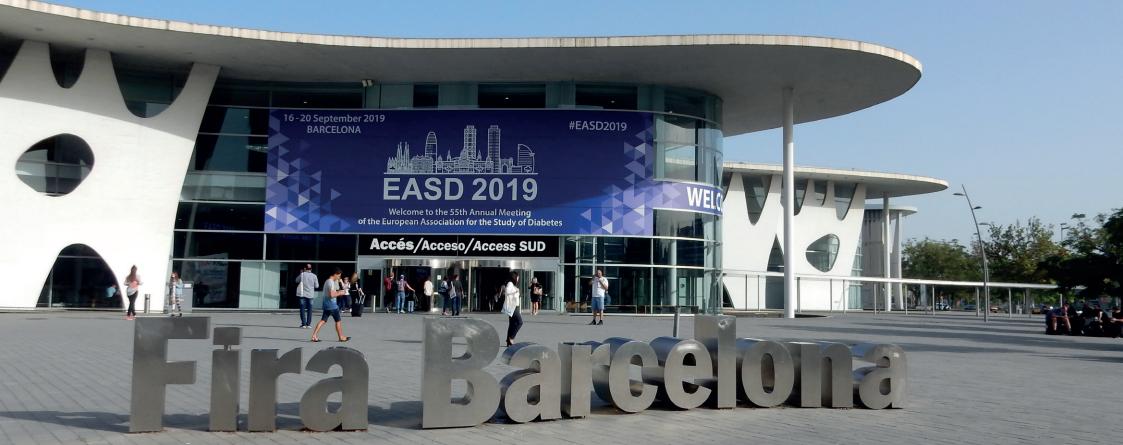
55TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES



Studien-Highlights zu Empagliflozin und Linagliptin

16. BIS 20. SEPTEMBER 2019 BARCELONA, SPANIEN

FACHKURZINFORMATION

Jardiance 10 mg Filmtabletten Jardiance 25 mg Filmtabletten

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jardiance 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu "natriumfrei". Jardiance 25 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu "natriumfrei". Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BK03. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172). Anwendungsgebiete: Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet • als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. INHABER DER ZULASSUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation. AT@boehringer-ingelheim.com. Stand der Fachkurzinformation: Februar 2019

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid, Syniardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(I-II)-oxid (E172). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidia-

betika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20. Anwendungsgebiete: Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: • bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. Gegenanzeigen: • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. • Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose), • Diabetisches Präkoma. • Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). • Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. • Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. • Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. INHABER DER ZULASSUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation. AT@boehringer-ingelheim.com. Stand der Fachkurzinforma-

Traienta 5 mg Filmtabletten QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:

Jede Tablette enthält 5 mg Linagliptin. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH05. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol, vorverkleisterte Stärke (Mais), Maisstärke, Copovidon, Magnesiumstearat, Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (6000), Eisen(III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Trajenta wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie: • wenn Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Kombinationstherapie: • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Fachinformation zu verfügbaren Daten zu verschiedenen Kombinationen). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. INHABER DER ZULAS-SUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim. com, Stand der Fachkurzinformation: Januar 2017

IMPRESSUM Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: 01 876 79 56. Fax: DW 20. Projektleitung: Karin Duderstadt, E-Mail: karin.duderstadt@universimed.com. Chefredaktion: Christian Fexa, E-Mail: christian.fexa@universimed.com. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Grafik: Margit Schmid. Druck: AV + Astoria Druckzentrum GmbH, 1032 Wien. Gerichtsstand: Wien. Fotonachweis: Christian Fexa. Offenlegung: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH. Publikation mit freundlicher Unterstützung durch die Firma Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. AT/JAR/0320/ PC-AT-101247



Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching 5. Medizinische Abteilung mit

Endokrinologie, Rheumatologie und kutgeriatrie mit Ambulanz Wilhelminenspital Wien E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Obwohl beim vergangenen Europäischen Diabeteskongress, Nephropathie ohne Albuminurie (definiert anhand einer GFR dem EASD 2019 in Barcelona, keine neuen bahnbrechenden von unter 60 ml/min) gezeigt werden (siehe Seite 7), ebenso für "Landmark"-Studien aus dem Bereich des Diabetes mellitus vorgestellt wurden, konnten wir insbesondere durch die Präsenta- vanten kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe Seite 8). tion vertiefender Subgruppen- und Nachanalysen bekannter Endpunktstudien zu SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-RA und DPP4-In- In Subgruppenanalysen der Linagliptin-Studien CAROLINA und hibitoren zusätzliche wissenschaftliche Einblicke gewinnen.

und hektischen letzten Kongressjahren, in denen sich sensatiobzw. Seite 14). nelle Studienergebnisse "überschlagen" haben, bestand während des EASD 2019 auch Zeit, diese Resultate in einen Gesamt- Mit Spannung erwarten wir weitere Outcome-Studien mit Empakontext zu bringen.

