

EASD 2020

56TH ANNUAL MEETING OF
THE EUROPEAN ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF DIABETES

21. BIS 25. SEPTEMBER 2020
VIRTUAL MEETING

**Diabetestherapie 5 Jahre nach
EMPA-REG OUTCOME**

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, Hypromellose, 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 Fachkurzinformati-on: 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. **Synjardy 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 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 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III) oxid (E172), Eisen(III) oxid (E172). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen

Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20. **Anwendungsgebiete:** Synjardy wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung:

- 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 Fachkurzinformati-on: April 2020

Trajenta 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 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 Fachkurzinformati-on: Januar 2017

IMPRESSUM Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chlap, 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. Redaktion: Dr. Albert Brugger. Lektorat: 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/1120/ PC-AT-101874



Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher

Fachbereich Diabetes
1. Medizinische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus, Wien
E-Mail: thomas.wascher@oegk.at

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Die Covid-19-Pandemie hat fast alle unsere Lebensbereiche erfasst – im Besonderen natürlich unsere tägliche klinische Arbeit, aber auch die Auseinandersetzung mit neuen Erkenntnissen in unserem Fachgebiet, der Diabetologie. So war auch die European Association for the Study of Diabetes (EASD) gezwungen, ihre Jahrestagung „virtuell“ im Internet abzuhalten. Am großen Interesse an der Tagung hat das nichts geändert und auch nicht daran, dass wieder eine Vielzahl an wissenschaftlich und praktisch relevanten Informationen aus allen Bereichen der Diabetologie präsentiert wurden.

An den Programmen großer Kongresse lassen sich Fortschritte und Trends in der Medizin gut ablesen. Ein großes Thema heuer war der Rückblick auf 5 Jahre EMPA-REG OUTCOME. Die Primärergebnisse der Studie wurden ja im Rahmen der EASD-Jahrestagung 2015 in Stockholm vorgestellt und mit Standing Ovations quittiert. Es war in der Tat eine Sternstunde für die Diabetologie: Nach langen Jahren der Zweifel und Widersprüche nach dem Abbruch der ACCORD-Studie im Jahr 2008 gab EMPA-REG OUTCOME zum ersten Mal ein klares Signal, dass ein Antidiabetikum die Prognose von Menschen mit Typ-2-Diabetes entscheidend verbessern kann, und das additiv zu den etablierten Maßnahmen des kardiovaskulären Risikomanagements wie Blutdruck- oder Lipidsenkung. Bei der Herzinsuffizienz und bei der chronischen Nierenerkrankung können wir mit den SGLT2-Hemmern sogar in einer Weise in den Krankheitsverlauf eingreifen, wie es uns mit den bisherigen Therapien nicht möglich war.

Darüber hinaus hat EMPA-REG OUTCOME eine Reihe von Fragen aufgeworfen und den Anstoß zu einer Vielzahl von Forschungsprojekten gegeben, um zu klären, über welche Mechanismen die Benefits der SGLT2-Hemmung zustande kommen und welche therapeutischen Konsequenzen daraus zu ziehen sind. Die Auswirkungen auf die Art und Weise, wie wir in den kommenden Jahren Typ-2-Diabetes und andere kardiometabolische Erkrankungen therapieren werden, wurden in etlichen Sitzungen des EASD-Kongresses thematisiert.

Wie es für Meilenstein-Studien typisch ist, werden auch zu EMPA-REG OUTCOME nach wie vor Post-hoc-Auswertungen publiziert. Eine Auswahl dieser Präsentationen vom EASD-Kongress 2020 finden Sie auf den nächsten Seiten, ebenso aktuelle Zwischenergebnisse zu EMPRISE, einer großen US-amerikanischen Studie, die Empagliflozin unter „Echtwelt-Bedingungen“ in der klinischen Routine untersucht, und schließlich neue Ergebnisse aus der CAROLINA-Studie mit dem DPP-4-Hemmer Linagliptin.

Ich wünsche Ihnen eine spannende und inspirierende Lektüre der EASD-Highlights 2020!

Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher

Inhalt

5 Jahre EMPA-REG OUTCOME: Von Empagliflozin profitieren nicht nur Risikogruppen

Inzucchi S, Marx N, Thomas M:
Boehringer Ingelheim & Eli Lilly and
Company Alliance Symposium
Inzucchi S, McGuire D: EASD/ESC
Symposium: The dawn of CV
risk reduction in type 2 diabetes:
5 years of SGLT2i CV outcome trials

4

5 Jahre EMPA-REG OUTCOME: neue Evidenz für Empagliflozin

Inzucchi S A et al.: ePoster #565;
Sharma A et al.: ePoster #566;
Pellicori P et al. ePoster #933

