

# SGLT-2 Hemmung in der Diabetes-Therapie



*Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann*

*Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin*

*Innovationspark Springorum  
Facharztpraxis und Labor  
Springorumallee 2 - 44795 Bochum  
**[www.endo-bochum.de](http://www.endo-bochum.de)***

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

## B Death from Cardiovascular Causes



- reduzierte Hospitalisierungen aufgrund von **Herzinsuffizienz** um **35%**
- reduzierte die kardiovaskuläre **Mortalität** um **38%**
- verbesserte das Überleben durch eine Reduktion der **Gesamtmortalität** um **32%**

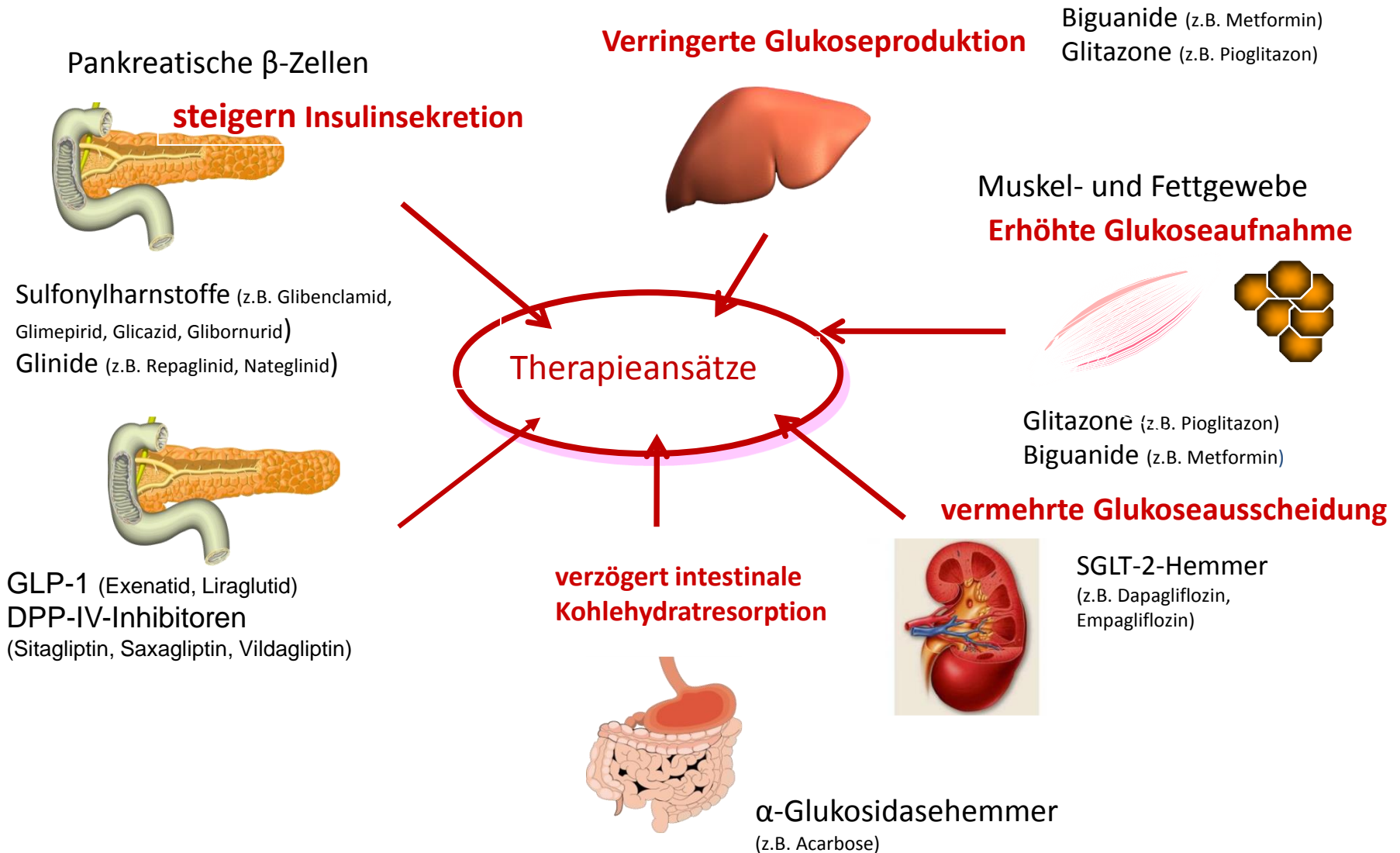
*(kein Effekt nicht-tödlicher HI / Schlaganfall)*

## CONCLUSIONS

Patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who received empagliflozin, as compared with placebo, had a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome and of death from any cause when the study drug was added to standard care.

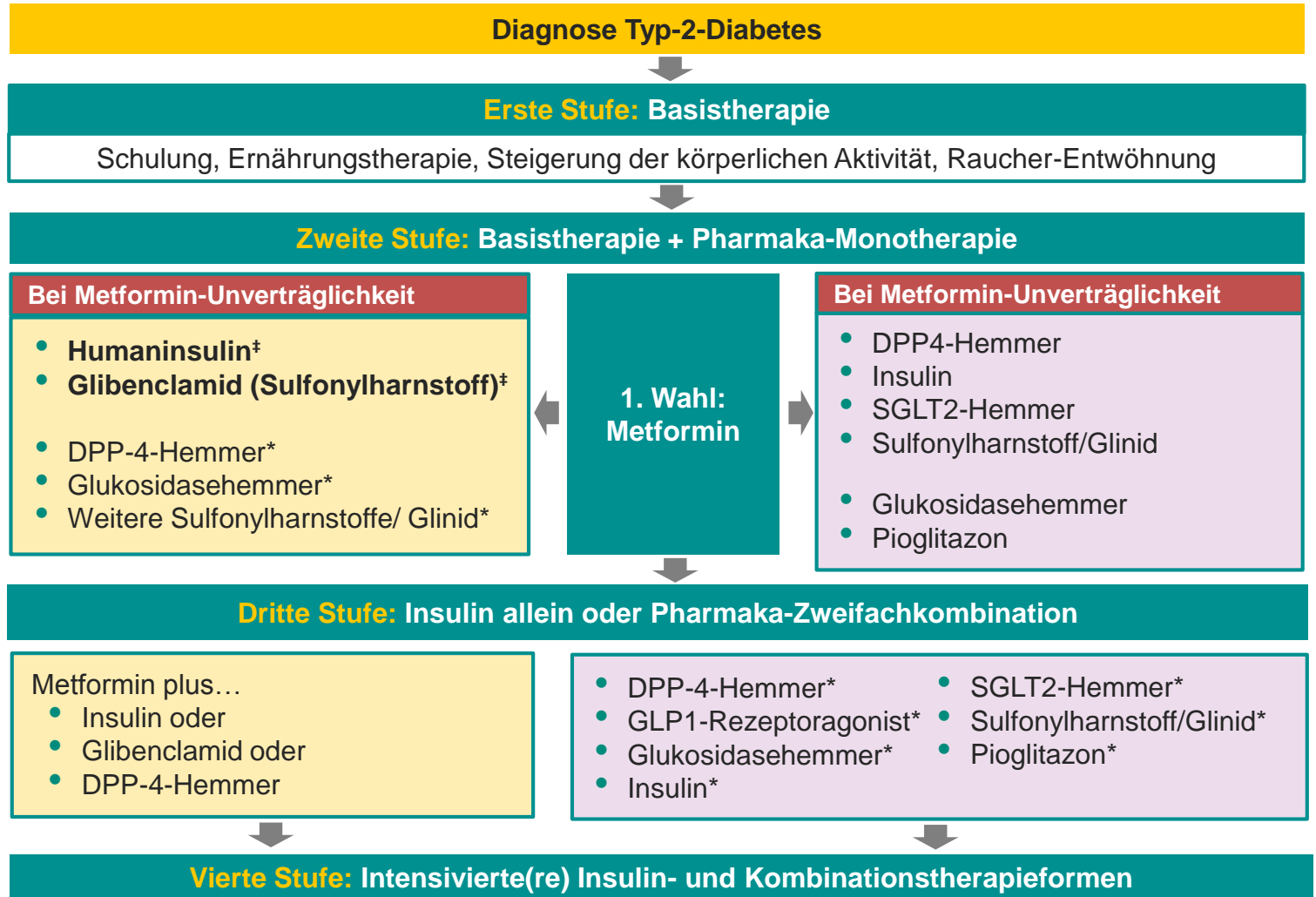
*N Engl J Med 373:2117-2128, Nov. 2015*

# Antidiabetika und ihre Wirkungsweise



# Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

HbA<sub>1c</sub>-Ziel  
6,5 - 7,5 %<sup>#</sup>



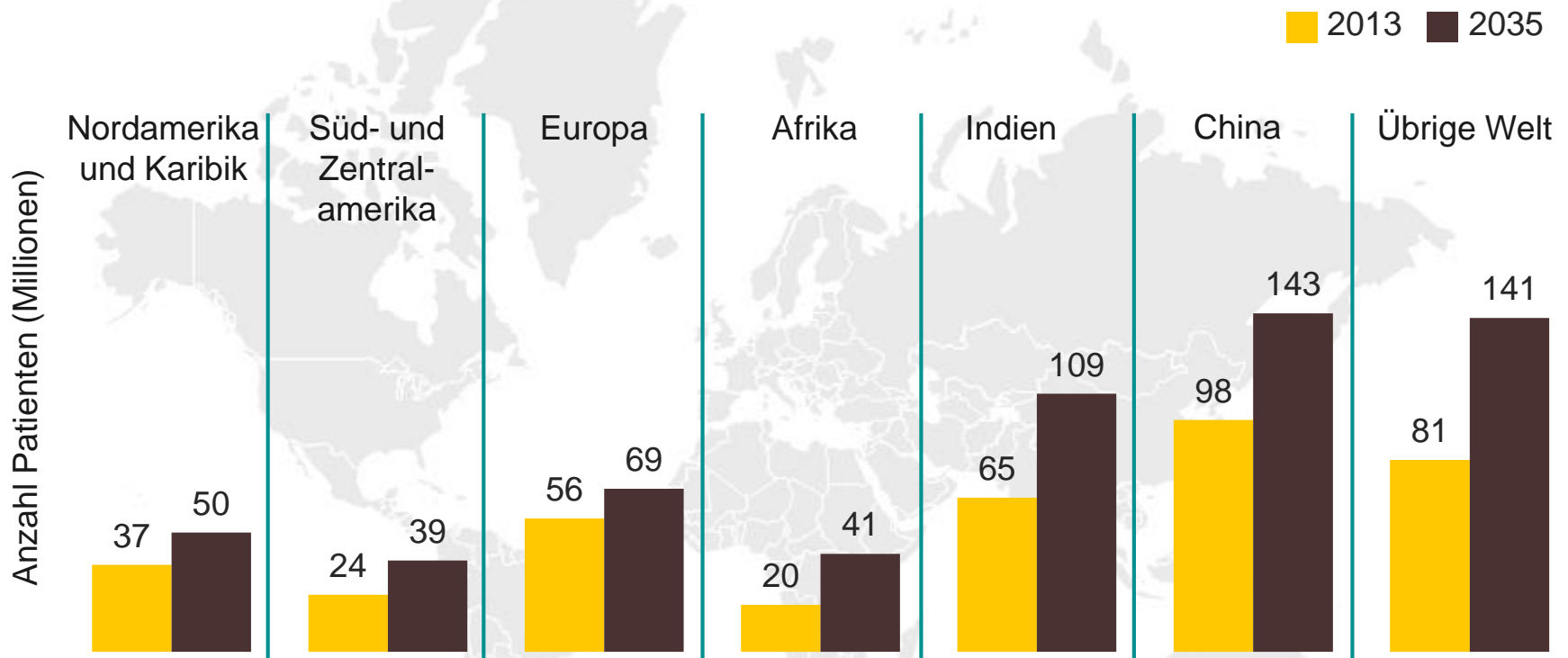
Therapie nach:

DEGAM/AkdÄ

DDG/DGIM

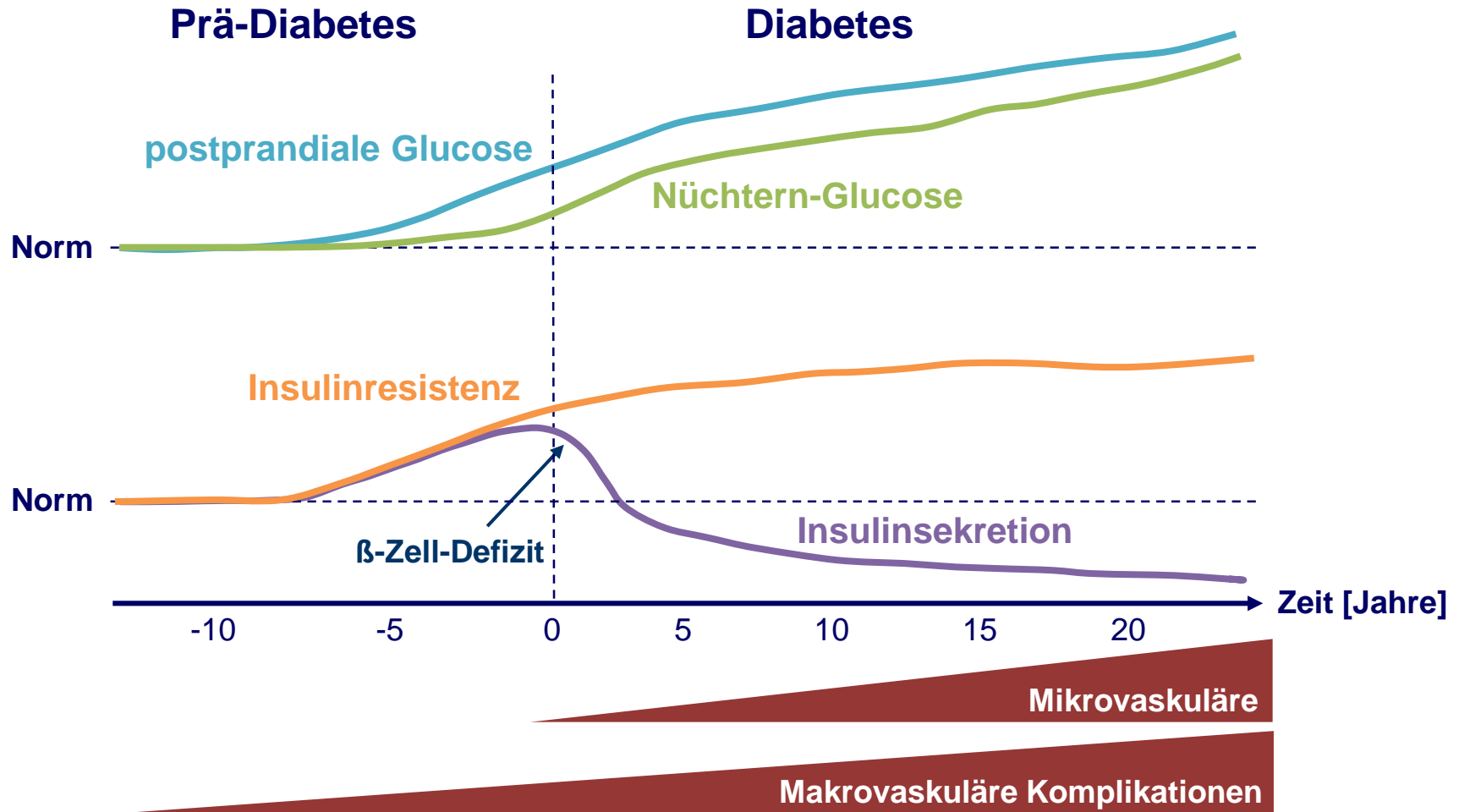
<sup>#</sup>Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA<sub>1c</sub>-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. <sup>‡</sup>Mit Nutznachweis in klinischen Endpunktstudien. \*Alphabetische Listung.  
Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).  
Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, Sept. 2013; [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_Therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie)

# Alle 10 Sekunden erkranken 3 Menschen an Diabetes



Die weltweite Zahl der Patienten mit Diabetes wird voraussichtlich von 382 Millionen im Jahr 2013 auf 592 Millionen bis 2035 steigen.