Boehringer-Ingelheim-Symposiums (siehe Seite 4) die bisher pu- chronischen Niereninsuffizienz (EMPA-KIDNEY) im Jahr 2022. blizierten Resultate und die aktuellen Leitlinienempfehlungen der fasst, sollen Präparate mit entsprechend protektiver Studienevi- verbleibe ich mit freundlichen Grüßen denz aus den Gruppen der GLP-1-RA und der SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit bereits bekannter kardiovaskulärer Erkrankung Peter Fasching jedenfalls in der Therapie enthalten sein (entsprechend natürlich den länderspezifischen Zulassungsbestimmungen).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und bekannter Herzinsuffizienz oder Nephropathie haben SGLT-2-Inhibitoren zusätzlich spezifische protektive Effekte und werden daher bei diesen Patientengruppen bevorzugt eingesetzt. In Österreich ist dabei zu berücksichtigen, dass für alle derzeit verfügbaren SGLT-2-Inhibitoren eine Zulassung nur bis zu einer GFR von 45 ml/min gegeben ist.*

In Nachanalysen zur EMPA-REG-OUTCOME-Studie konnten neben der bereits bekannten signifikanten Reduktion des primäund der Reduktion der Gesamtmortalität für die Therapiegruppe auch konsistente protektive Ergebnisse für jene Subgruppe mit

CARMELINA wurde neben der kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin auch der ungünstige Einfluss von schweren Hypergly-Aufgrund der kurzen "Verschnaufpause" nach den aufgeregten kämien in der Diabetestherapie näher beleuchtet (siehe Seite 10

gliflozin zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter Linksventrikelfunktion (EMPEROR-Studien) So ordnete Prof. Kausik Ray bei seinem Vortrag im Rahmen des im Laufe der Jahre 2020 und 2021 sowie zur Behandlung der

Fachgesellschaften in die klinische Praxis ein. Kurz zusammenge- Es bleibt also spannend in der Diabetologie! In diesem Sinne

Inhalt

ardiorenale	Benefits	für	Patienten	
it Typ-2-Dia	betes			

K. Ray, P.-H. Groop, Symposium Boehringer Ingelheim RCV

Kardio- und renoprotektive Effekte von Empagliflozin auch bei Nierenerkrankung ohne Proteinurie

C. Wanner et al., Abstract 5-OP

Benefits von Empagliflozin unabhängig vom Management der kardiovaskulären Risikofaktoren

S. E. Inzucchi et al., Abstract 686-P

CAROLINA und CARMELINA: umfassende Datenlage zur Sicherheit von Linagliptin bei Typ-2-Diabetes

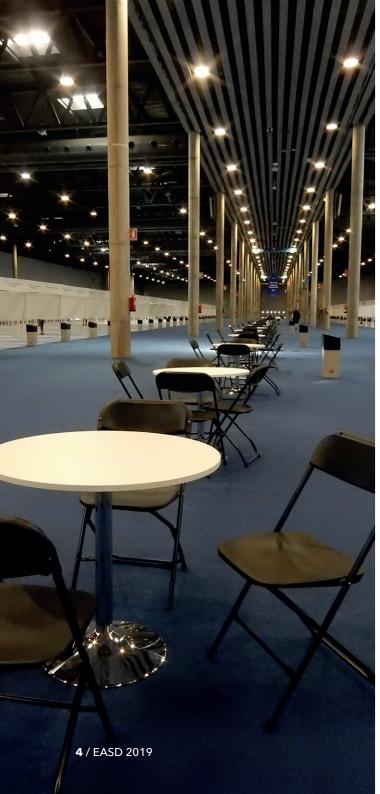
N. Marx, B. Zinman, D. McGuire et al., Session S41

EMPRISE - Empagliflozin im klinischen Routineeinsatz: weniger Spitalsaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz

E. Patorno et al., Abstracts 687-P und 688-P

Hypoglykämien in CARMELINA mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert

J. Rosenstock et al., Abstract 125-OR



Kardiorenale Benefits für Patienten mit Typ-2-Diabetes

Präsentiert von Kausik Ray, Imperial College, London, Großbritannien, und Per-Henrik Groop, Universität Helsinki, Finnland*

Im Rahmen des EASD-Kongresses wurde in einem spannenden und thematisch breit gefächerten Symposium der Firma Boehringer Ingelheim insbesondere der Frage nachgegangen, wie das kardiovaskuläre und das renale Risiko für Patienten mit Typ-2-Diabetes gesenkt werden können. Das ist eine entscheidende Frage für eine große Zahl an Patienten, die in der Praxis behandelt werden.

Reduktion des kardiovaskulären Risikos

Kausik Ray, Professor für Public Health und Kardiologie, Imperial College, London, berichtete in seinem Vortrag darüber, wie das kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit Typ-2-Diabetes effektiv reduziert werden kann. Zahlreiche Studien zum kardiovaskulären Outcome (CVOT) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes haben gezeigt, dass SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-

agonisten (GLP-1-RA) zu Vorteilen für das kardiovaskuläre Outcome bei diesen Patienten führen. So wurden SGLT-2-Hemmer in der Studie EMPA-REG OUTCOME¹, dem CANVAS Program^{2, 3} sowie in DECLARE-TIMI 58⁴ untersucht, GLP-1-RA in den Studien ELIXA⁵, LEADER⁶, EXSCEL⁷, SUSTAIN-6⁸, Harmony Outcomes⁹, PIONEER 6¹⁰ und REWIND¹¹. Die Studienpopulationen, das Studiendesign und auch die Methodologie der Studien unterschieden sich, sodass direkte Vergleiche schwierig

sind. Es zeigte sich aber, dass nicht alle untersuchten Wirkstoffe in den jeweiligen Studien gleich wirksam waren und die geplanten Studienendpunkte damit erreicht werden konnten. Zusammenfassend war Empagliflozin als einzige Substanz in den vier Endpunkten – 3-Punkte-MACE (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Mortalität), kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie Gesamtmortalität – der Vergleichsgruppe signifikant überlegen. Für Patienten mit atherosklerotischer Vorerkrankung zeigen sowohl SGLT-2-Inhibitoren als auch GLP-1-RA signifikante Vorteile. Liegt dagegen eine Herzinsuffizienz vor, ist dies nur für SGLT-2-Inhibitoren der Fall.¹²

Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Differenziert zu betrachten ist der Endpunkt kardiovaskulärer Tod. Bei diesem waren nur bestimmte Substanzen innerhalb der beiden Substanzklassen erfolgreich bei der Risikoreduktion. Bei den SGLT-2-Hemmern war dies Empagliflozin, bei den GLP-1-RA Liraglutid und kürzlich auch Semaglutid. 1,6,8 In EMPA-REG OUTCOME wurde gezeigt, dass die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für kardiovaskulären Tod unter Empagliflozin bereits sehr früh nach Therapiebeginn auftrat und über die gesamte Studiendauer zu einer Reduktion des relativen Risikos (RRR) um 38% führte (HR: 0,62; 95% CI: 0,49-0,77; p<0,001).^{1, 13} Dieser Effekt war unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, kardiovaskulären oder blutzuckersenkenden Therapien, Blutdruck, LDL-Cholesterin und HbA1c der Studienteilnehmer. Auch die Art der kardiovaskulären Erkrankungen. Herzinsuffizienz sowie Nierenfunktion oder Nierenerkrankungen hatten keinen Einfluss. In Bezug auf die Reduktion der Zahl der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz zeigten sich Vorteile für die Klasse der SGLT-2-Inhibitoren, für die GLP-1-RA wurde hingegen in dieser Beziehung kein Benefit gezeigt. 12 Dieser Vorteil unter SGLT-2-Hemmern war sowohl bei Patienten mit als auch solchen ohne vorliegende kardiovaskuläre Erkrankung gegeben und zeigte sich im Speziellen auch bei Patienten mit vorliegender Herzinsuffizienz und solchen ohne Herzinsuffizienz. 2-4,13 In EMPA-REG OUTCOME ergab sich eine Reduktion des Risikos für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 35 % (HR: 0,65; 95 % CI: 0,50-0,85;

p=0,002)¹³ und eine rezente Post-hoc-Analyse zeigte, dass Empagliflozin im Vergleich zu Placebo mit einer deutlichen Senkung der Gesamtmortalität und des Risikos für Rehospitalisierung wegen HI assoziiert war.¹⁴

Auch in Real-World-Studien wie CVD-REAL¹⁵, EMPRISE¹⁶ und OBSERVE-4D¹⁷ wurde der Effekt von SGLT-2-Inhibitoren auf die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz untersucht. Erfreulicherweise ergab sich in der Praxis ein sehr ähnliches Bild wie in den CVOT.

Daten in aktuelle Leitlinien eingeflossen

Die EASD und die ADA empfehlen im ADA-EASD-Konsensbericht 2018 und in den ADA-Standards für die medizinische Versorgung bei Diabetes 2019 SGLT-2-Hemmer und GLP-1-RA zusätzlich zu Metformin bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung. 18, 19 Wenn die ASCVD überwiegt, ist mit einem GLP-1-RA- oder SGLT-2-Inhibitor mit nachgewie senem CV Nutzen zu behandeln; wenn Herzinsuffizienz oder eine chronische Nierenerkrankung (CKD) vorherrschen, ist mit einem SGLT-2-Inhibitor zu behandeln, der nachweislich die Herzinsuffizienz und/oder eine CKD-Progression verringert Die kürzlich erschienenen 2019 "ESC Guidelines on diabetes. pre-diabetes and cardiovascular diseases" wurden in Zusammenarbeit mit der EASD erstellt und enthalten Empfehlungen für eine glukosesenkende Therapie für Patienten mit Diabetes gemäß Tabelle 1.20

Spannend werden sicher die weiteren Outcome-Studien zu Empagliflozin, die chronische HFpEF (EMPEROR-Preserved²¹) und HFrEF (EMPEROR-Reduced²²) untersuchen. Aber auch zu anderen SGLT-2-Hemmern werden Outcome-Studien zur Herzinsuffizienz erwartet.

Reduktion des renalen Risikos

Per-Henrik Groop, Professor für innere Medizin und Chefarzt des Zentrums für Nephrologie, Universitätsspital Helsinki, erklärte, wie das renale Risiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes gesenkt werden kann. Bei Patienten mit T2D und Nierenerkrankungen wird eine intensive und multifaktorielle Strategie

Recommendations	Class	Levei
SGLT2 inhibitors		
Empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk to reduce CV events.	I	А
Empagliflozin is recommended in patients with T2DM and CVD to reduce the risk of death.	I	В
GLP1-RAs		
Liraglutide, semaglutide, or dulaglutide are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CVD risk to reduce CV events.	I	А
Liraglutide is recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, to reduce the risk of death.	I	В
Biguanides		
Metformin should be considered in overweight patients with T2DM without CVD at moderate CV risk.	lla	С
Insulin		
Insulin-based glycaemic control should be considered in patients with ACS with significant hyperglycaemia (>10 mmol/l or 180 mg/dl), with the target adapted according to comorbidities.	lla	С
Thiazolidinediones		
Thiazolidinediones are not recommended in patients with HF.	III	А
DPP4 inhibitors		
Saxagliptin is not recommended in patients with T2DM and a high risk of HF.	III	В

Tab. 1: Empfehlungen für eine glukosesenkende Therapie für Patienten mit Diabetes. ACS = "acute coronary syndromes"; CV = "cardiovascular"; CVD = "cardiovascular disease"; DM = "diabetes mellitus"; DPP4 = "dipeptidyl peptidase"-4; GLP1-RA = "glucagon-like peptide-1 receptor agonist"; HF = "heart failure"; SGLT2 = "sodium-glucose co-transporter" 2; TZDM = "type 2 diabetes mellitus" (nach Cosentino F et al.: Eur Heart J 2019)²⁰

empfohlen. Die klinischen Empfehlungen der EASD/ADA für die Zweitlinientherapie bei Patienten, bei denen Herzinsuffizienz oder CKD überwiegen, lauten wie erwähnt auch: "Erwägen Sie bei Patienten mit T2D und CKD mit oder ohne CVD die Verwendung eines SGLT-2-Inhibitors, der nachweislich die CKD-Progression verringert, sofern die eGFR ausreichend ist."18 Der ERA-EDTA 2019 Consensus Report empfiehlt den Einsatz eines SGLT-2-Hemmers mit Evidenz für Herz- und Nierenprotektion bei Patienten mit T2D und CKD, die den HbA_{1c}-Zielbereich nicht erreichen,²³ bzw. wird der Wechsel auf einen SGLT-2-Hemmer empfohlen, wenn das Ziel zwar erreicht ist, aber bei zusätzlicher Therapie zu Metformin kein SGLT-2-Hemmer eingesetzt wird.²³