7

EMPRISE bestätigt Vorteile von Empagliflozin im klinischen Routineinsatz

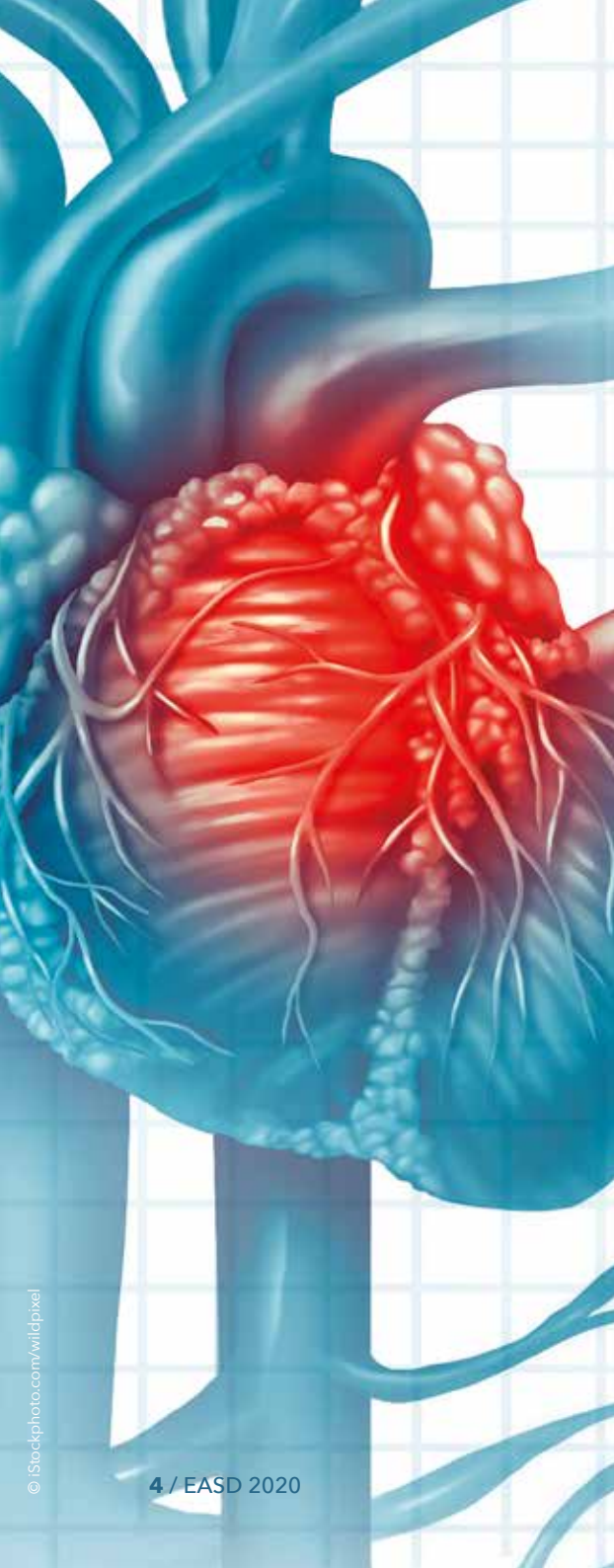
Paterno E et al.:
Oral Presentation #28

10

Linagliptin in CAROLINA: Was bedeuten weniger Hypoglykämien für Patienten mit Typ-2-Diabetes?

Espeland MA et al.:
Oral Presentation #149;
Marx N et al.: ePoster #591;
Zinman B et al.: #732-ePoster

12



5 Jahre EMPA-REG OUTCOME: Von Empagliflozin profitieren nicht nur Risikogruppen

Präsentiert von Silvo Inzucchi, Yale School of Medicine, New Haven (USA),
Darren McGuire, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (USA),
Nikolaus Marx, Uniklinik RWTH Aachen (Deutschland) und
Merlin Thomas, Monash University, Melbourne (Australien)

Fünf Jahre nach der Publikation der EMPA-REG-OUTCOME-Studie sind SGLT2-Hemmer als Behandlungsoption bei Typ-2-Diabetes fest etabliert. Mit Blick auf die in den Outcome-Studien beachteten kardiovaskulären und renalen Benefits wird ihr Einsatz in vielen Fällen als bevorzugte Second-Line-Therapie nach Metformin empfohlen.

Die Präsentation der EMPA-REG-OUTCOME-Studie¹ bei der Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) im Jahr 2015 gilt vielen als Sternstunde der Diabetologie: Während blutdruck- und lipidsenkende Therapien in den Jahren davor, auch bei Personen mit Typ-2-Diabetes, auf bemerkenswerte Erfolge verweisen konnten, war der

Nutzen der Blutzuckersenkung in Studien bestenfalls langfristig und primär für mikrovaskuläre Endpunkte darstellbar.² In kardiovaskulärer Hinsicht standen einige Antidiabetika sogar im Verdacht, potenziell mehr Schaden als Nutzen zu stiften; seit 2008 mussten daher alle neuen Antidiabetika in eigens dafür konzipierten Studien zum kardiovaskulären

Outcome (CVOT) ihre Unbedenklichkeit unter Beweis stellen.³

Als erste CVOT lieferte EMPA-REG OUTCOME den Nachweis, dass ein Antidiabetikum – konkret der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin (Jardiance®) – schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE: nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer

	EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin)	CANVAS (Canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin)	VERTIS-CV (Ertugliflozin)
3P-MACE	-14%*	-14%*	NS†	NS†
KV Tod	-38%‡	NS	NS	NS
HHI	-35%‡	-33%‡	-27%‡	-30%‡
CKD	-39%‡	-40%‡	-24%‡	NS
3P-MACE: nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer (KV) Tod; HHI: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; CKD: Progression der chronischen Nierenerkrankung. * Überlegenheit im primären Endpunkt; † Nichtunterlegenheit im primären Endpunkt; ‡ sekundärer Endpunkt gemäß Studienprotokoll. Für alle CVOT: Testsubstanz oder Placebo-Add-on zur Standardtherapie; Definition der Endpunkte und Einschlusskriterien variieren zwischen den Studien; kein direkter Vergleich.				

Tab. 1: Kardiorenale Endpunkte in Studien zum kardiovaskulären Outcome mit SGLT2-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes (S. Inzucchi, präsentierte Daten)^{4, 5}

Tod) signifikant vermeiden helfen kann (Tab. 1), und das additiv zu den etablierten kardiovaskulären Therapien, die in der Studie nach dem Stand des medizinischen Wissens verabreicht wurden. Noch überraschender war, dass die Zahl Spitalsaufnahmen im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz und die der kardiovaskulär bedingten Todesfälle durch Empagliflozin besonders stark reduziert wurde (Tab. 1) und dass die Benefits der Behandlung schon innerhalb der ersten Monate nach Studienbeginn sichtbar wurden. Auch die Gesamtmortalität wurde in einem unerwartbar hohen Ausmaß, um 32% gegenüber der Kontrollgruppe, gesenkt.¹

Neuausrichtung der antidiabetischen Therapie

Die nachfolgenden Studien mit SGLT2-Hemmern (CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VER-

TIS-CV) weisen in die gleiche Richtung, wenn gleich die Reduktion kardiovaskulärer und renaler Komplikationen teilweise weniger eindeutig ausfiel (Tab. 1). Eine Alleinstellung nimmt Empagliflozin durch die bisher nur in EMPA-REG OUTCOME beobachtete signifikante Reduktion der Mortalität (gesamt und kardiovaskulär) ein.