# Klinischer Verlauf des Typ-2-Diabetes: Chronische Progredienz führt zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen



hypertension



diabetes

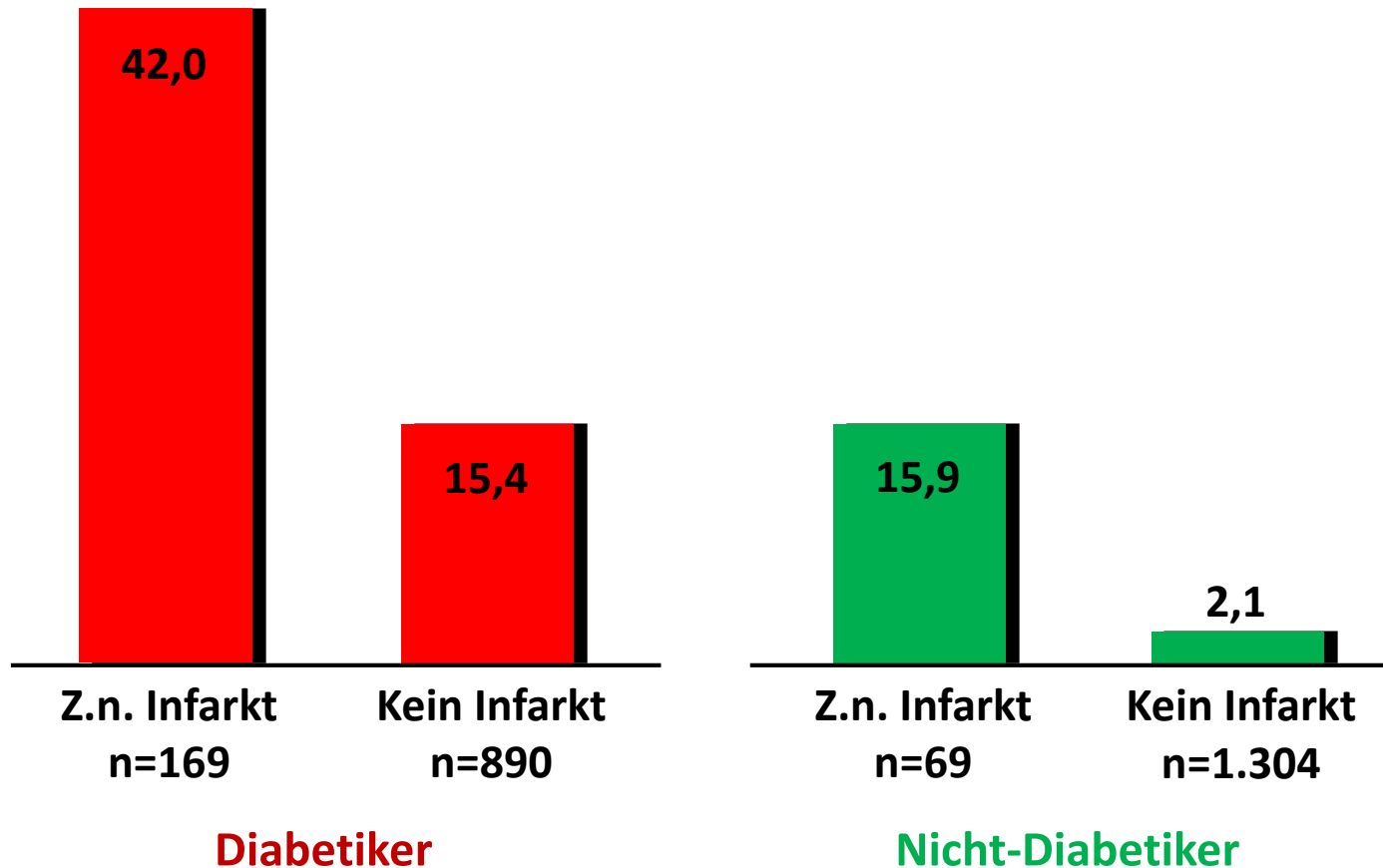
smoking



cholesterol

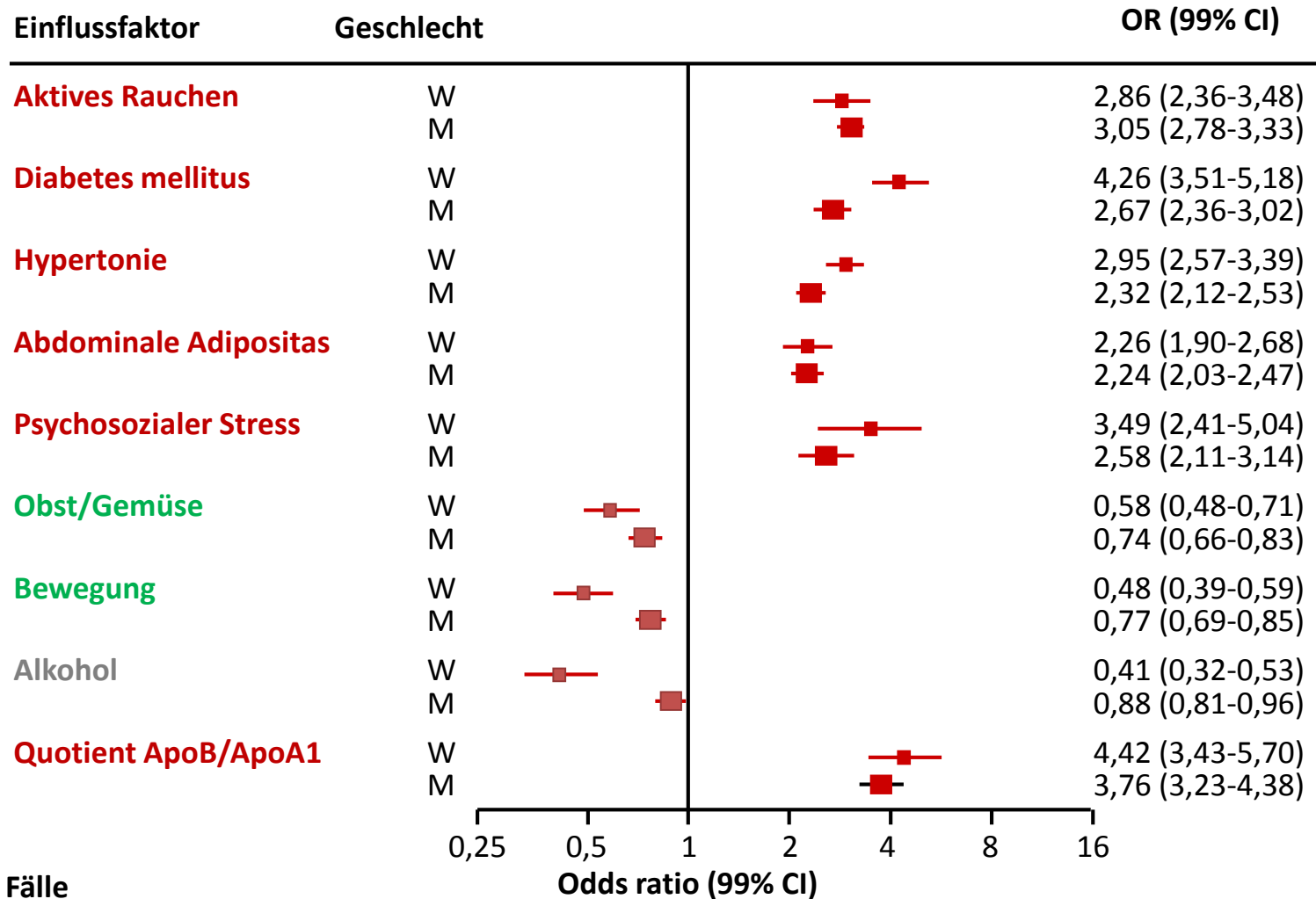
# Kardiovaskuläre Mortalität bei Typ 2-Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Inzidenz während 7-jähriger Beobachtung  
(Angaben in %)





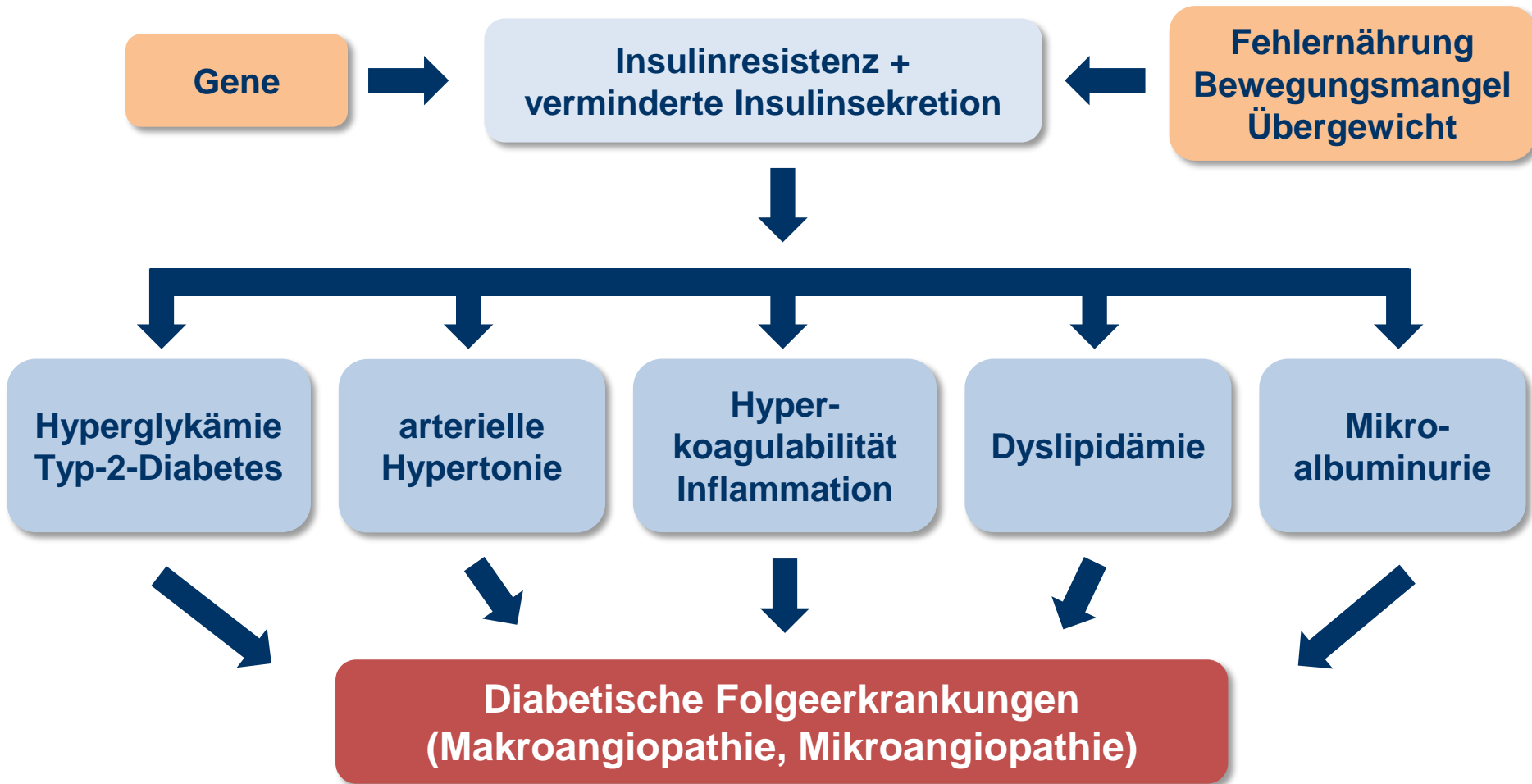
# Einflussgrößen für den Myokardinfarkt INTERHEART-Studie