Konsistente Daten zu den renalen Outcomes sind Basis der Empfehlungen

In Analysen zu den Studien EMPA-REG OUTCOME²⁴, CANVAS Program²⁵, DECLARE-TIMI 58²⁶ sowie in der CREDENCE-Studie²⁷, die alle mit SGLT-2-Inhibitoren durchgeführt wurden, ergaben sich in Bezug auf das renale Outcome ähnliche, sehr positive Resultate. Bei SGLT-2-Hemmern zeigt sich im Zeitverlauf eine längerfristige Erhaltung der eGFR als unter Placebo. In EMPA-REG OUTCOME wurde mit Empagliflozin eine 39%ige Reduktion des relativen Risikos eines neuen Auftretens oder einer Verschlechterung einer Nephropathie erzielt (HR 0,61; 95% CI: 0,53-0,70; p < 0,001).24 Für SGLT-2-Hemmer spricht, dass auch die DECLARE-TIMI-58-Studie eine Verringerung des Risikos für das Eintreten des kombinierten nierenspezifischen Endpunkts ergab.²⁶ Außerdem zeigte die CREDENCE-Studie zu Canagliflozin eine signifikante RRR von 30% für das Eintreten des primären kombinierten kardiorenalen Endpunkts bei Patienten mit proteinurischer diabetischer Nierenerkrankung sowie eine signifikante RRR von 34% für das Eintreten des sekundären kombinierten renalen Endpunkts.²⁷ Was ist nun mit Patienten aus der großen Grup-

pe der nicht proteinurischen CKD? In einer Analyse zur EM-PA-REG-OUTCOME-Studie wurde im Rahmen des EASD-Kongresses berichtet, dass der Benefit durch Empagliflozin hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes für Patienten mit nicht proteinurischer CKD mit dem für alle anderen Patienten vergleichbar war (siehe Seite 7).²⁸

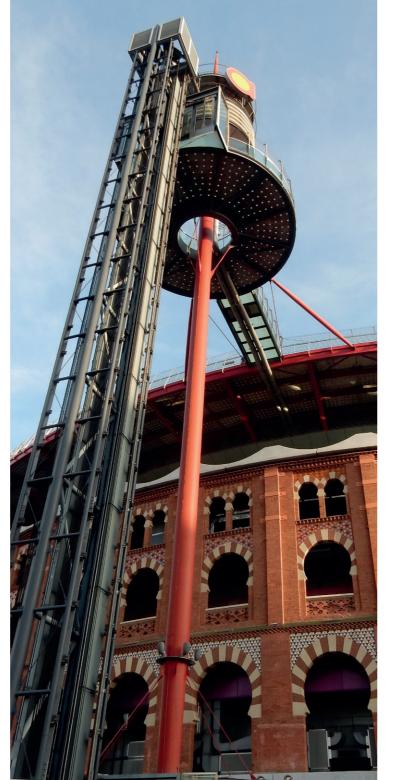
In speziell konzipierten Studien zum renalen Outcome werden weitere SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit CKD untersucht. Ende 2020 werden dazu Ergebnisse aus der Studie DAPA-CKD²⁹ und im Jahr 2022 Ergebnisse aus EMPA-KIDNEY³⁰ erwartet. EMPA-KIDNEY wird die am breitesten gefächerte Population aller Studien zum renalen Outcome haben und daher für einen großen Teil spannend sein.

Hinweis: Empagliflozin ist nicht zugelassen für die eigenständige Behandlung von Herzinsuffizienz und/oder Niereninsuffizienz.

Quelle: EASD-Kongress 2019, Symposium "Beyond metformin in patient-centred treatment of diabetes: how to make quideline-directed treatment decisions in everyday practice?" der Firma Boehringer Ingelheim RCV, Vorträge von Prof. Kausik Ray und Prof. Per-Henrik Groop, 15, 9, 2019, Barcelona

* Symposium "Beyond metformin in patient-centred treatment of diabetes: how to make guideline-directed treatment decisions in everyday practice?", Boehringer Ingelheim

1 Zinman B et al.: N Engl J Med 2015; 373: 2117 2 Neal B et al.: N Engl J Med 2017; 377: 644 3 Radholm K et al.: Circulation 2018; 138: 458 4 Wiviott S et al.: N Engl J Med 2019; 380: 347 5 Pfeffer MA et al.: N Engl J Med 2015; 373: 2247-57 6 Marso SP et al.: N Engl J Med 2016; 375: 311 7 Holman RR et al.: N Engl J Med 2017; 377: 1228 8 Marso SP et al.: N Engl J Med 2016; 375: 1834 **9** Hernandez AF et al.: Lancet 2018; 392: 1519 **10** Husain M et al.: N Engl J Med 2019: 381: 841 11 Gerstein H et al.: Diabetes Obesity Metab 2018; 20: 42 12 Zelniker TA et al.: Circulation 2019; 139: 2022 13 Fitchett D et al.: J Am Coll Cardiol 2018; 71: 364 14 Savarese G et al.: Circulation 2019; 139: 1458 15 Persson F et al.: Diabetes Obes Metab 2017: 20: 344 16 Patorno E et al.: Circulation 2019: 139: 2822 17 Ryan PB et al.: Diabetes Obes Metab 2018; 20: 2585 18 Davies MJ et al.: Diabetes Care 2018; 41: 2669 19 American Diabetes Association: Diabetes Care 2019; 42: S90-102 20 Cosentino F et al.: Eur Heart J 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz486 21 ClinicalTrials.gov: NCT03057951 22 ClinicalTrials.gov: NCT03057977 23 Sarafidis P et al.: Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208 **24** Wanner C et al.: N Engl J Med 2016; 375: 323 25 Perkovic V et al.: Lancet Diabetes Endocrinol 2018: 6: 691 26 Mosenzon O et al.: Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 606 27 Perkovic V et al.: N Engl J Med 2019; 380: 2295 **28** Wanner C et al.: EASD 2019; oral 5-OR **29** ClinicalTrials.gov: NCT03036150 30 ClinicalTrials.gov: NCT03594110