Die Ergebnisse von EMPA-REG OUTCOME und anderer CVOT hatten eine grundlegende Neuausrichtung der Behandlungsstrategien bei Typ-2-Diabetes zur Folge: Antidiabetisch wirksame Medikamente werden heute in vielen Fällen primär dazu eingesetzt, kardiovaskuläre und renale Komplikationen zu verhindern. Zwar empfehlen die Diabetes-Fachgesellschaften^{6, 7} weiterhin Metformin als medikamentöse Basistherapie bei Typ-2-Diabetes, für die Therapieerweiterung bei Patienten mit atherosklerotischer

kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), chronischer Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung und ebenso bei Personen mit entsprechender Risikodisposition gilt jedoch eine klare Priorisierung für Antidiabetika aus den Gruppen der SGLT2-Hemmer und der GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA), die in diesen Indikationen positive CVOT-Ergebnisse nachweisen können. Bei Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung verfügen SGLT2-Hemmer über die stärkste Studienevidenz,⁶ somit gelten SGLT2-Inhibitoren mit dokumentiertem Benefit in diesen Indikationen als primäre Therapieerweiterung nach Metformin. Personen mit dominierender ASCVD sollen bevorzugt einen GLP-1-RA oder einen SGLT2-Hemmer erhalten.^{6, 7} Wie sehr die Blutzuckerkontrolle als Therapieziel bei Risikopersonen in den Hintergrund gerückt ist, zeigt sich in der Empfehlung, kardio- und renoprotektive Antidiabetika unabhängig von der HbA_{1c}-Einstellung oder dem angestrebten HbA_{1c}-Ziel einzusetzen.⁶

Noch einen Schritt weiter gehen die Diabetes-Guidelines der European Society of Cardiology (ESC), die bei manifester ASCVD den Einsatz eines SGLT2-Hemmers bzw. GLP-1-RA auch ohne Metformin propagieren.⁸ Die in der Diabetes-Community teilweise als zu weitreichend kritisierte Empfehlung wird mittlerweile durch Post-hoc-Analysen und eine rezent publizierte Metaanalyse gestützt, die dafür sprechen, dass die in den CVOT beobachteten Benefits unabhängig davon auftreten, ob die Studienteilnehmer mit Metformin behandelt wurden oder nicht.^{9–11}

Argumente für SGLT2-Hemmer als Second Line nach Metformin

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne gezielt erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen werden SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA in den Leitlinien prinzipiell gleichrangig mit anderen Antidiabetika positioniert; die Therapiewahl nach Metformin orientiert sich primär an individuellen Faktoren wie Hypoglykämieeigung, Gewichtsaspekten, persönlichen Präferenzen etc.^{6, 7} Es gibt aber auch in diesen Fällen gute Argumente dafür, die initiale Metformin-Therapie mit einem SGLT2-Hemmer zu eskalieren, sofern keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten dem entgegenstehen – der Einsatz der GLP-1-RA wird in der Praxis insbesondere durch die subkutane Verabreichung limitiert:

- SGLT2-Hemmer ermöglichen bei geringem Hypoglykämierisiko eine relevante Verbesserung der DiabetesEinstellung, bei gleichzeitig günstigen Effekten auf das Körpergewicht und auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere auf die Blutdrucksituation (Abb. 1).¹²
- Die Einnahme erfolgt peroral, die Dosis muss nicht titriert und im Rahmen der zugelassenen Indikationen nicht angepasst werden. Fixkombinationen mit Metformin sind verfügbar.
- Nicht zuletzt ist Typ-2-Diabetes per se als kardiovaskulärer Risikofaktor einzustufen und oft schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit mehr oder weniger ausgeprägten mikro- und makrovaskulären Schädigungen assoziiert.⁸

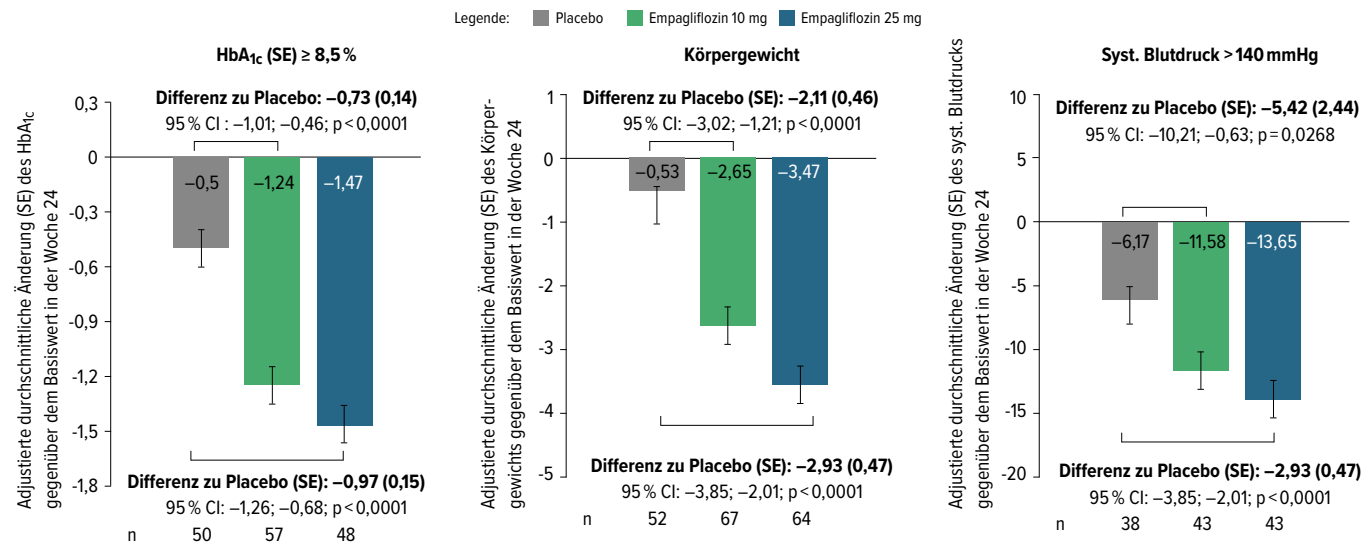


Abb. 1: Signifikante Verbesserung der metabolischen Situation (Blutzucker, Körpergewicht, Blutdruck) durch Empagliflozin als Second-Line-Therapie nach Metformin (Ergebnisse nach 24 Wochen)¹². SE = Standardfehler (S. Inzucchi, präsentierte Daten)¹²

Resümee

Der Schutz von Herz und Nieren ist ein vordringliches Ziel des Typ-2-Diabetes-Managements. Kardiale, renale und metabolische Veränderungen bedingen und beeinflussen sich wechselseitig. Insbesondere dienen kardioprotektive Interventionen der renalen Prognose und vice versa.