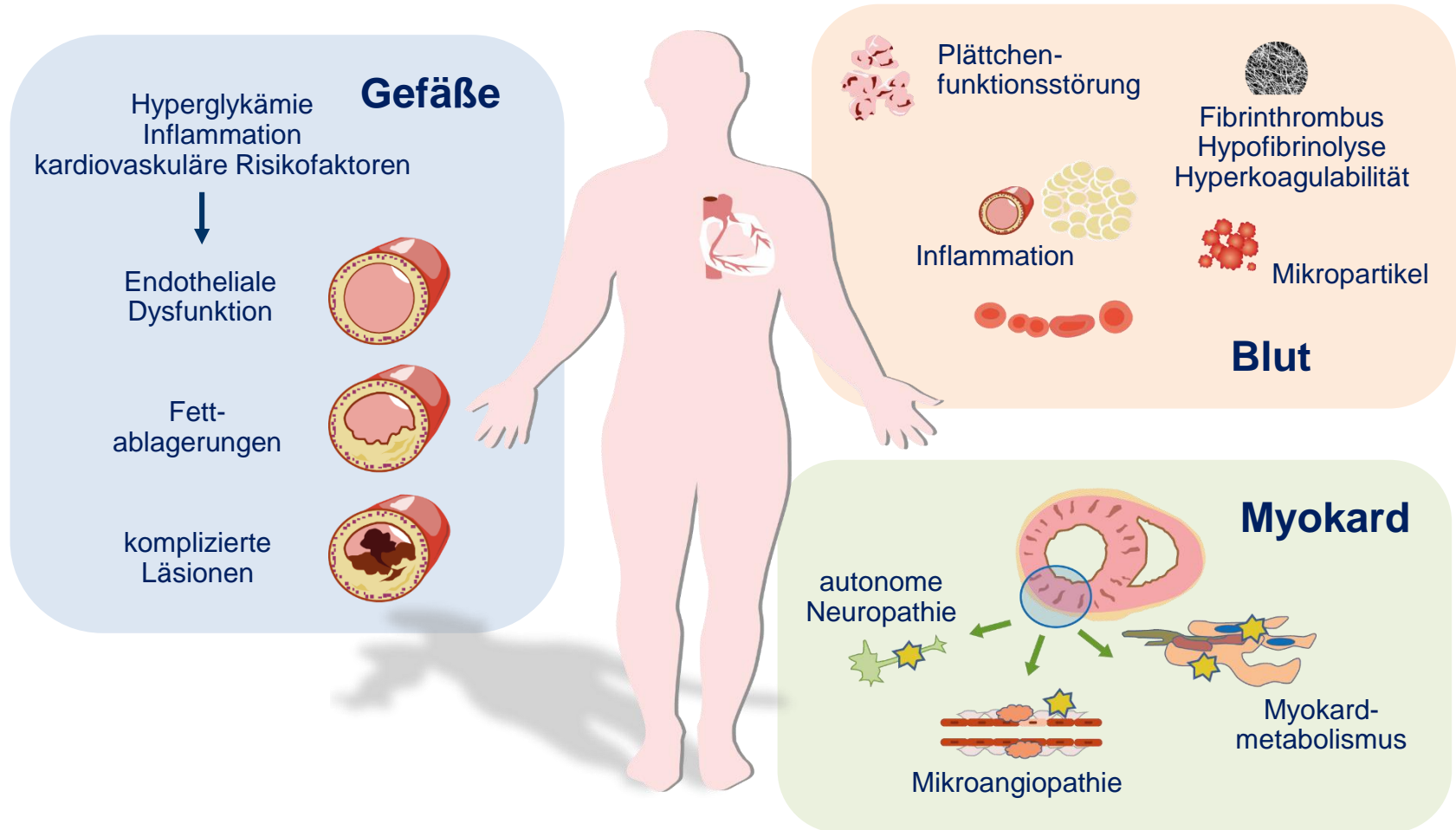
n=15.152 Fälle

n=14.820 Kontrollen

# Mikro- und makrovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetes



# Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetes – Mechanismen

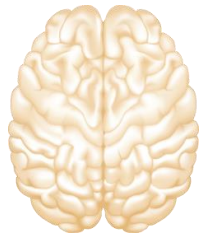


# Der Typ-2-Diabetiker: Ein vulnerabler, multimorbider Patient

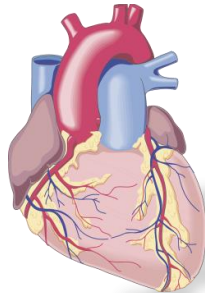


Risiko für  
**makrovaskuläre**  
Komplikationen

**zerebrovaskuläre**  
**Insuffizienz<sup>1</sup>**  
(Schlaganfall)



**Kardiovaskuläre**  
**Erkrankungen<sup>1</sup>**  
(KHK, pAVK)



Risiko für  
**mikrovaskuläre**  
Komplikationen



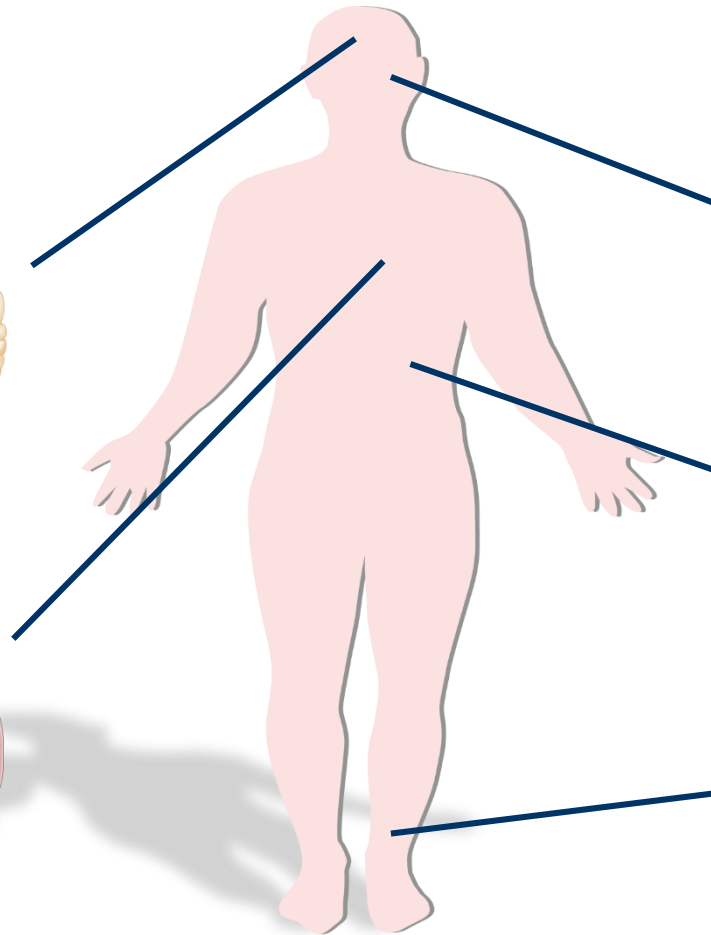
**Retinopathie<sup>2,3</sup>**  
(Erblindung)



**Nephropathie<sup>2</sup>**  
(Niereninsuffizienz)



**Neuropathie<sup>2,4</sup>**  
(diabetisches Fußsyndrom,  
Fußulzera und  
-amputationen)

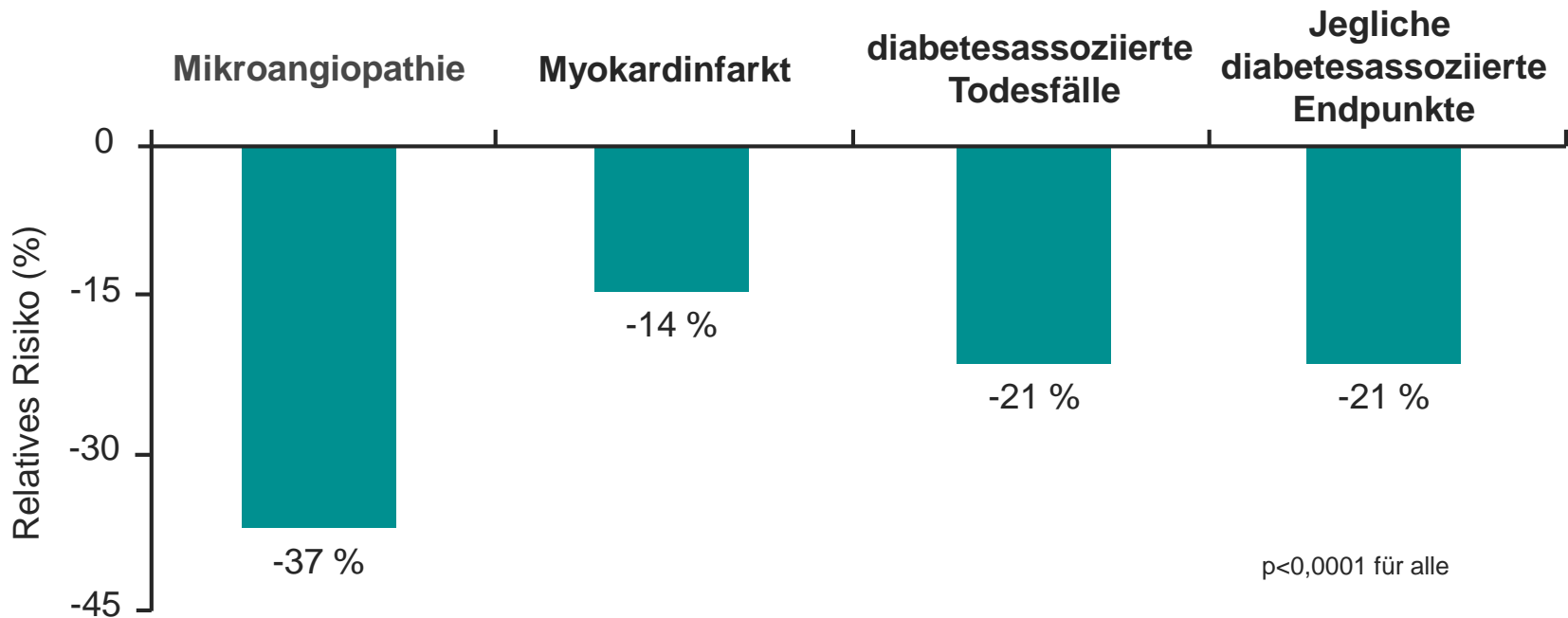


KHK = koronare Herzkrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Referenzen: 1. Haffner SM. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234. / 2. CDC. National Diabetes Fact Sheet, 2011. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates11.htm#12> 12 (accessed June 2011). / 3. Fong DS et al. *Diab Care* 2004; 27(suppl 1):84-87. / 4. NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, Langfassung, 28. November 2011, Vers. 1.2; [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de).

# Eine effektive Kontrolle des Typ-2-Diabetes mindert das Risiko für Komplikationen

Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um 1 % entspricht einer Reduktion des Risikos für...

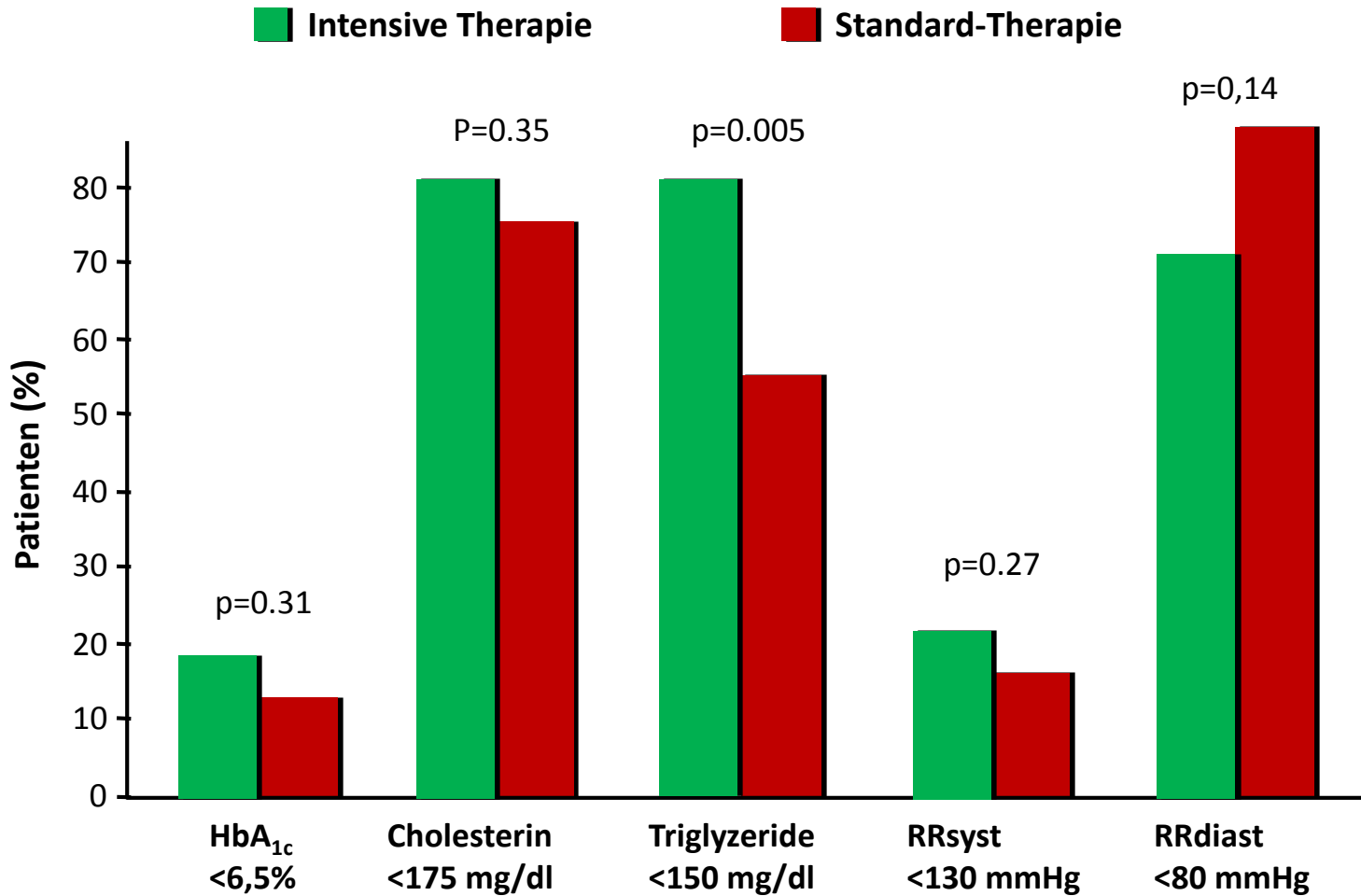


# Steno 2

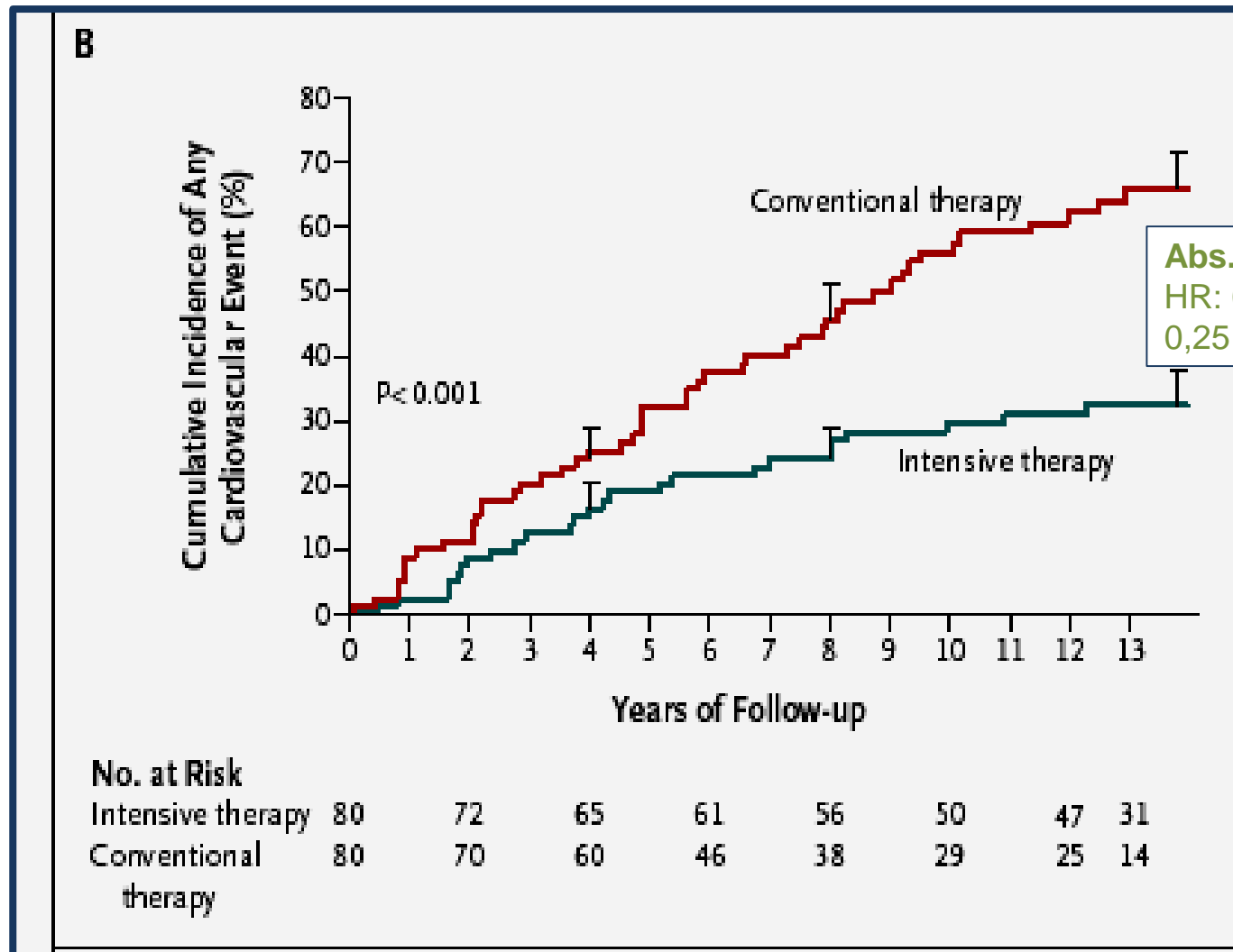
Zielorientierte intensivierete langfristige auf  
**mehrere Risikofaktoren** ausgerichtete  
Risikointervention bei **Typ 2-Diabetikern**