Kardio- und renoprotektive Effekte von Empagliflozin auch bei Nierenerkrankung ohne Proteinurie

Präsentiert von Christoph Wanner, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland*

Nierenerkrankungen ohne Proteinausscheidung werden bei Personen mit Diabetes häufiger. Nachanalysen der EMPA-REG-OUTCOME-Daten belegen die Wirksamkeit von Empagliflozin auch in dieser Population.

kung ist Proteinurie ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre und renale Komplikationen. Personen mit Typ-2-Diabetes und nicht proteinurischer Nierenerkrankung wurden in klinischen Studien bisher kaum untersucht. obwohl die epidemiologische Datenlage nahelegt, dass dieser Phänotyp der Nephropathie in den letzten Jahren häufiger wird.

Christoph Wanner präsentierte in Barce-Iona eine explorative Subgruppenauswertung zur EMPA-REG-OUTCOME-Studie. In die Analyse gingen die Daten von 1290 Patienten ein,

Bei Personen mit chronischer Nierenerkrandie mit nicht proteinurischer Nierenerkrankung (definiert als eGFR < 60 ml/min/1.73 m² und Albumin-Kreatinin-Quotient im Harn < 300 mg/g) in die Studie aufgenommen wurden. Untersucht wurde der Effekt von Empagliflozin versus Placebo auf die Inzidenz von kardialen und renalen Outcomes, darunter Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und/ oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Manifestation oder Verschlechterung der Nephropathie sowie Gesamtmortalität

> EMPA-REG OUTCOME mit 7020 Personen mit Typ-2-Diabetes und manifester kardio-

zum kardiovaskulären Outcome, die für eine antidiabetische Substanz, zusätzlich zu einer blutzuckersenkenden und kardioprotektiven Multimedikation, eine signifikante Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache [MACE]) nachweisen konnte. Im Follow-up von median 3.1 Jahren wurden MACE um 14%, Todesfälle mit kardiovaskulärer Ursache um 38%. Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz um 35 % und die Gesamtmortalität um 32% reduziert.¹ Der renale Kompositumendpunkt Manifestation/Verschlechterung der Nephropathie trat unter Empagliflozin um 39% seltener auf als unter Placebo.²

vaskulärer Erkrankung war die erste Studie

Patienten mit nicht proteinurischer Nephropathie stellten knapp ein Fünftel (18,4%) des Studienkollektivs. Sie profitierten in allen

untersuchten Endpunkten konsistent im gleichen Ausmaß wie das Gesamtkollektiv. Daraus lässt sich ableiten, dass die Gruppe der Diabetespatienten mit nicht proteinurischer Nierenerkrankung gleichermaßen von der Behandlung mit Empagliflozin profitiert wie Patienten mit klassischer diabetischer Nephropathie. Weitere Einblicke werden die für 2022 erwarteten Ergebnisse der EMPA-KIDNEY-Studie (NCT03594110) liefern, in der die Effekte von Empagliflozin auf kardiorenale Outcomes in einer breiten nephrologischen Population untersucht werden.

* Wanner C et al.: Empagliflozin and cardiorenal outcomes in patients with non-proteinuric kidney disease in the EMPA-REG OUT-COME trial. EASD Annual Meeting 2019, Abstr #5-OR (Session OP01 SGLT2 inhibitors; glucose and beyond)

1 Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28 2 Wanner C et al.: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 323-34

Benefits von Empagliflozin unabhängig vom Management der kardiovaskulären Risikofaktoren

Präsentiert von Silvio E. Inzucchi, Yale School of Medicine, New Haven, USA*

Je umfassender das Management des kardiovaskulären Risikos, desto besser die Prognose von Personen mit Typ-2-Diabetes – neue Auswertungen der EMPA-REG-OUTCOME-Daten bestätigen das alte Paradigma. Von Empagliflozin profitieren die Patienten allerdings über das gesamte Spektrum der Risikofaktorkontrolle.