Die Guidelines der Diabetes-Fachgesellschaften empfehlen Metformin nach wie vor als Basistherapie für die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes. Für diese Empfehlung sprechen die umfangreichen Erfahrungen zur antidiabetischen Effektivität und Sicherheit und nicht zuletzt der breite Zugang aufgrund niedriger Kosten von Metformin. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass die in den CVOT mit SGLT2-Hemmern und

GLP-1-Rezeptor-Agonisten beobachteten Benefits unabhängig von der Metformin-Background-Therapie auftraten.

Hinweis: Jardiance® (Empagliflozin) ist als Monotherapie bei Typ-2-Diabetes nur zugelassen, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Empagliflozin ist nicht indiziert zur Behandlung von Herzinsuffizienz und/oder Niereninsuffizienz.

Quellen: • EASD/ESC Symposium: The dawn of CV risk reduction in type 2 diabetes: 5 years of SGLT2i CV outcome trials. EASD Virtual Meeting 2020; Session S08; • ACROSS T2D Symposium "An endocrinologist, a cardiologist and a nephrologist walk into a bar ... Cross-specialty debates in diabetes." EASD Virtual Meeting 2020; Boehringer Ingelheim & Eli Lilly and Company Alliance Symposium

1 Zinman B et al.: N Engl J Med 2015; 373: 2117-28c 2 Yudkin JS et al.: Diabetologia 2010; 53: 2079-2085 3 Cefalu WT et al.: Diabetes Care 2018; 41: 14-31 4 Zelniker TA et al.: Lancet 2018; 393: 31-9 5 Cannon CP et al.: N Engl J Med 2020; 383: 1425-35 6 Buse JB et al.: Diabetologia 2020; 63: 221-228 7 Österreichische Diabetes Gesellschaft: <https://www.oedg.at/pdf/2004-leitlinien-update.pdf> 8 Cosentino F et al.: Eur Heart J 2020; 4: 255-323 9 Inzucchi SE et al.: Diabetes Obes Metab 2020; 22: 631-639 10 Ferrannini G et al.: EASD Virtual Meeting 2020; #587-PO 11 Neuen BL et al.: Diabetes Obes Metab 2020; 1-9 <https://doi.org/10.1111/dom.14226> 12 Inzucchi SE et al.: J Endocr Soc 2020; 4(Suppl 1): MON-645-PO1



5 Jahre EMPA-REG OUTCOME: neue Evidenz für Empagliflozin

Präsentiert von Silvo Inzucchi, Yale School of Medicine, New Haven (USA),
Abhinav Sharma, McGill University Health Centre, Montreal (Canada) und
Pierpaolo Pellicori, University of Glasgow (UK)

Bei der virtuellen EASD-Jahrestagung wurden mehrere neue Post-hoc-Analysen zur EMPA-REG-OUTCOME-Studie präsentiert. Drei dieser Auswertungen sind hier exemplarisch zusammengefasst.

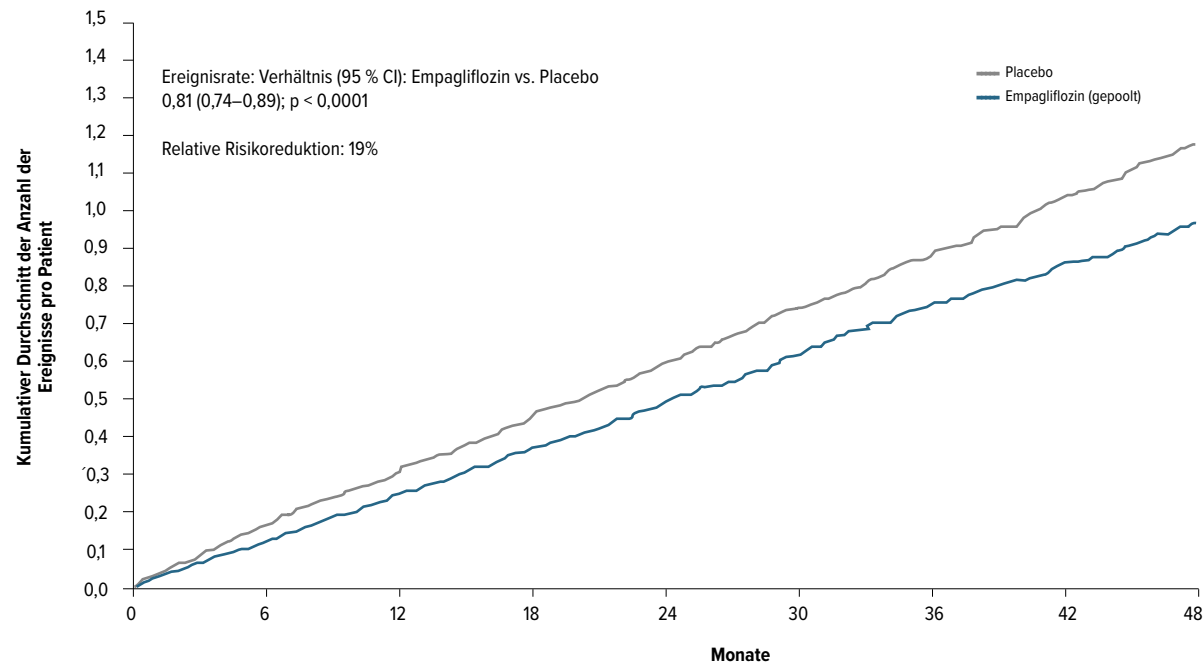
EMPA-REG OUTCOME hat nicht nur einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von Typ-2-Diabetes eingeleitet, sondern auch viele neue Fragen aufgeworfen und den Fokus der diabetologischen Forschung auf zuvor wenig bearbeitete Gebiete gelenkt – so etwa auf den kardialen Energiehaushalt oder die Interaktionen zwischen kardiovaskulären und renalen Diabeteskomplikationen.