# STENO-2

Erreichen der Ziele für die intensive Therapie nach 7,8 Jahren – 160 Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie



# Steno 2

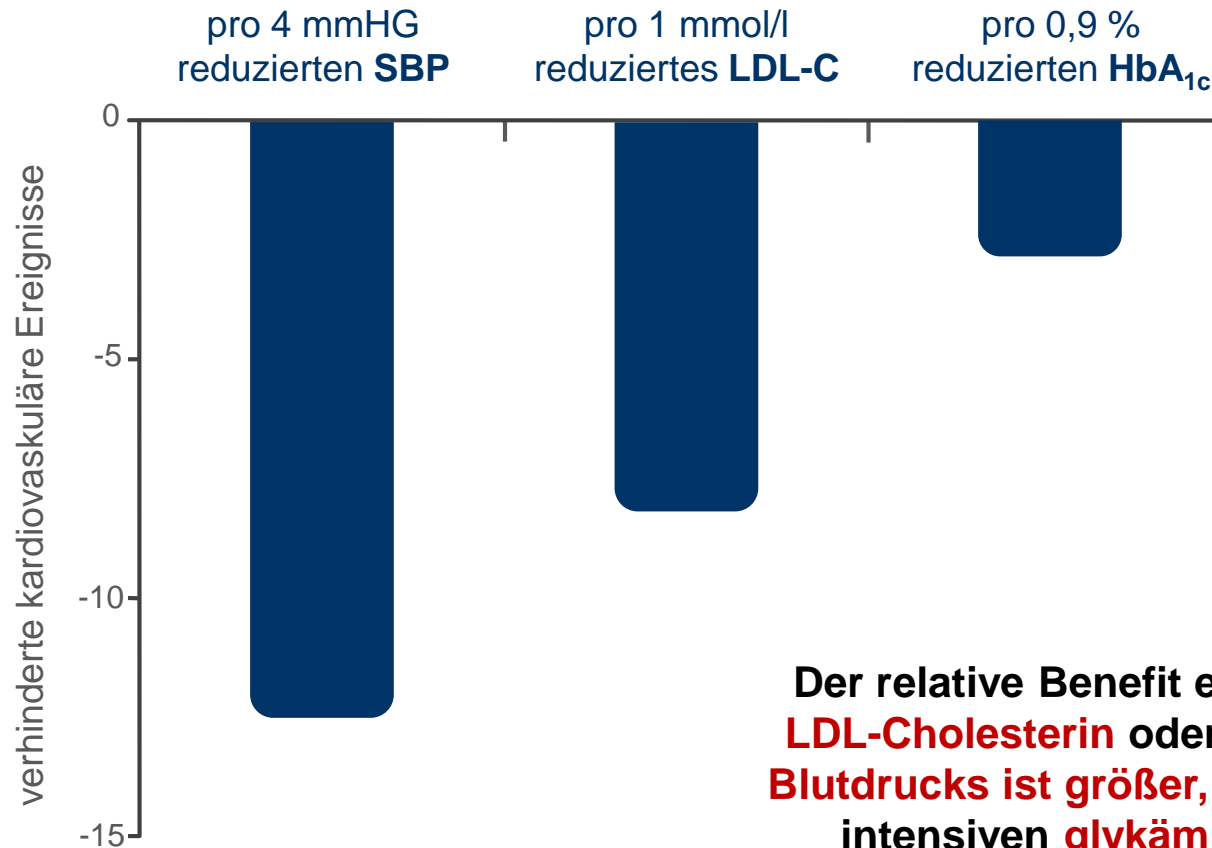


Gaede P, et al. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393.

Gaede P, et al. *N Engl J Med* 2008; 358:580–591.



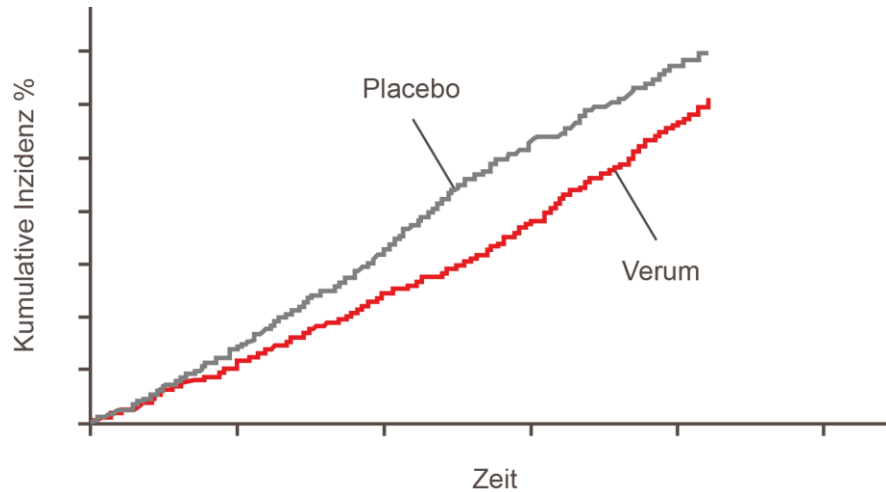
# Relative Anteile der Senkung von Blutdruck, LDL-C und HbA<sub>1c</sub> an der kardiovaskulären Risikoreduktion



Der relative Benefit einer **Reduktion von LDL-Cholesterin** oder einer **Senkung des Blutdrucks** ist **größer**, als der Benefit einer intensiven **glykämischen Kontrolle**.

# Fragestellungen kardiovaskulärer Endpunktstudien: Überlegenheit versus Sicherheit

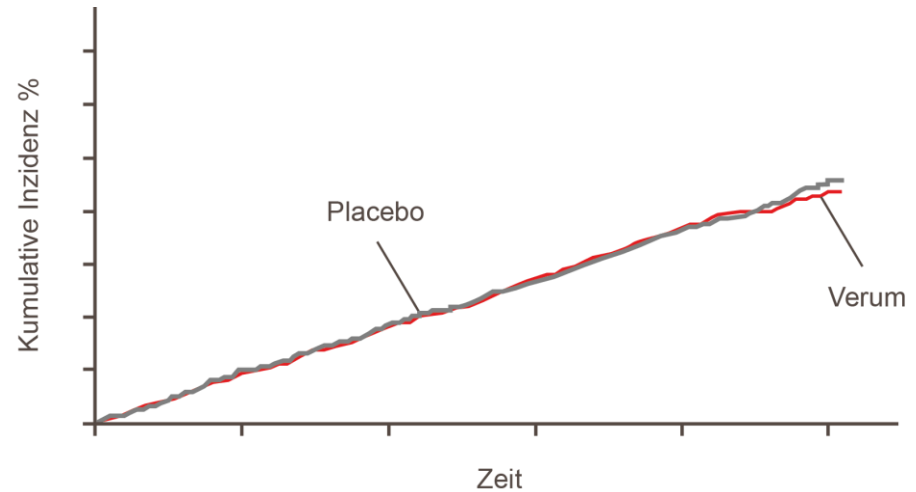
## Klinische Überlegenheit



Primäres Ziel:

**Reduktion** des kardiovaskulären Risikos  
(Kardiovaskulärer Benefit)

## Kardiovaskuläre Sicherheit



Primäres Ziel:

**Kein Anstieg** des kardiovaskulären Risikos  
(Nicht-Unterlegenheit)

# Ergebnisse von kardiovaskulären Überlegenheitsstudien bei Typ-2-Diabetes

Studie	Mikrovaskuläres Risiko		Makrovaskuläres Risiko		Mortalität	
	Originalstudie	Langzeit Follow-up	Originalstudie	Langzeit Follow-up	Originalstudie	Langzeit Follow-up
UKPDS <sup>1,2</sup>	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD <sup>3,4</sup>	↓		↔	↓	↑	↔
ADVANCE (ON) <sup>5,6</sup>	↓	↔	↔	↔	↔	↔
VADT <sup>7,8</sup>	↓ (Albuminurie)		↔		↔	
PROactive <sup>9</sup>	↓		↔ *		↔	
ORIGIN <sup>10</sup>			↔		↔	
ELIXA <sup>11</sup>			↔		↔	

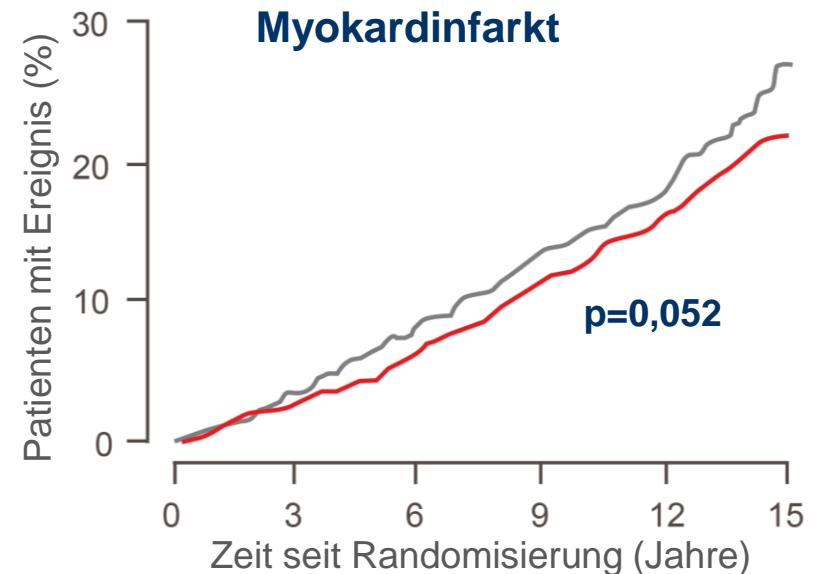
Originalstudie  
 Langzeit Follow-up

\*Angabe bezieht sich auf primären Endpunkt; Sekundärer Endpunkt (MACE3) wurde signifikant gesenkt.

# Überlegenheitsstudie **UKPDS**: Intensive Blutzuckerkontrolle und Inzidenz akuter Myokardinfarkte

kombinierter Endpunkt	
Diabetes-bedingter Endpunkt	RRR = 12 % p = 0,029
Mikrovaskuläre Erkrankung	RRR = 25 % p = 0,0099
Myokardinfarkt	RRR = 16 % p = 0,052
Gesamtmortalität	RRR = 6 % p = 0,44

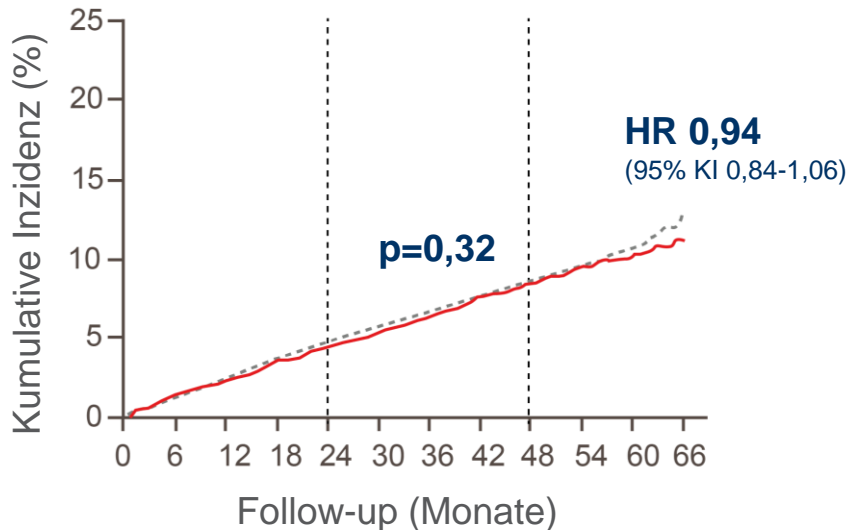
Eine intensive Blutzuckerkontrolle mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin **senkte** das Risiko für **mikrovaskuläre**, aber **nicht** für **makrovaskuläre** Komplikationen.