Kardiovaskuläre Komplikationen sind die häufigste Todesursache bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Eine rezente Analyse des schwedischen nationalen Diabetesregisters kam zu dem Schluss, dass konsequentes Risikofaktormanagement (bezüglich Blutzucker, Blutdruck, LDL-Cholesterin, Rauchen, Albuminurie) geeignet ist, das Risiko von Personen mit Typ-2-Diabetes für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Ausnahme: Herzinsuffizienz) weitgehend zu nivellieren, jedoch gelang dies nur bei einem Bruchteil der Patienten.¹

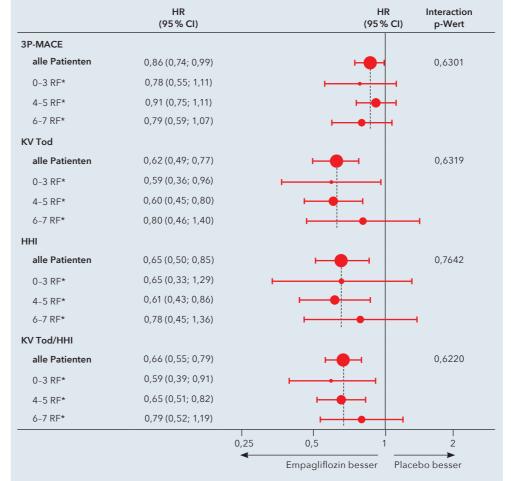
In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie² mit 7020 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Typ-2-Diabetes er-

reichte Empagliflozin eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (vergleiche Seite 4ff.). Für die vorliegende Posterpräsentation wurde das Studienkollektiv in sieben Subgruppen eingeteilt – abhängig davon, wie viele der folgenden Kriterien zu Studienbeginn erfüllt waren: HbA_{1c} < 7,5%; LDL-Cholesterin < 100 mg/dl oder Statintherapie; Blutdruck systolisch < 140 mmHg; Blutdruck diastolisch < 90 mmHg; Therapie mit ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker; Normoalbuminurie: Therapie mit Aspirin: Nichtraucher.

Erwartungsgemäß korrelierte das kardiovaskuläre Risiko in der Placebogruppe mit der Zahl der Risikofaktoren, die bei

Studienbeginn nicht dem vorgegebenen Zielwert entsprachen: So hatten Patienten der Placebogruppe, bei denen bis zu 3 Risikofaktoren unter Kontrolle waren, ein mehr als doppelt so hohes Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden oder aus kardiovaskulärer Ursache zu versterben, als jene, bei denen 6 oder 7 Faktoren unter Kontrolle waren (Hazard-Ratio [HR]: 2,21). Die analogen HR für die Endpunkte Tod aus kardiovaskulärer Ursache sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz waren 4,00 bzw. 1,91. Dagegen reduzierte Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo konsistent für alle untersuchten Endpunkte und in allen Subgruppen (Abb. 1).

Die Schlussfolgerung der Autoren ist: Patienten mit Typ-2-Diabetes profitieren von einem möglichst umfassenden Management der kardiovaskulären Risikofaktoren. Die kardioprotektiven Effekte von Empagliflozin waren in allen Subgruppen der EMPA-REG-OUTCOME-Studie konsistent und unabhängig davon, wie viele Risikofaktoren bei Studieneintritt adäquat kontrolliert waren.



³P-MACE: nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Tod aus kardiovaskulärer (KV)

Abb. 1: Die Benefits von Empagliflozin sind unabhängig davon, wie gut kardiovaskuläre Risikofaktoren kontrolliert sind (präsentiert von SE Inzucchi, #686-P)



Ursache, HHI: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, HR: Hazard-Ratio

^{*} Risikofaktor (RF) unter Kontrolle

^{*} Inzucchi SE et al.: Consistent cardiovascular (CV) benefits from empagliflozin across the spectrum of CV risk factor control: post hoc analysis from EMPA-REG OUTCOME. EASD Annual Meeting 2019, Abstr #686-P (Session PS 047 SGLT2 inhibitors and the cardiorenal axis)

¹ Rawshani A et al.: Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2018; 379: 633-44 2 Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28

CAROLINA und CARMELINA: umfassende Datenlage zur Sicherheit von Linagliptin bei Typ-2-Diabetes

Präsentiert von Nikolaus Marx, Universitätsklinikum Aachen, Deutschland; Bernhard Zinman, University of Toronto, Kanada; Darren McGuire, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA*

Mit den großen Outcome-Studien CARMELINA und CAROLINA ist Linagliptin der in kardiovaskulärer Hinsicht am besten untersuchte DPP4-Hemmer. In CAROLINA waren Hypoglykämien unter Linagliptin im Vergleich zum Sulfonylharnstoff Glimepirid auf ein Viertel reduziert.

Die kardiovaskuläre Sicherheit von antidiabetischen Medikamenten war eine der bestimmenden Themen der Diabetologie der letzten Jahre. Für die meisten modernen Antidiabetika sind inzwischen Studien zum kardiovaskulären Outcome (CVOT) verfügbar. Mit der in einer eigenen Sitzung* präsentierten und anschließend publizierten CAROLINA-Studie¹ und der schon

im vergangenen Jahr vorgestellten CARMELINA-Studie² (vergleiche Seite 14) verfügt Linagliptin innerhalb der Substanzklasse der DPP4-Inhibitoren über eine einzigartige Datenlage, die eine breite Patientenpopulation mit unterschiedlichstem kardiovaskulären und renalen Risikoprofil abdeckt (Abb. 3).

CAROLINA: DPP4-Hemmer versus Sulfonylharnstoff im Langzeitvergleich

CAROLINA¹ ist die bisher einzige Studie zum kardiovaskulären Outcome, in der ein orales Antidiabetikum nicht gegen Placebo, sondern gegen eine aktive Vergleichssubstanz (Glimepirid) getestet wurde. Die Studie bestätigt die antidiabetische Wirksamkeit und kardiovaskuläre Sicherheit von Linagliptin. Sie illustriert aber auch die Vorteile des modernen DPP4-Inhibitors im Vergleich zum älteren Sulfonylharnstoff: Gewichtsneutralität, vor allem aber ein deutlich niedrigeres Risiko für Hypoglykämien jeden Schweregrades.