Auch der Datensatz der Studie liefert, fünf Jahre nach der Publikation der Primärergebnisse, noch immer neue Erkenntnisse.

Spitalsaufnahmen und Mortalität unabhängig von Herzinsuffizienz signifikant reduziert

EMPA-REG OUTCOME ergab in einer Population von 7020 Personen mit Typ-2-Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Empagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Multimedikation nach modernem Standard behandelt wurden, eine signifikante Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (MACE; Definition siehe Seite 4) um 14%. Hospitalisierungen





Patienten in der Gruppe

Placebo	2333	2293	2255	2204	1971	1462	1241	802	174
Empagliflozin (gepoolt)	4687	4627	4553	4476	4043	2995	2540	1671	403

Abb. 1: Gesamtinzidenz von Spitalsaufnahmen und Todesfällen in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie (präsentiert von Silvio Inzucchi et al.: Abstr #565-P)²

im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz waren gegenüber Placebo um 35%, kardiovaskulär bedingte Todesfälle um 38% und die Gesamtmortalität um 32% reduziert.¹

Der Haupttreiber der in EMPA-REG OUTCOME gefundenen MACE-Reduktion war die deutlich erniedrigte kardiovaskuläre Mortalität unter Empagliflozin.¹ Eine aktuelle, von Silvio Inzucchi et al. beim EASD Annual Meeting 2020 präsentierte Post-hoc-Analyse² zeigt nun, dass in der Studie kardiale Probleme die häufigste Ursache für Hospitalisierungen waren, gefolgt von Infektionen bzw. Infestationen, Erkrankungen des Nerven-

systems, der Gefäße und des Gastrointestinaltrakts. Diese und weitere Aufnahme Diagnosen traten bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten durchgängig seltener auf als in der Kontrollgruppe; in Summe resultierte daraus unter Empagliflozin eine signifikant um 17% reduzierte Hospitalisierungsrate.²

Der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung jeder Ursache und Gesamtmortalität war im Vergleich zur Placebogruppe um 13% (bezogen auf das Erstereignis) bzw. 19% (alle Ereignisse) vermindert. Auf Basis der Daten errechneten die Studienautoren die „number needed to treat“: Demnach müs-



sen 5,4 Personen mit den Charakteristika der EMPA-REG-OUTCOME-Population drei Jahre lang mit Empagliflozin behandelt werden, um eine Hospitalisierung oder einen Todesfall zu hindern.²

Benefits der SGLT2-Hemmung mit Empagliflozin unabhängig vom Diabetes-Phänotyp

Abhinav Sharma präsentierte Ergebnisse einer Cluster-Analyse³, in der die EMPA-REG-OUTCOME-Studienpopulation in drei Untergruppen geteilt wurde:

Cluster 1 repräsentierte einen tendenziell jüngeren Phänotyp mit kürzerer Diabetesdauer, aber einem höheren Anteil an aktiven Rauchern und Personen mit Herzinfarkt-Anamnese.

Cluster 2 inkludierte überwiegend Patienten mit zerebraler bzw. peripherer Gefäßerkrankung zu Studienbeginn und hatte den höchsten Frauenanteil (>50% im Vergleich zu ca. 20% in den anderen Gruppen).

Cluster 3 war vor allem gekennzeichnet durch weiter fortgeschrittene koronare Herzkrankheit, niedrigen Hämatokrit und erhöhte Harnsäurekonzentrationen.

Zu den Ergebnissen: Kardiovaskulär bedingte Todesfälle sowie der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung traten in den Clustern 2 und 3 wegen der weiter fortgeschrittenen kardiovaskulären Erkrankung signifikant häufiger auf als in Cluster 1. Über alle drei Phänotypen hinweg zeigt sich jedoch eine sehr homogene Reduktion der untersuchten Endpunkte – für die Studienautoren ein Beleg dafür, dass Patienten mit unterschiedlichem kardiometabolischem Phänotyp gleichermaßen von der Empagliflozin-Therapie profitieren.

Einfluss von Schleifendiuretika auf die Ergebnisse in EMPA-REG OUTCOME

Als EMPA-REG OUTCOME gestartet wurde, waren die positiven Effekte der SGLT2-Hemmung auf Herzinsuffizienz-

endpunkte nicht absehbar. Bei Studieneintritt wurde bei rund 10% der Patienten von den Prüfarzten eine Herzinsuffizienz dokumentiert, weitere 11% standen zu diesem Zeitpunkt unter Therapie mit einem Schleifendiuretikum. Die Subgruppenauswertung von Pierpaolo Pellicori et al.⁴ weist die EMPA-REG-OUTCOME-Studienendpunkte getrennt für diese beiden Subpopulationen sowie für Patienten ohne Herzinsuffizienzdiagnose/Diuretikatherapie aus. Grundlage waren Cox-Regressionsanalysen unter Einrechnung von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), HbA_{1c}-Wert, Nierenfunktion (eGFR) sowie Background-Medikation.

Von den Patienten ohne Herzinsuffizienzdiagnose zu Studienbeginn waren jene, die mit einem Schleifendiuretikum behandelt wurden, im Durchschnitt älter, hatten eine längere Diabetesdauer, einen höheren BMI, eine niedrigere eGFR und außerdem häufiger eine Herzinfarkt-Anamnese als Patienten ohne entsprechende Therapie. Ihr Risiko für Herzinsuffizienz-assoziierte Ereignisse und kardiovaskulären Tod war höher als bei Studienteilnehmern ohne Herzinsuffizienz, die keine Schleifendiuretika einnahmen, aber niedriger als bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz.

Die durch Empagliflozin vermittelte Reduktion des kardiovaskulären Risikos war wiederum in allen Subgruppen vergleichbar – unabhängig davon, ob zu Studienbeginn eine diagnostizierte Herzinsuffizienz bzw. eine Verordnung eines Schleifendiuretikums vorlag oder nicht.

Hinweis: Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen.