# Überlegenheitsstudie **ADVANCE**: Effekte einer intensiven Blutzuckersenkung auf vaskuläre Ereignisse

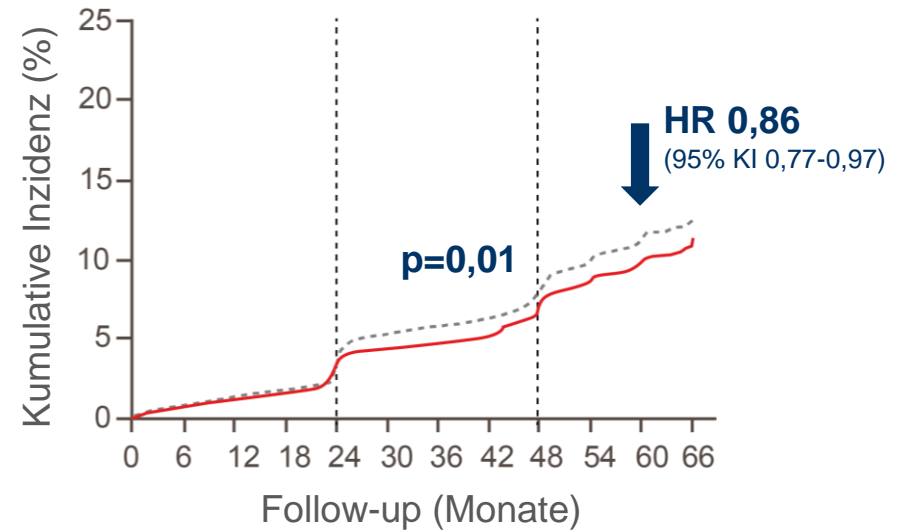
## Makrovaskuläre Ereignisse

(kardiovaskulärer Tod,  
Myokardinfarkt, Schlaganfall)



## Mikrovaskuläre Ereignisse

(Nephropathie, Retinopathie)

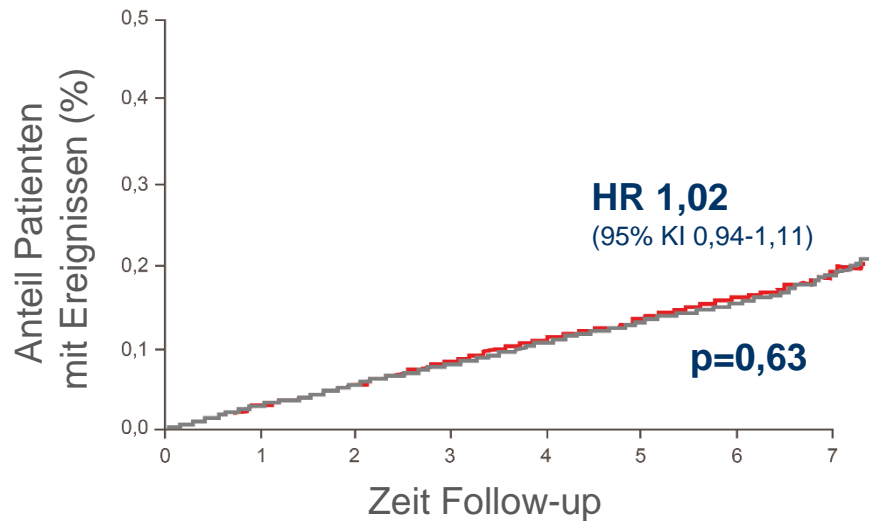


- ■ ■ Standardtherapie
- Intensive Therapie

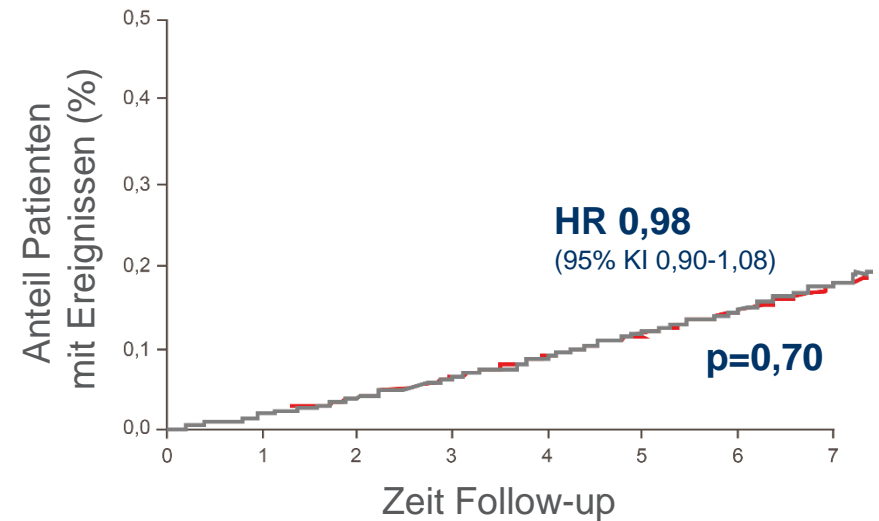
**Eine intensive Blutzuckerkontrolle senkte das Risiko für  
mikrovaskuläre, aber nicht für makrovaskuläre Ereignisse.**

# Überlegenheitsstudie **ORIGIN**: Effekte von Insulin glargin auf das kardiovaskuläre Risiko

## Primärer Endpunkt



## Gesamtmortalität

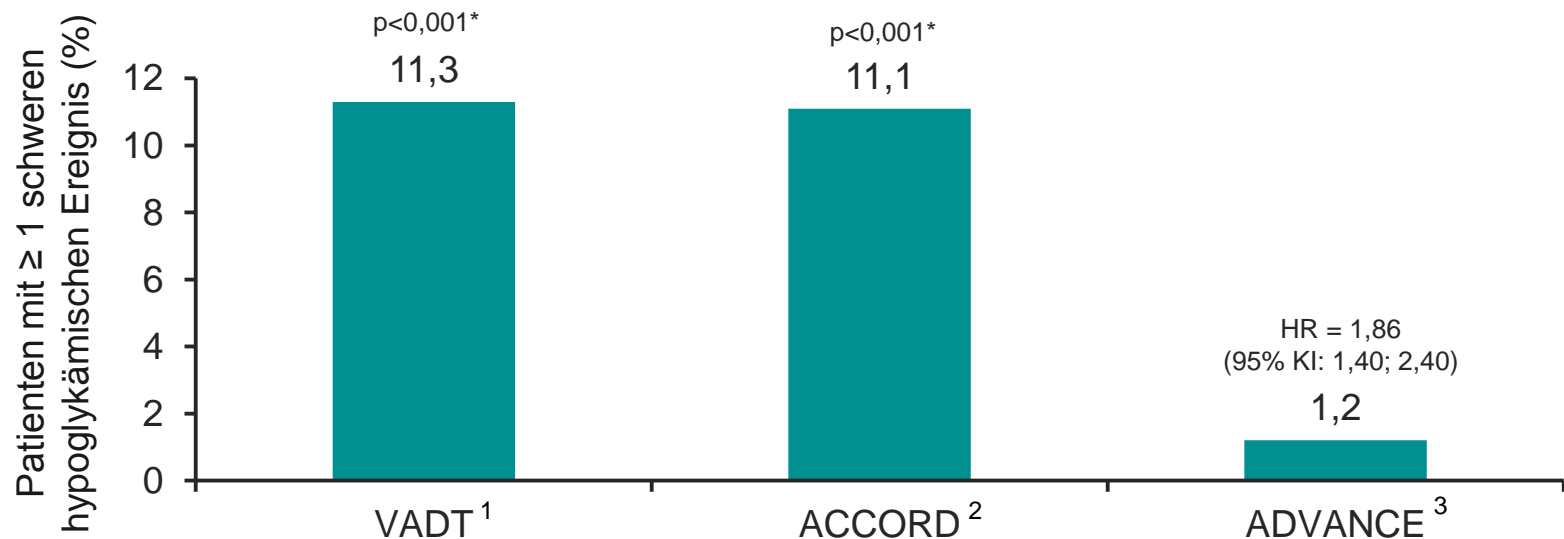


- Standardtherapie
- Insulin glargin

**Eine Behandlung mit Insulin glargin reduzierte nicht das kardiovaskuläre Risiko.**

# Niedrige HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte gehen bei den meisten Therapieoptionen mit einem hohen Risiko für schwere Hypoglykämien einher

Zunahme schwerer Hypoglykämien bei intensiver glykämischer Kontrolle vs. Standardkontrolle



Definition schwere Hypoglykämien

VADT <sup>1</sup>	Schwere Bewusstseinsveränderungen, inkl. Bewusstseinsverlust
ACCORD <sup>2</sup>	Bedarf der Unterstützung durch eine andere Person und Plasmaglukose <2,8 mmol/l bzw. <50 mg/dl oder Symptome, die unverzüglich nach Kohlenhydrataufnahme, i.v. Glucose oder Glucagon verschwanden
ADVANCE <sup>3</sup>	Bedarf der Unterstützung durch eine andere Person und Plasmaglukose <2,8 mmol/l bzw. <50 mg/dl

\*Vergleich intensive glykämische Kontrolle versus Standardkontrolle. HR = Hazard Ratio.

Referenzen: 1. Skyler JS et al. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:298-304. / 2. ACCORD study Group. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559. / 3. ADVANCE Study Group. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–2572.

# Klassische kardiovaskuläre Endpunktstudien bei Typ-2-Diabetes – Fazit

Patienten mit Typ-2-Diabetes und unzureichender Blutzuckerkontrolle können von einer **frühzeitigen Therapieintensivierung** hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen **profitieren**.<sup>1,2</sup>

Bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit langjährigem Typ-2-Diabetes konnte durch eine intensive Blutzuckereinstellung das **Risiko für makrovaskuläre Ereignisse** überwiegend **nicht** gesenkt werden.<sup>3,4,5</sup>

Eine intensive Blutzuckereinstellung hatte jedoch einen **positiven Effekt** auf das Risiko für **mikrovaskuläre Ereignisse** bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.<sup>3,5</sup>

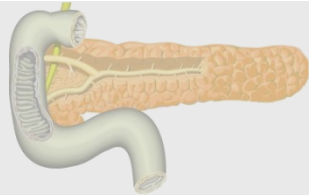


# Antidiabetika und ihre Wirkungsweise

Pankreatische  $\beta$ -Zellen

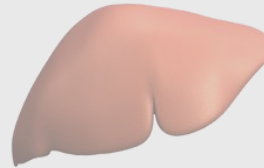


Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid, Glicazid, Glibornurid)  
Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid)



GLP-1 (Exenatid, Liraglutid)  
DPP-IV-Inhibitoren  
(Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin)

**Verringerte Glukoseproduktion**



Biguanide (z.B. Metformin)  
Glitazone (z.B. Pioglitazon)

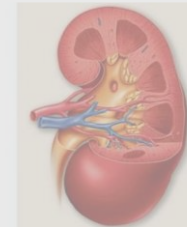
Muskel- und Fettgewebe  
**Erhöhte Glukoseaufnahme**



Glitazone (z.B. Pioglitazon)  
Biguanide (z.B. Metformin)

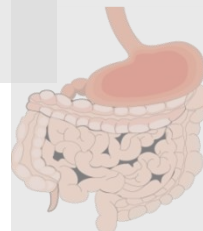
**Therapieansätze**

**vermehrte Glukoseausscheidung**



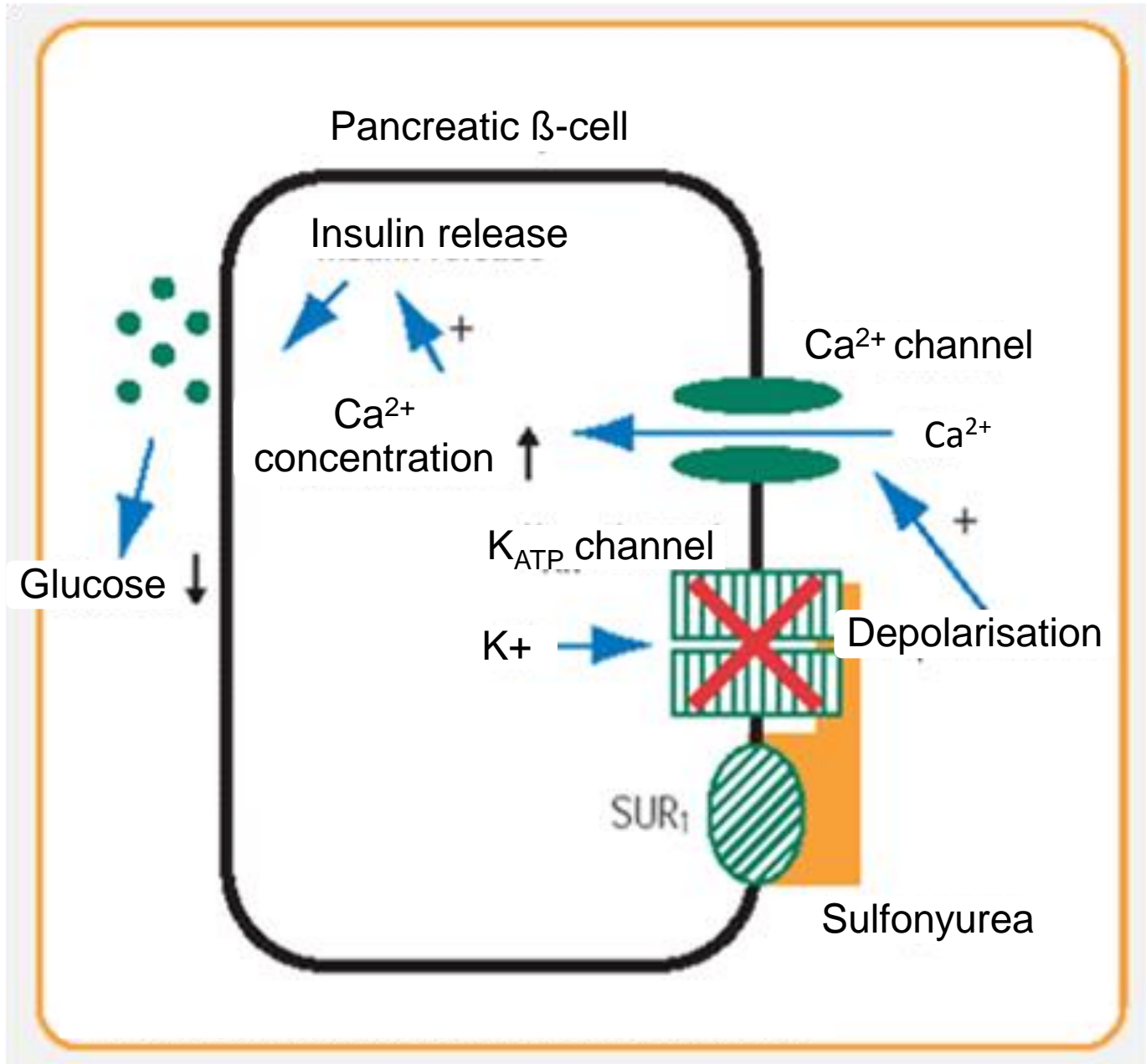
SGLT-2-Hemmer  
(z.B. Dapagliflozin, Empagliflozin)