In die Studie wurden 6033 Personen mit Typ-2-Diabetes und für die klinische Praxis repräsentativen Charakteristika (Durchschnittsalter zu Studienbeginn 64 Jahre; Diabetesdauer 6,3 Jahre; HbA_{1c} 7,2%; 42% mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) inkludiert und zusätzlich zur kardiovaskulären Basismedikation und anderen Antidiabetika mit Linagliptin versus Glimepirid behandelt. Im Beobachtungszeitraum von median 6,3 Jahren (dem längsten aller bisherigen CVOT mit einem DPP4-Hemmer) traten schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, definiert als Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall, in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf (11,8 versus 12,0%), womit das primäre Studienziel (Nichtunterlegenheit von Linagliptin) erreicht wurde.

In der mit dem Sulfonylharnstoff behandelten Gruppe kam es zu einer moderaten Gewichtszunahme (Differenz zu Linagliptin: 1,54kg). Vor allem aber waren – bei vergleichbarem HbA_{1c}-Verlauf – Hypoglykämien mit Glimepirid viermal so häu-

fig wie mit Linagliptin (Hazard-Ratio: 0,23); noch deutlicher war der Unterschied bei den schweren Hypoglykämien (Abb. 4). Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich berechnen, dass 3 Patienten mit Linagliptin anstelle von Glimepirid behandelt werden müssen, um innerhalb von 6 Jahren eine Hypoglykämie zu vermeiden. Die "number needed to treat" für schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern, beträgt 45, jene für Spitalsaufnahmen als Folge einer schweren Hypoglykämie 99 (Abb. 4). Andere unerwünschte Effekte, darunter insbesondere Pankreatitiden, waren unter Linagliptin nicht häufiger als in der Vergleichsgruppe.

Linagliptin: Evidenz über ein breites Patientenspektrum

- CARMELINA belegt die Effizienz sowie die kardiovaskuläre und renale Sicherheit von Linagliptin bei Patienten mit langer Diabetesdauer (ca. 15 Jahre) und ausgeprägter Komorbidität (75% chronische Nierenerkrankung, 57% manifeste KV Erkrankung) im Vergleich zu einer antidiabetischen Standardtherapie, wobei insbesondere auch ein allfällig erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko ausgeschlossen wurde.²
- Ergänzend dazu zeigt CAROLINA die Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von Linagliptin in früheren Stadien des Typ-2-Diabetes und bestätigt die Leitlinien-Empfehlung, DPP4-Hemmer gegenüber Sulfonylharnstoffen zu bevorzugen, um das Risiko für Hypoglykämien zu minimieren.³
- *Marx N et al.: Cardiovascular, mortality and hospitalisation outcomes (S41.4-OR); Zinman B et al.: Safety and comprehensive hypoglycaemia analyses (S41.4-OR); McGuire D et al.: Clinical implications (S41.6), https://www.easd.org (virtual meeting); EASD Annual Meeting 2019, Abstr #125-OR (Session S41 Results and implications of CAROLINA [CARdiOvascular Safety of LINAgliptin] comparing linagliptin vs glimepiride)
- 1 Rosenstock J et al.: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. JAMA 2019 Sep 19 [Epub ahead of print] 2 Rosenstock J et al.: Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019; 321: 69-79 3 Clodi M et al.: Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019). Wien Klin Wochenschr 2019; 131(Suppl 1): S27-S38

CAROLINA® (n = 6033)1				
Vergleichssubstanz	Aktiv (Sulfonylharnstoff)			
Manifeste KV Erkrankung	42% der Patienten			
Basis-HbA _{1C}	7,2%			
Makroalbuminurie	4,3%			
Diabetesdauer	6,3 Jahre			
Basisinsulintherapie	0% der Patienten			
Studiendauer	6,3 Jahre			

CARMELINA® (n = 6979) ²				
Vergleichssubstanz	Placebo			
Manifeste KV Erkrankung	57% der Patienten			
Basis-HbA _{1C}	8,0%			
Makroalbuminurie	38,5%			
Diabetesdauer	14,8 Jahre			
Basisinsulintherapie	57 % der Patienten			
Studiendauer	2,2 Jahre			

Frühe Erkrankung Chronische Nierenerkrankung Atherosklerose Frkrankung

Riciko Saymatamatisch Saymatamatisch

Abb. 3: CVOT-Evidenz für Linagliptin über ein breites Patientenspektrum (präsentiert von D. McGuire, #\$41.4-OR, https://www.easd.org/virtualmeeting/homehtml#!resources/clinical-implications; Access 5 Mar 2020)

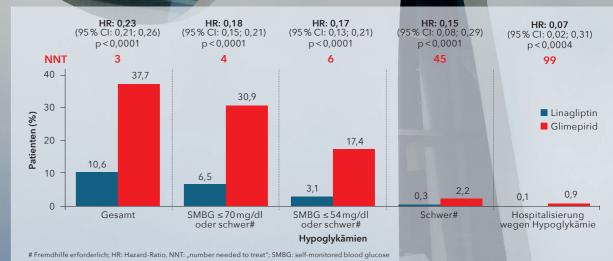


Abb. 4: Substanziell weniger Hypoglykämien mit Linagliptin versus Glimepirid in der CAROLINA-Studie (präsentiert von B. Zinman, #S41.4-OR; https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#lresources/safety-and-comprehensive-hypoglycaemia-analyses; Access 5 Mar 2020)

EMPRISE - Empagliflozin im klinischen Routineeinsatz: weniger Spitalsaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz

Präsentiert von Elisabetta Patorno, Brigham & Women's Hospital, Boston, USA*,‡

Erste Studienergebnisse aus einer für die klinische Praxis repräsentativen Population zeigen: Patienten, die mit Empagliflozin behandelt werden, werden deutlich seltener wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert als jene, die einen DPP4-Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten erhalten.