1 Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28 **2** Inzucchi S et al.: Empagliflozin reduces the total burden of all-cause hospitalisations (ACH) and mortality in EMPA-REG OUTCOME. EASD Annual Meeting 2020; Abstr #565-P **3** Sharma A et al.: Patient phenotypes and SGLT-2 inhibition in type 2 diabetes: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. EASD Annual Meeting 2020; Abstr #566-P **4** Pellicori P et al.: Use of loop diuretics and outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. EASD Annual Meeting 2020; Abstr #933-P

EMPRISE bestätigt Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin im klinischen Alltag

Präsentiert von Elisabetta Patorno, Brigham & Women's Hospital, Boston (USA)

EMPRISE, eine große US-amerikanische Datenbankstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin unter Alltagsbedingungen, überblickt mittlerweile einen Therapiezeitraum von fünf Jahren. Seit Kurzem sind neue Ergebnisse im Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren verfügbar.

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 Trotz zunehmender Verwendung in der klinischen Praxis sind strukturiert erhobene Daten zu Effektivität und Sicherheit von Empagliflozin bei Patienten mit geringerem kardiovaskulärem Risiko in geringerem

Ausmaß verfügbar. In EMPRISE² wurden Antidiabetikaverschreibungen bei US-amerikanischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mit dem Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen und sicherheitsrelevanten Ereignissen korreliert.

Die EMPRISE-Studiengruppe präsentierte beim diesjährigen EASD-Kongress eine aktuelle Zwischenauswertung.³ In die Analysen gingen Arzneimittelverordnungen von 39169 statistisch abgeglichenen Personenpaaren ein, die in den Jahren 2014 bis

2017 auf Empagliflozin oder einen DPP-4-Inhibitor ersteingestellt wurden. Rund 55 % der inkludierten Patienten waren männlich, das mittlere Alter lag bei 60 Jahren, das mittlere HbA_{1c} bei 8,5 %. Bei 28 % war bei Studienbeginn eine kardiovaskuläre Erkrankung bekannt, bei 6 % eine chronische Herzinsuffizienz.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus EMPA-REG OUTCOME zeigen die Real-World-Daten für die Behandlung mit Empagliflozin eine signifikant niedrigere Inzidenz von Spitalsaufenthalten im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz – je nach Klassifizierung im Ausmaß von 39 bis 58 % im Vergleich zur Initiierung eines DPP-4-Hemmers. Ebenso waren die Gesamtmortalität sowie renale Akutereignisse, die eine Dialysebehandlung erforderlich machten, signifikant reduziert. Unter den unerwünschten Ereignissen zeigten die Daten eine erhöhte Rate an diabeti-

schen Ketoazidosen (52 vs. 31 Fälle pro 1000 Patienten und Jahr) (Tab. 1).

Fazit der Studiengruppe: Im klinischen Routineeinsatz zeigt Empagliflozin kardiovaskuläre Benefits in einem ähnlichen Ausmaß wie in kontrollierten klinischen Studien (EMPA-REG OUTCOME; vergleiche Seiten 4 und 6). Amputationen der unteren Extremitäten oder Knochenfrakturen waren nicht häufiger als unter DPP-4-Hemmer-Therapie. Die Inzidenz von behandlungspflichtigen Ketoazidosen lag in EMPRISE im Rahmen der dokumentierten Erfahrungen.

1 Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28

2 Patorno E et al.: The EMPagliflozin compaRative effectiveness and SaFeTy (EMPRISE) study programme: design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. Endocrinol Diab Metab 2020; 3: e00103 **3** Patorno E et al.: Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SaFeTy (EMPRISE) study. EASD Annual Meeting 2020; Abstr #289-OR

	Empagliflozin (n=39 169)	DPP-4-Inhibitoren (n=39 169)	
Gepoolte Outcomes	Ereignisse, n (IR/1000 PJ)^c	Ereignisse, n (IR/1000 PJ)^c	HR (95 % CI)
HHF spezifisch ^a	56 (2,9)	131 (7,4)	0,42 (0,31–0,58)
HHF allgemein ^a	272 (14,2)	447 (25,5)	0,59 (0,51–0,69)
Myokardinfarkt oder Schlaganfall	192 (10,0)	209 (11,9)	0,89 (0,73–1,09)
Myokardinfarkt	128 (6,7)	133 (7,5)	0,93 (0,73–1,19)
Ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall	83 (4,3)	95 (5,4)	0,84 (0,63–1,14)
Gesamt mortalität ^d	42 (8,3)	83 (15,9)	0,52 (0,36–0,76)
Amputation	55 (2,9)	53 (3,0)	0,97 (0,67–1,42)
Knochenfrakturen	55 (2,9)	43 (2,4)	1,21 (0,81–1,81)
Hospitalisierung wegen Ketoazidose	52 (2,7)	31 (1,8)	1,56 (1,00–2,44)
Akutes dialysepflichtiges Nierenversagen	170 (8,9)	271 (15,5)	0,64 (0,53–0,77)

^a Herzinsuffizienz primäre Entlassungsdiagnose; ^b Herzinsuffizienz primäre oder nachgereichte Entlassungsdiagnose;

^c IR/1000 PJ = Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre; ^d Daten aus der Medicare Datenbank

Tab. 1: Signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse nach Initiierung von Empagliflozin versus DPP-4-Inhibitoren in US-amerikanischen Real-World-Datenbanken 2014–2017 (präsentiert von Elisabetta Patorno, Abstr #289-OR)²



Linagliptin in CAROLINA: Was bedeuten weniger Hypoglykämien für Patienten mit Typ-2-Diabetes?

Präsentiert von Mark A. Espeland, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem (USA),
Bernard Zinman, Mount Sinai Hospital, University of Toronto (Canada) und
Nikolaus Marx, Uniklinik RWTH Aachen (Deutschland)

Die zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin durchgeführte CAROLINA-Studie ergab für den DPP-4-Inhibitor im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie eine deutlich geringere Hypoglykämiehäufigkeit. Beim EASD Virtual Meeting 2020 wurden dazu neue Daten präsentiert.