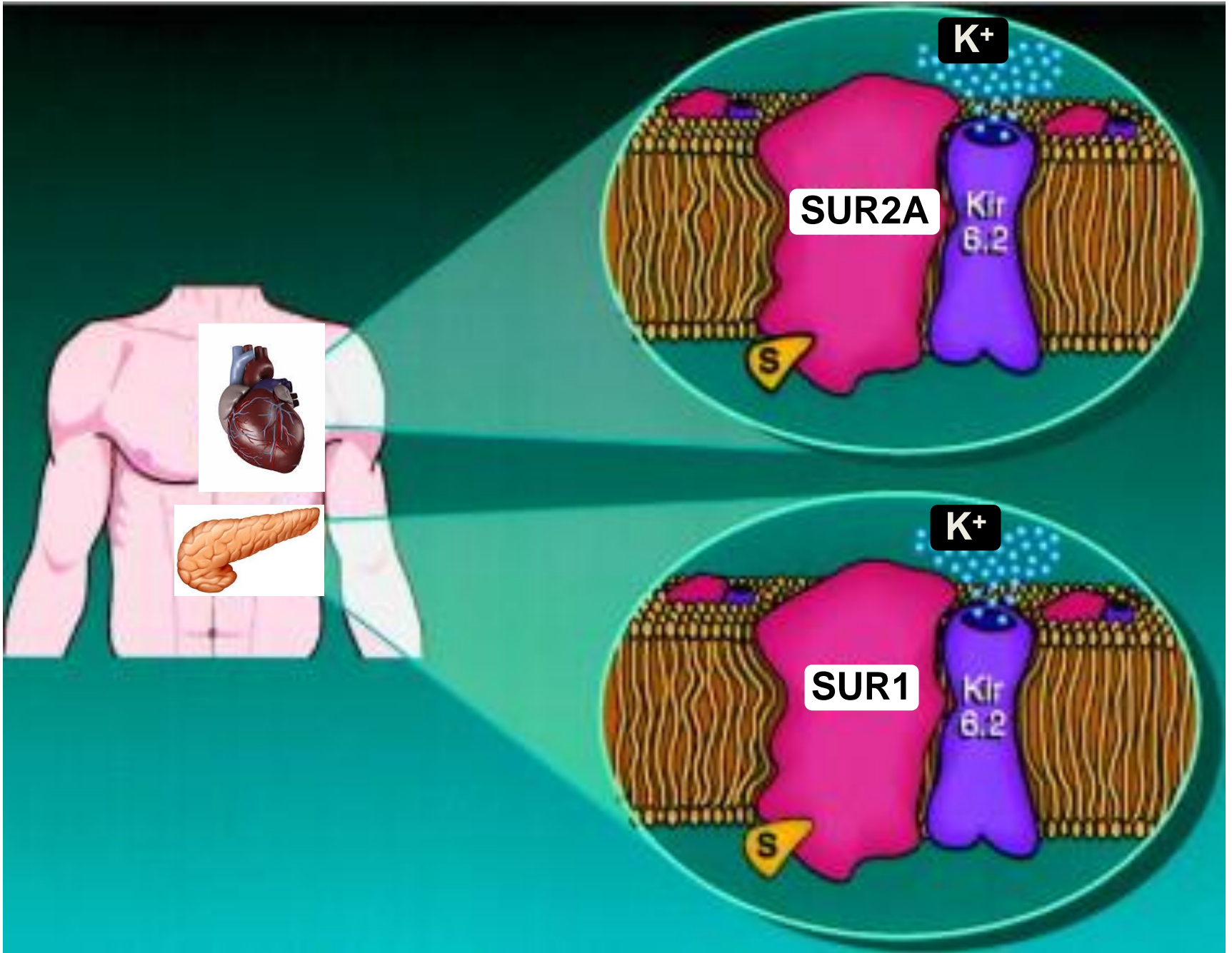
**verzögert intestinale Kohlehydratresorption**



$\alpha$ -Glukosidasehemmer  
(z.B. Acarbose)

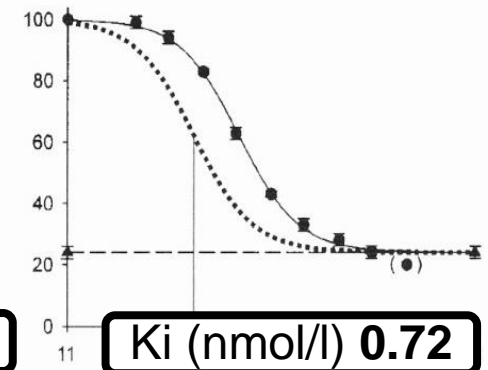
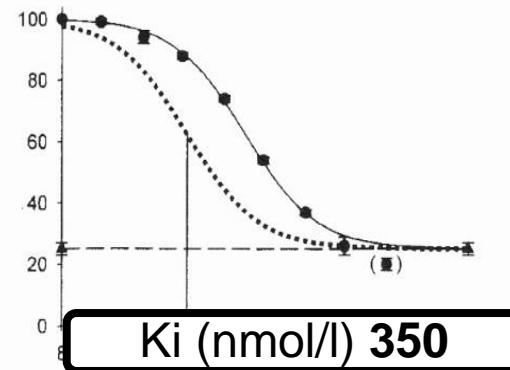
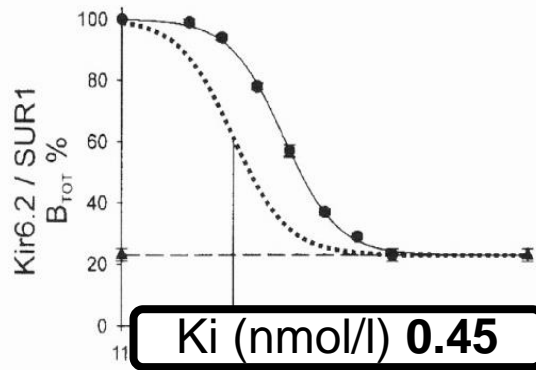
# Sulfonylharnstoffe



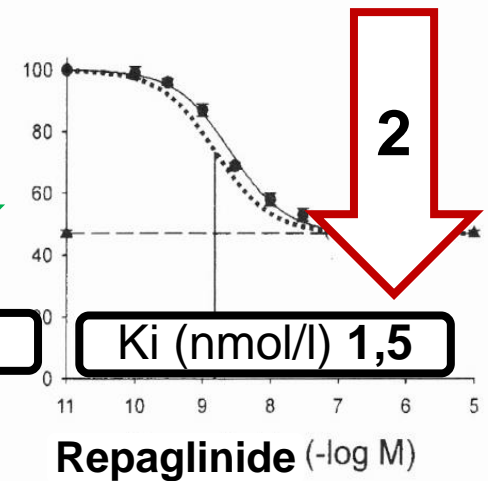
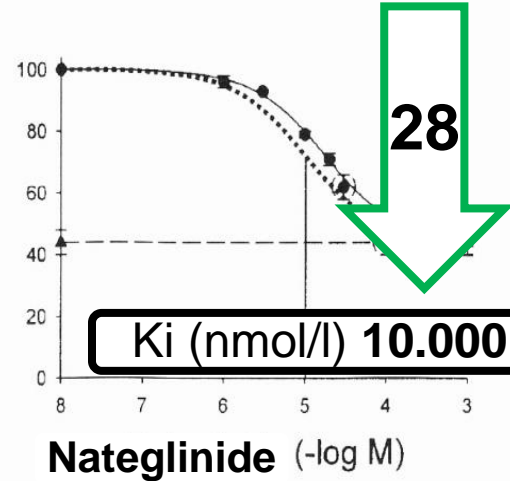
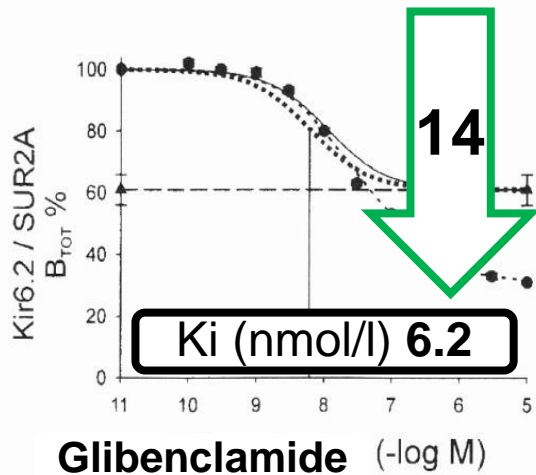


# Selektivität der Bindungen am SU-Rezeptor

**β-cell**



**Heart**



# Sulfonylharnstoffe – Effekte auf das Herz

ventrikuläre  
Arrhythmien

ST-Hebungen

ischämische  
Präkonditionierung

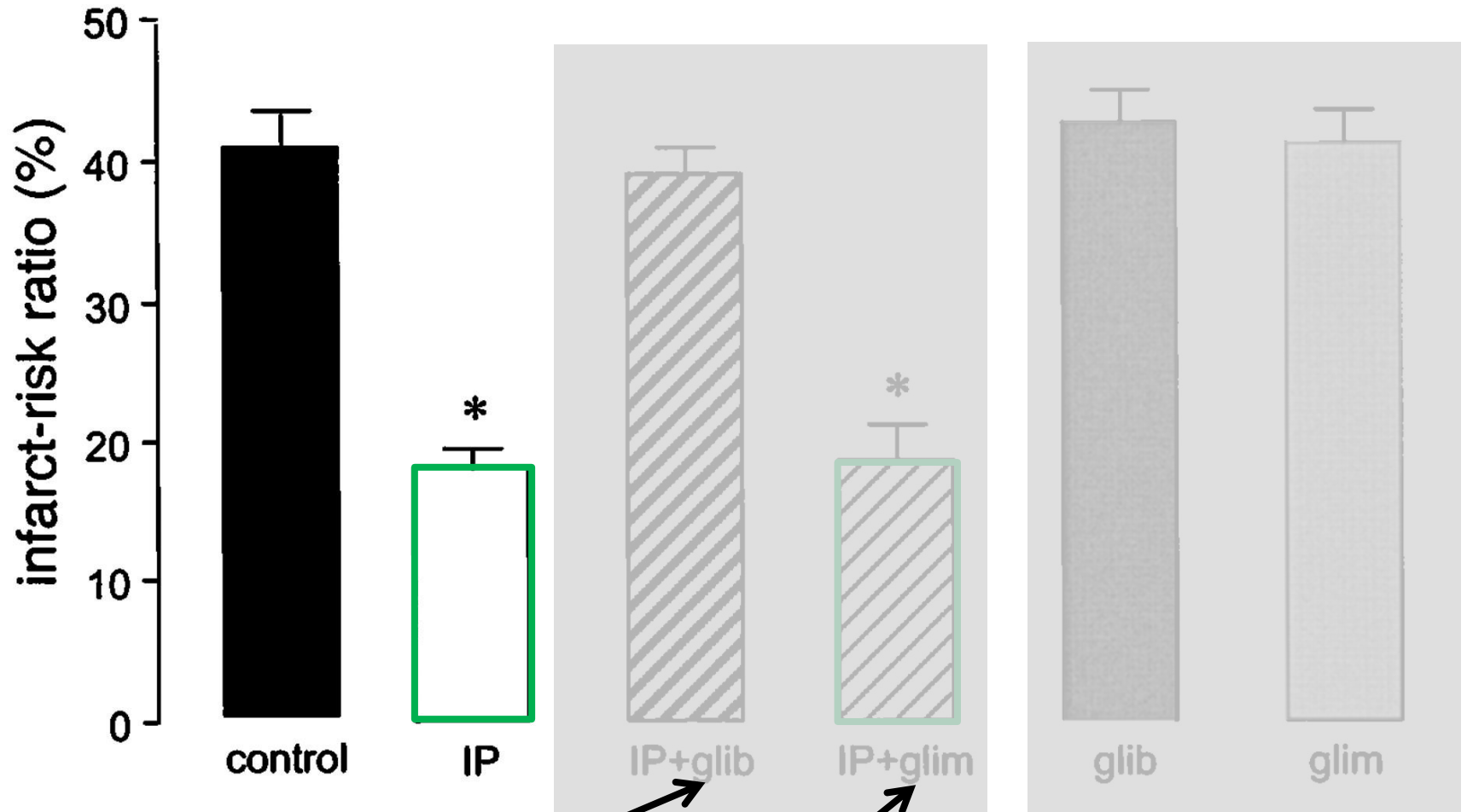
Schutzmechanismus des Herzens  
nach Ischämie

glimepiride

Glibenclamid  
glyburide  
glipizide  
gliclazide

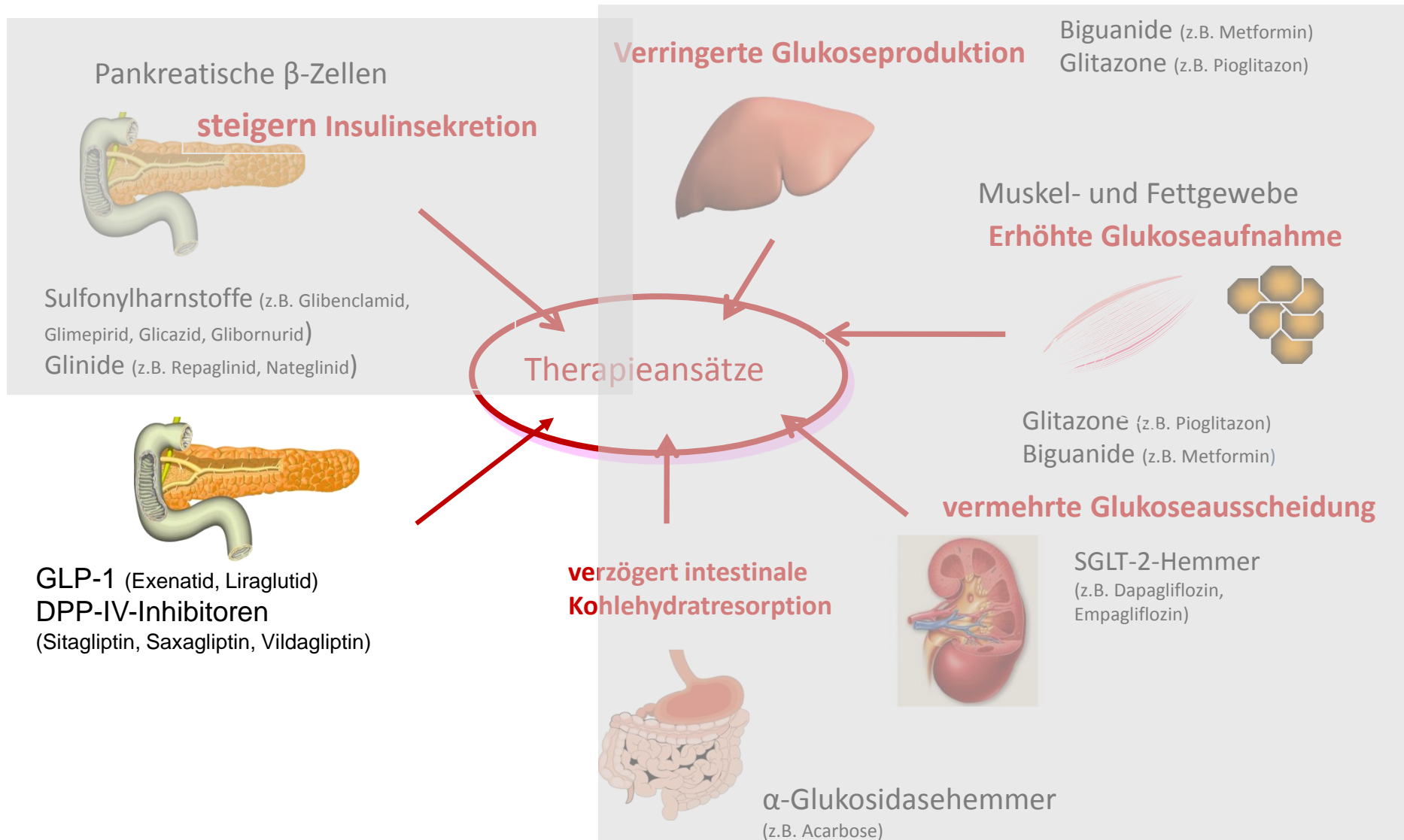
Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 1998;55(4):563–584.  
Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res*. 1996;28:496–507  
Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19(8):849–856.