Seit EMPA-REG OUTCOME wissen wir, dass die Behandlung mit Empagliflozin – "on top" zu einer antidiabetischen und kardioprotektiven Multimedikation – in der Lage ist, kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle bei Personen mit Typ-2-Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung zu verhindern.¹ Weniger gut untersucht sind Effektivität und Sicherheit von Empagliflozin in einer heterogenen Patientenpopulation mit geringerem kardiovaskulärem Risiko, wie sie für die klinische Praxis charakteristisch ist. In der EMPRI-

SE-Studie (NCT03363464) wurden Antidiabetika-Verschreibungen bei US-amerikanischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mit dem Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen und sicherheitsrelevanten Ereignissen korreliert.

Beim EASD-Kongress 2019 wurden zwei Interimsanalysen*. † mit Daten der Jahre 2014 bis 2016 präsentiert: 1) der Vergleich von 17551 mittels Propensity Score abgeglichenen Patientenpaaren, die mit Empagliflozin versus einen DPP4-Hemmer behandelt wurden; 2) 26412 gematchte Datensätze

von Patienten, denen Empagliflozin oder ein GLP-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA) verschrieben wurde. In beiden Analysen lag das Durchschnittsalter bei ca. 60 Jahren und das HbA_{1c} bei 8,5-8,6%. Ein Viertel der Patienten hatte eine kardiovaskuläre Erkrankung, 5% eine Herzinsuffizienz

Wegen des geringeren Background-Risikos und der kürzeren Beobachtungsdauer war die Anzahl der registrierten kardiovaskulären Ereignisse niedriger als in EMPA-REG OUTCOME. Trotzdem war die unter Empag-

liflozin versus DPP4-Hemmer um 22% geringere Häufigkeit von Spitalsaufnahmen wegen Herzinsuffizienz signifikant. Von klinischer Relevanz sind außerdem die ersten Erkenntnisse, dass unerwünschte Ereignisse, die mit SGLT-2-Hemmern in Zusammenhang gebracht wurden – konkret akute Nierenschäden, Hospitalisierungen wegen diabetischer Ketoazidose und Amputationen der unteren Extremitäten –, unter Empagliflozin nicht signifikant häufiger auftraten als unter DPP4-Hemmer-Therapie, auch wenn die Ereignisrate noch gering war.

Der Vergleich mit GLP-1-RA ergab für Empagliflozin eine um 26–36% geringere Rate an Spitalsaufnahmen wegen Herzinsuffizienz – je nachdem, ob Herzinsuffizienz als primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose vermerkt wurde.

Fazi

Die Interimsergebnisse ergänzen die Erfahrungen aus EMPA-REG OUTCOME und zeigen, dass die positiven Effekte von Empagliflozin auf die Herzinsuffizienz bei Personen mit Typ-2-Diabetes auch ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wirksam werden.² Darüber hinaus weisen die ersten Daten zur Verträglichkeit darauf hin, dass das Verträglichkeitsprofil von Empagliflozin in der klinischen Praxis bei einem breiten Kollektiv von Patienten mit Typ-2-Diabetes mit dem bisher bekannten konsistent ist.

- * Patorno E et al.: Empagliflozin selected cardiovascular and safety outcomes in routine care: first results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. EASD Annual Meeting 2019, Abstr #688-P (Session PS 047 SGLT2 inhibitors and the cardiorenal axis)
- [±] Schneeweiss S et al.: The risk of heart failure hospitalisation among routine care patients initiating empagliflozin vs glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a substudy from EMPRISE. EASD Annual Meeting 2019, Abstr #687-P (Session PS 047 SGLT2 inhibitors and the cardiorenal axis)
- 1 Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28 2 Zelniker TA et al.: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393: 31-9



Hypoglykämien in CARMELINA mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert

Präsentiert von Julio Rosenstock, USA*

CARMELINA lieferte den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin in einem kardiorenalen Hochrisikokollektiv. Neue Analysen weisen auf einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und kardiovaskulären Komplikationen hin.

Schwere Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert. Personen mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (CKD) haben ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko und sind überproportional häufig von Hypoglykämien betroffen. Die von Julio Rosenstock präsentierte Post-hoc-Analyse von Daten der CARMELINA-Studie¹ untersuchte die Zusam-

menhänge zwischen inzidenten Hypoglykämien und kardiovaskulären Komplikationen bei ca. 7000 Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes (74% mit CKD; 57% mit kardiovaskulärer Erkrankung; 33% mit beiden Manifestationen).

CARMELINA erreichte das primäre Studienziel - Nichtunterlegenheit von Linagliptin versus Placebo bezogen auf das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MACE: nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache) - und lieferte damit den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin bei Patienten mit fortgeschrittener Diabeteserkrankung und multipler Endorganschädigung.

Hypoglykämien traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Allerdings ergaben multivariate Analysen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und nachfolgenden MACE-Ereignissen (Hazard-Ratio [HR]: 1,43) und Todesfällen (HR: 1,31). Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und MACE bestand auch nach Ad-

justierung für potenzielle Confounders (unter anderem Alter, Diabetesdauer, Begleitmedikation, kardiovaskulärer und renaler Status). Das Risiko für sowohl MACE als auch Gesamtmortalität stieg linear mit der Frequenz der Hypoglykämien.

Fazit

Hypoglykämien können zum erhöhten kardiovaskulären Risiko von Personen mit Typ-2-Diabetes beitragen und/oder auf erhöhte kardiovaskuläre Vulnerabilität hinweisen.

1 Rosenstock J et al.: Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019; 321: 69-79



^{*} Rosenstock J et al.: Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular (CV) outcomes and all-cause mortality (ACM) in type 2 diabetes (T2D) in the CARMELINA trial. EASD Annual Meeting 2019, Abstr #125-OR (Session OP21 Cardiovascular disease in diabetes: causes and consequences)