Die im vergangenen Jahr publizierte CAROLINA-Studie¹ ist die bisher einzige kardiovaskuläre Outcome-Studie, in der ein orales Antidiabetikum nicht gegen Placebo, sondern gegen eine aktive Vergleichssubstanz – den Sulfonylharnstoff Glimepirid – getestet wurde. In die Studie wurden 6033 Personen mit Typ-2-Diabetes (Durchschnittsalter 64 Jahre; Diabetesdauer 6,3 Jahre; HbA_{1c} 7,2%) eingeschlossen. Bei 42% der Patienten lag zu Studienbeginn eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor. Linagliptin bzw. Glimepirid wurden zusätzlich zur kardiovaskulären Basismedikation und anderen Antidiabetika verabreicht.

Im Beobachtungszeitraum von median 6,3 Jahren traten schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; kardiovaskulärer Tod, 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. Linagliptin zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe einen moderaten Gewichtsvorteil (Differenz zur Kontrollgruppe: 1,54 kg). Den entscheidenden Unterschied machte jedoch die deutlich geringere Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse (gesamt: -77%, schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe: -85%; Hospita-

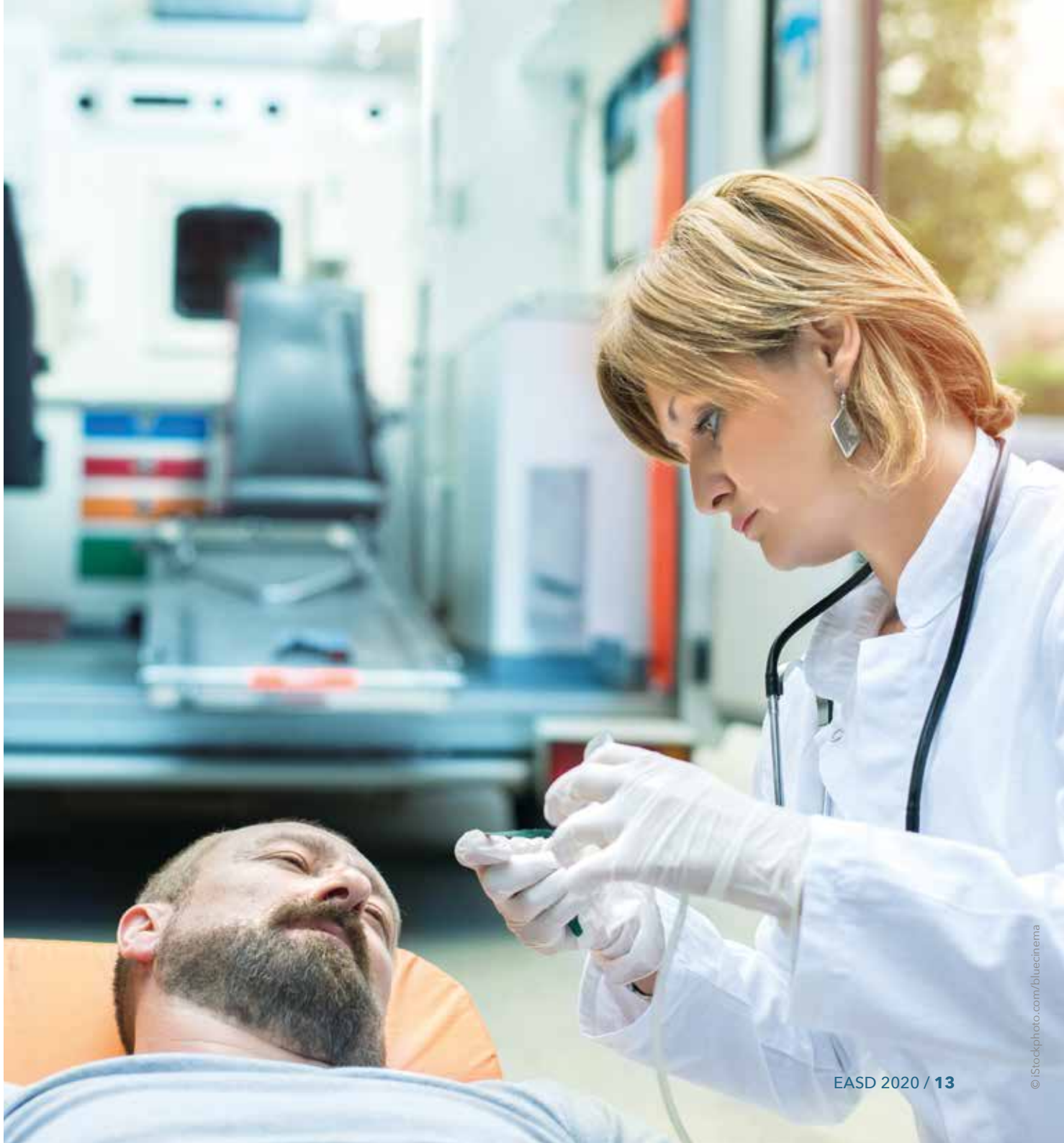
lisierungen aufgrund von Hypoglykämien: -93 %) bei Patienten, die mit Linagliptin behandelt wurden. Weitere unerwünschte Effekte, inklusive Pankreatitiden, waren unter Linagliptin nicht häufiger als in der Vergleichsgruppe.