# Myokardinfarktzone nach Präkonditionierung Glibenclamid vs. Glimepirid

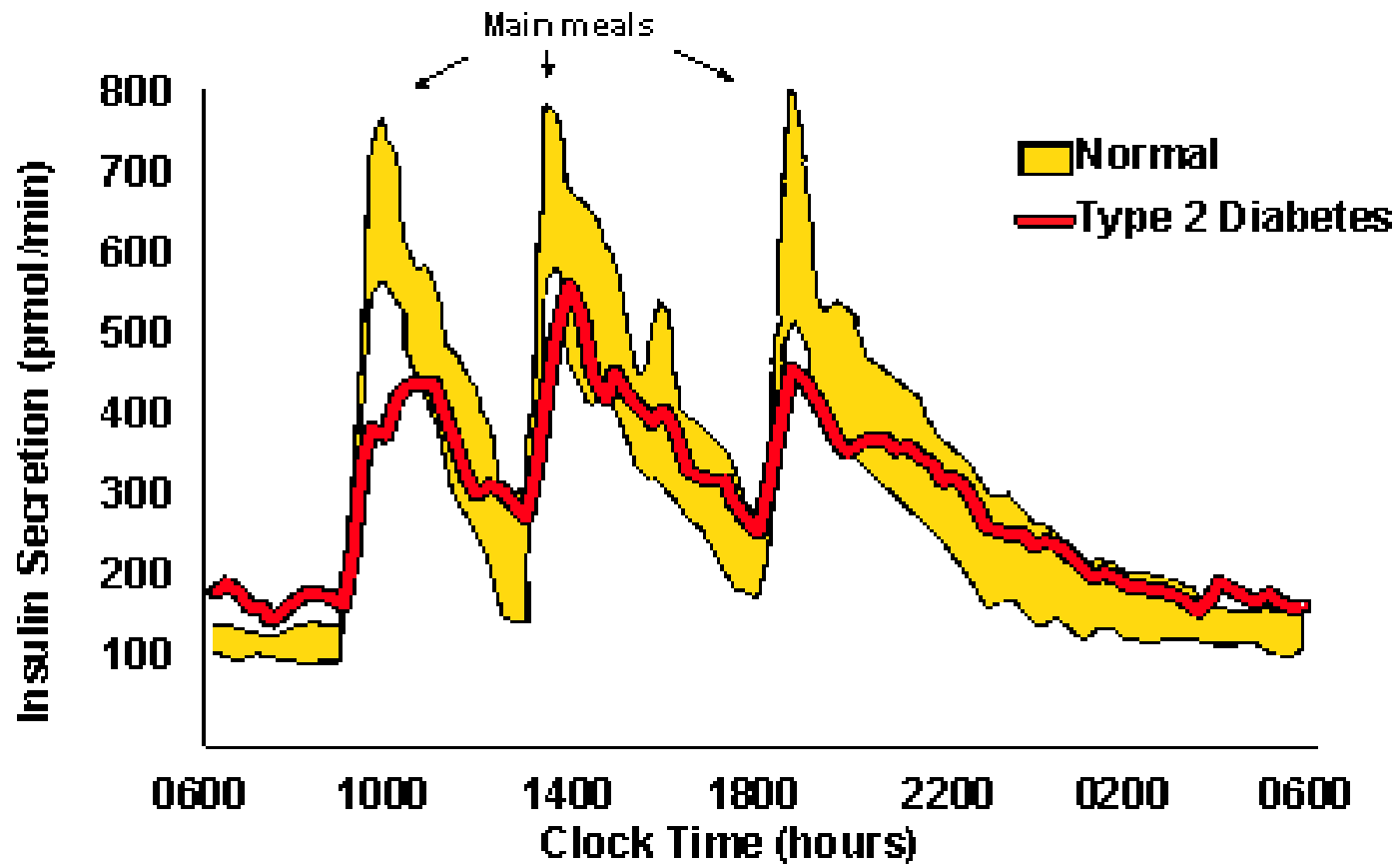


Infarction developed in risk zone in hearts preconditioned (IP) in presence of 10  $\mu\text{mol/L}$  glibenclamide (glib) or glimepiride (glim). \* $P < 0.001$ .

# Antidiabetika und ihre Wirkungsweise



# Insulin Secretion in Normal People and People with Type 2 Diabetes

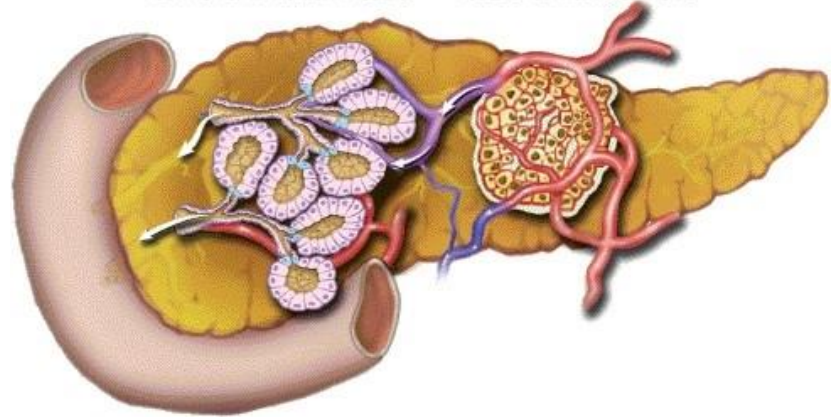


Source: O'MEARA et al. Am. J. Medicine, 1990; 89.