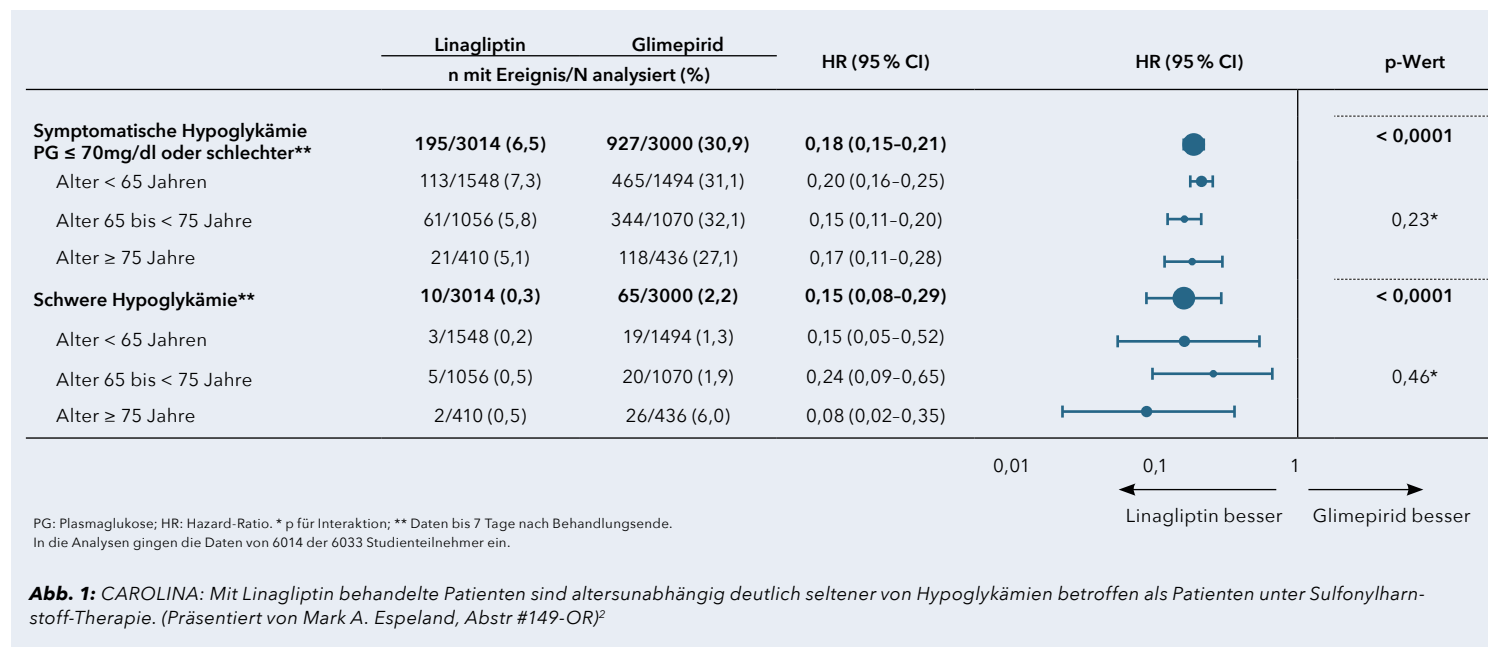
Von Linagliptin profitieren alle Altersgruppen

In die CAROLINA-Studie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter zwischen 40 und 85 Jahren eingeschlossen. Für die von Mark A. Espeland vorgestellte Nachauswertung der Studiendaten² wurden drei Altersgruppen gebildet: <65 Jahre (n = 3058; 51 %), 65 bis <75 Jahre (2109; 35 %) und ≥ 75 Jahre (846; 14%). Dabei waren sowohl schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (insgesamt und die einzelnen MACE-Komponenten) und die Gesamtmortalität als auch Hypoglykämien (Abb. 1) zwischen den Altersgruppen sehr homogen verteilt. Insbesondere ergab die Analyse der Hypoglykämien, die bei älteren und betagten Patienten besonders schwerwiegende Folgen haben können, keinen Hinweis darauf, dass Personen über 75 Jahre diesbezüglich von Linagliptin weniger stark profitieren als jüngere.

Hypoglykämievorteil über das Erstereignis hinaus

Weitere Einblicke in die Inzidenz von Hypoglykämien in CAROLINA gaben Bernard Zinman et al. in einer Posterpräsentation, für die hypoglykämische Erst- und Folgeereignisse getrennt ausgewertet wurden.³ Für alle untersuchten Kategorien – alle ärztlicherseits als Hypoglykämie klassifizierte Ereignisse; symptomatische (Blutzucker ≤ 70 mg/dl oder ≤ 54 mg/dl) oder schwere Hypoglykämien; schwere, Fremdhilfe erfordernde Hy-





poglykämien; Spitalsaufnahme infolge einer Hypoglykämie – war die Inzidenz unter Linagliptin erheblich niedriger als unter Glimepirid (relatives Risiko: 0,06-0,23), wobei Folgeereignisse in allen Kategorien zumindest so stark reduziert waren wie Erstereignisse.

Sicherheit für vulnerable Patientengruppen

Neben den unmittelbaren negativen Auswirkungen (Verletzungsgefahr, Beeinträchtigung der Therapieadhärenz, Erschweren der Zielerreichung) sind schwere Hypoglykämien auch prognostisch relevant. Aus der CARMELINA-Studie – wie CAROLINA eine kardiovaskuläre Outcome-Studie, in der Linagliptin mit

Placebo, jeweils als „add-on“ zu einer antidiabetischen Standardtherapie, verglichen wurde – wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und nachfolgenden MACE (Hazard-Ratio, HR: 1,43) und Todesfällen (HR: 1,31) berichtet.⁴ Die Post-hoc-Auswertung der CAROLINA-Daten ergab keine Häufung kardiovaskulärer Komplikationen im Anschluss an ein schweres hypoglykämisches Ereignis, allerdings ein erhöhtes Risiko für nicht kardiovaskulär bedingte Todesfälle (HR: 2,16) und die Gesamt-mortalität (HR: 1,49).⁵ Damit unterstreichen beide Outcome-Studien die Wichtigkeit von Maßnahmen zur Minimierung des Hypoglykämierisikos, vor allem bei vulnerablen Patientengruppen.

- 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; 322: 1155-1166
- 2** Espeland MA et al.: Cardiovascular (CV) and hypoglycaemia outcomes across age groups in people with type 2 diabetes in the CAROLINA trial. EASD Annual Meeting 2020; Abstr #149-OP
- 3** Zinman B et al.: Incident and recurrent hypoglycaemia with linagliptin and glimepiride in the CAROLINA trial. EASD Annual Meeting 2020; Abstr #732-P
- 4** 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
- 5** Marx N et al.: Interrelationship between hypoglycaemia and cardiovascular and mortality outcomes in the CAROLINA trial. EASD Annual Meeting 2020; Abstr #591-P

EASD 2021

**57th ANNUAL MEETING
OF THE EUROPEAN ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF DIABETES**

27. September bis 1. Oktober 2021
Online Event

Typ-2-Diabetes

DIE KRAFT MEHR ZU ERREICHEN

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

38%
**RRR FÜR
CV TOD**^{*1,2}

* Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, vorangegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall.
RRR: relative Risikoreduktion

1) Jardiance® Fachinformation, 2) Synjardy® Fachinformation

AT/JARD/0420/PC-AT-101301