Exocrine  
Acinar and duct tissue

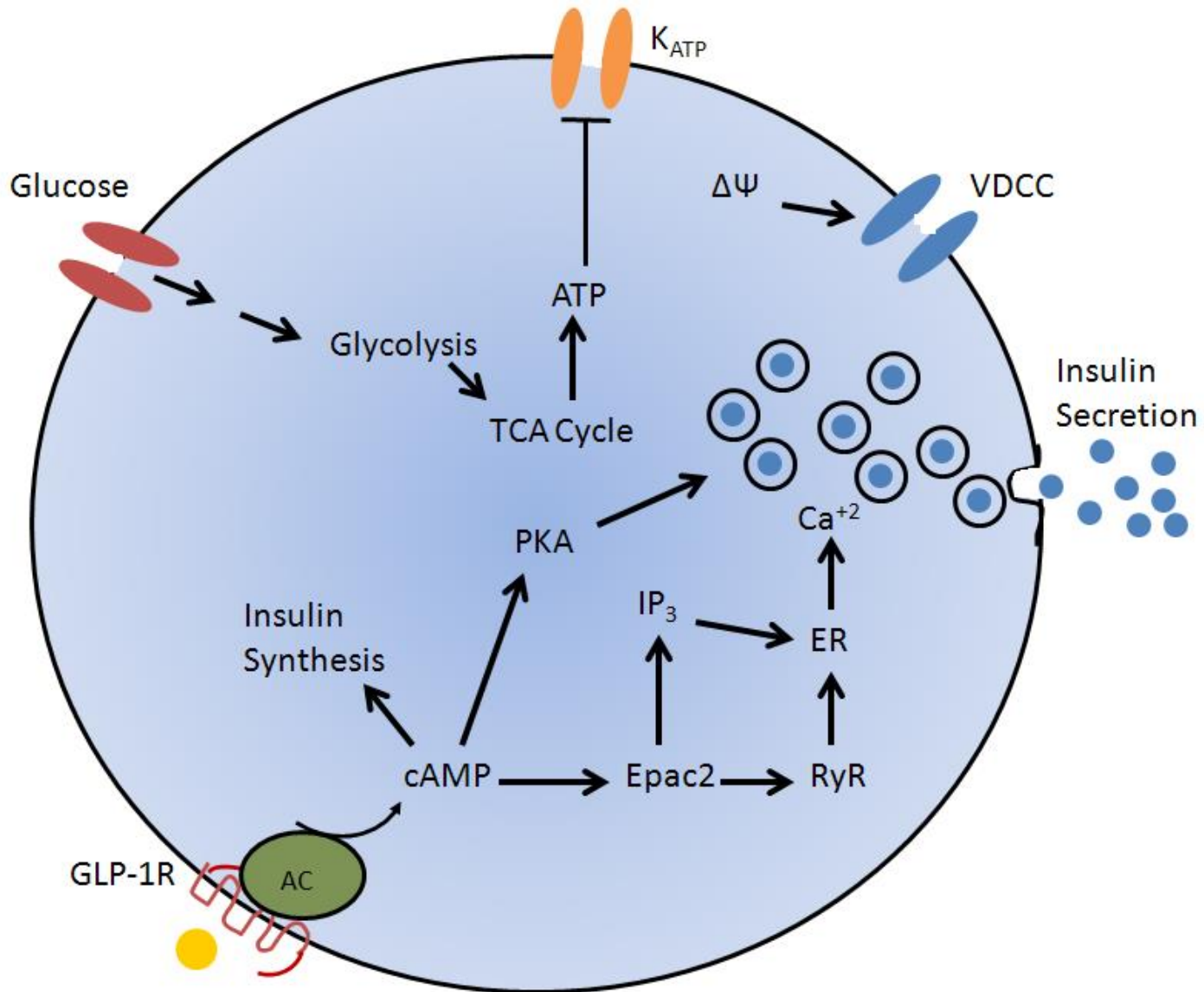
Endocrine  
Islets of Langerhans

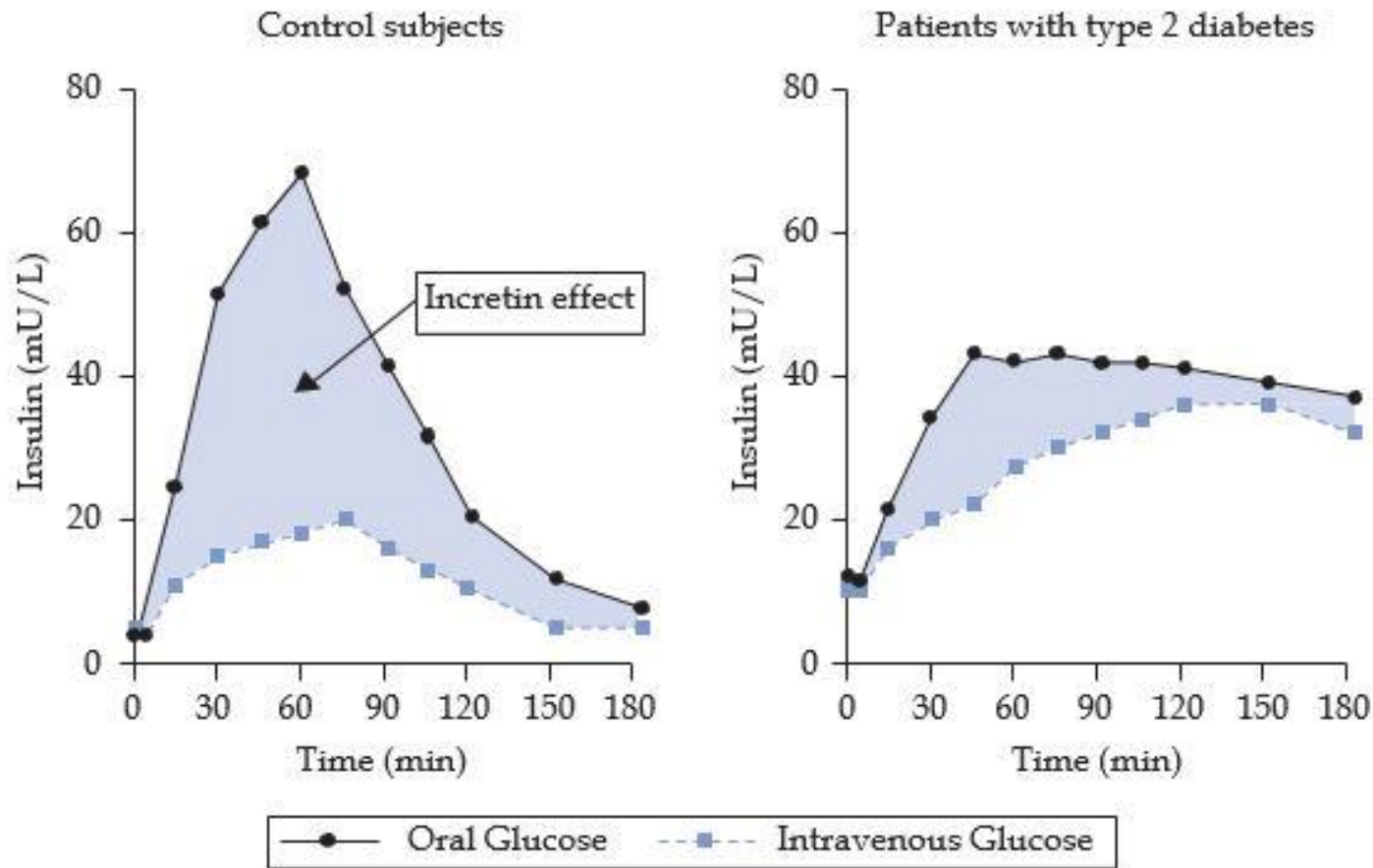


**GLP-1**  
**GIP**



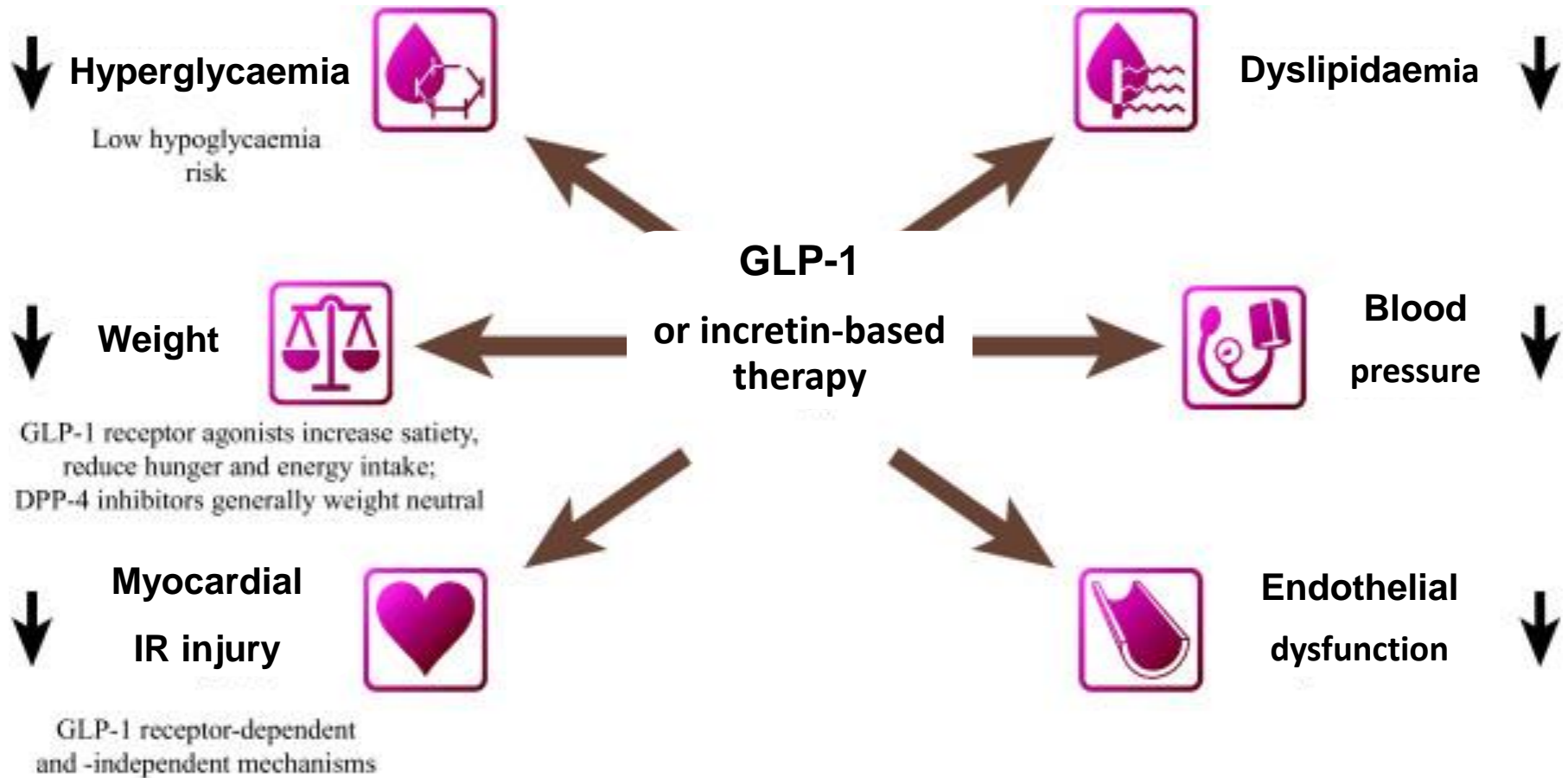
# $\beta$ -Cell





**Fig. 6.3** The incretin effect is substantially reduced in type 2 patients. In non-diabetic subjects there is a markedly increased insulin response to oral compared with intravenous glucose (ensuring that the achieved blood glucose levels are the same). This is shown by the shaded area, which is reduced in type 2 subjects. Adapted from Nauck *et al. Diabetologia* 1986;29:46–52

# Cardiovascular Effects of Incretin-based Therapies



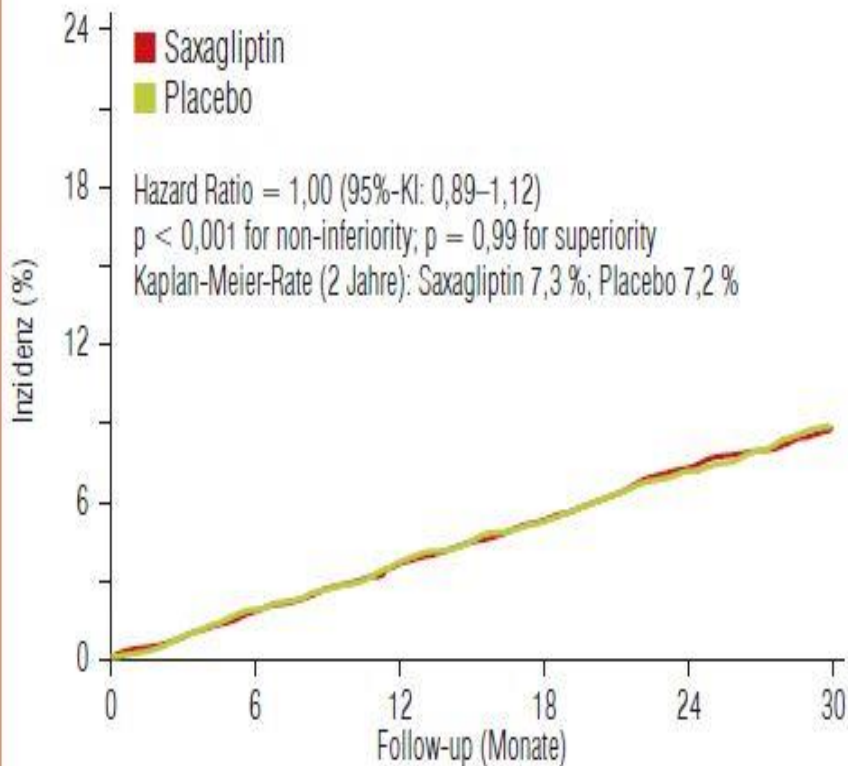
# Kardiovaskuläre Sicherheitsstudien mit DPP4-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes

	SAVOR <sup>1</sup> (Saxagliptin)	EXAMINE <sup>2</sup> (Alogliptin)	TECOS <sup>3</sup> (Sitagliptin)	CAROLINA <sup>4</sup> (Linagliptin)	CARMELINA <sup>5</sup> (Linagliptin)
<b>Baseline-Charakteristika</b>					
Teilnehmer (n)	16.500	5.400	14.671	6.041	ca. 8.300
Alter (Jahre)	65	61	65	64	-
Diabetesdauer (Jahre)	12	7,2	11,6	6,2	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31	29	30,2	30,1	-
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,0	8,0	7,2	7,2	-
CV Vorgeschichte (%)	78	~100	100	33,7	-
Hypertonie (%)	81	83	86	87,7	-
Vorherige Insulintherapie (%)	41	30	23	0	-
Komparator	Placebo	Placebo	Placebo	Glimepirid	Placebo
Primärer Endpunkt	MACE	MACE	MACE + instabile AP	MACE + instabile AP	MACE + instabile AP
Laufzeit (von – bis)	2010 - 2013	2009 - 2013	2008 - 2015	2010 - 2018	2015 - 2018
Wichtige Ergebnisse	CV Erkrankung* ↔ Mortalität ↔	CV Erkrankung ↔ Mortalität ↔	CV Erkrankung ↔ Mortalität ↔	Nicht-Unterlegenheit; weitere Daten liegen noch nicht vor	Liegen noch nicht vor. Derzeit läuft Rekrutierung.

\*Erhöhte Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

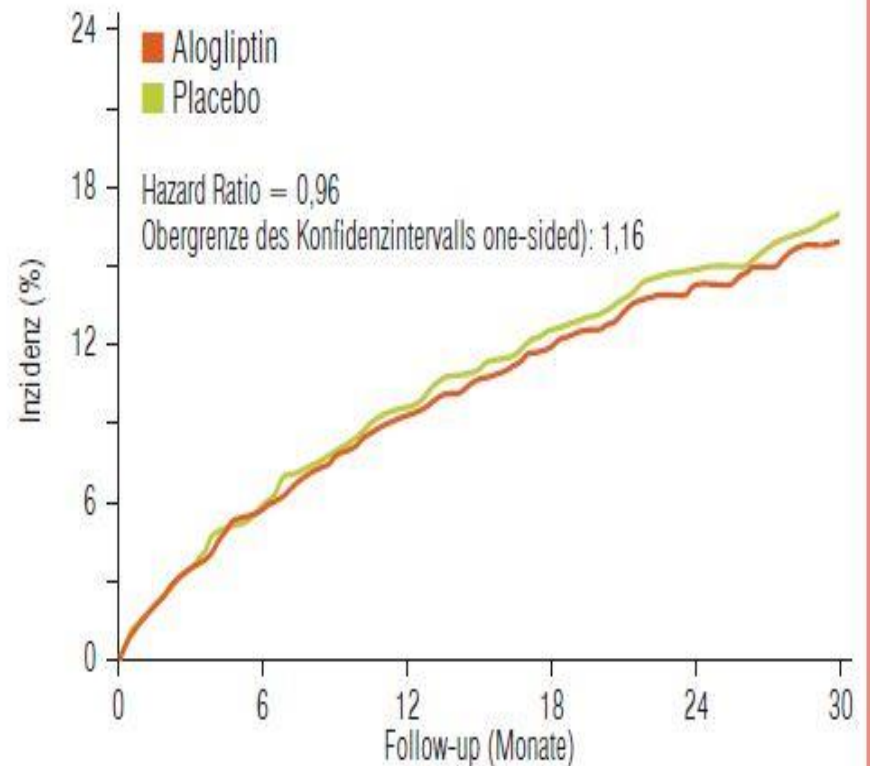
# Saxagliptin und Alogliptin (DPP-IV) Myokardinfarkt / Schlaganfall / Tod

## SAVOR-TIMI-53



Nach: Scirica et al., *N Engl J Med* 2013 Sep 2 [Epub ahead of print]

## EXAMINE



Nach: White et al., *N Engl J Med* 2013 Sep 2 [Epub ahead of print]

# Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (SAVOR-TIMI)

**16 492** Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine positive Anamnese für kardiovaskuläre Ereignisse hatten oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, wurden randomisiert zwei Therapiearmen zugewiesen und erhielten **Saxagliptin** oder **Placebo**. Sie wurden über eine mediane Verlaufszeit von **2,1 Jahren** beobachtet. Den behandelnden Ärzten war es erlaubt, Begleitmedikationen inklusive antihyperglykämischer Medikamente anzupassen. Primärer **Endpunkt** war die Kombination aus **kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt** oder **ischämischem Schlaganfall**.

	Saxagliptin	Placebo	p
a) primäre Endpunkt	613 (7,3%)	609 (7,2%)	p = n.s.
b) Hauptsekundärendpunkt [Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, Klinikeinweisung wegen instabiler Angina, koronarer Revaskularisierung oder Herzinsuffizienz]	1 059 (12,8 %)	1 034 (12,4 %)	p = n.s.
c) Klinikeinweisung wegen Herzinsuffizienz	3,5 %	2,8 %	p = 0,007

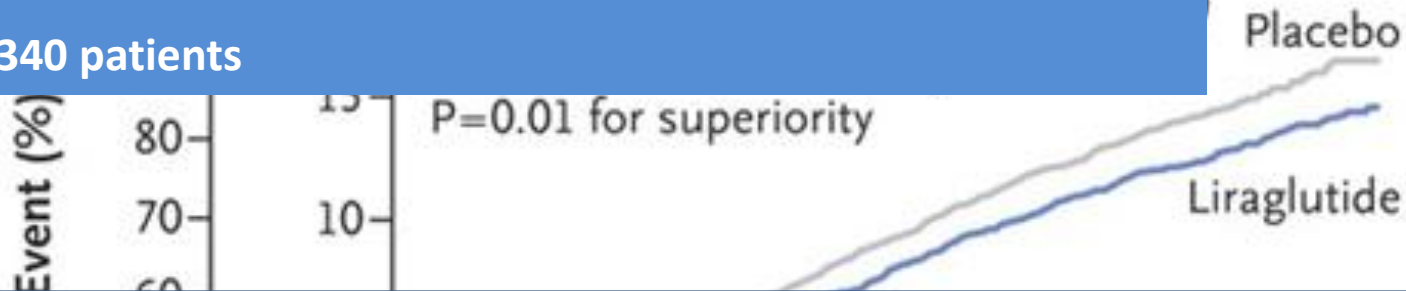
## Long-term cardiovascular outcomes with GLP-1-analogues in people with T2D

Trial acronym	Intervention	Primary outcome measure	Primary completion date
<b>T-EMERGE-8</b>	<b>Taspoglutide</b> 20 mg once weekly	Time to a CV composite endpoint (CV death, acute MI, stroke or hospitalisation for unstable angina)	Trial suspended <b>09/2010</b> due to high discontinuation rates (gastrointestinal intolerance and serious hypersensitivity reactions)
<b>LEADER</b>	<b>Liraglutide</b> 1.8 mg OD	Time from randomisation to first occurrence of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke	<b>2016</b>
<b>EXSCEL</b>	<b>Exenatide</b> 2 mg once weekly	Time to first confirmed CV event in a composite CV endpoint	<b>03/2017</b>
<b>ELIXA</b>	<b>Lixisenatide</b> 20 µg OD	Time to first confirmed CV event	<b>09/2014</b>
<b>REWIND</b>	<b>Dulaglutide</b> 1.5 mg once weekly	Time from randomisation to first occurrence of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke	<b>04/2019</b>
<b>SUSTAIN 6</b>	<b>Semaglutide</b> 0.5 mg or 1.0 mg once weekly	Time from randomisation to first occurrence of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke	<b>01/2016</b>



# Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER)

- type 2 diabetes who had a glycated hemoglobin level of 7.0%
- no oral antidiabetic drugs or insulin
- 9340 patients



The number of patients who would need to be treated to prevent one event in 3 years was 66 in the analysis of the primary outcome and **98** in the analysis of **death** from any cause.

Months since Randomization

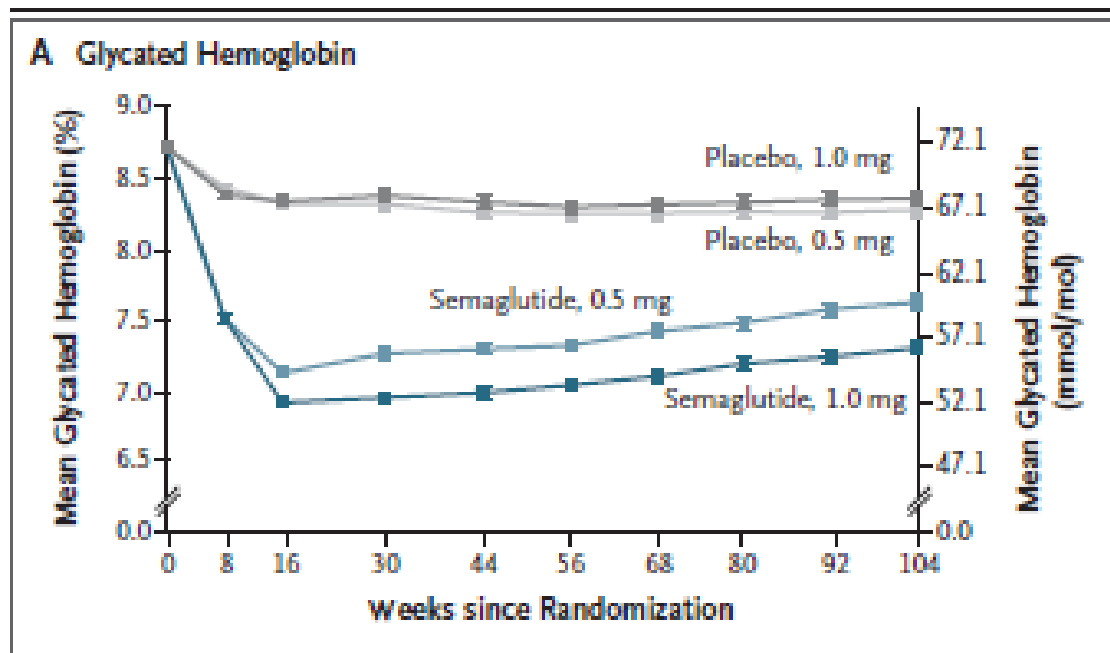
# Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D., and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators\*

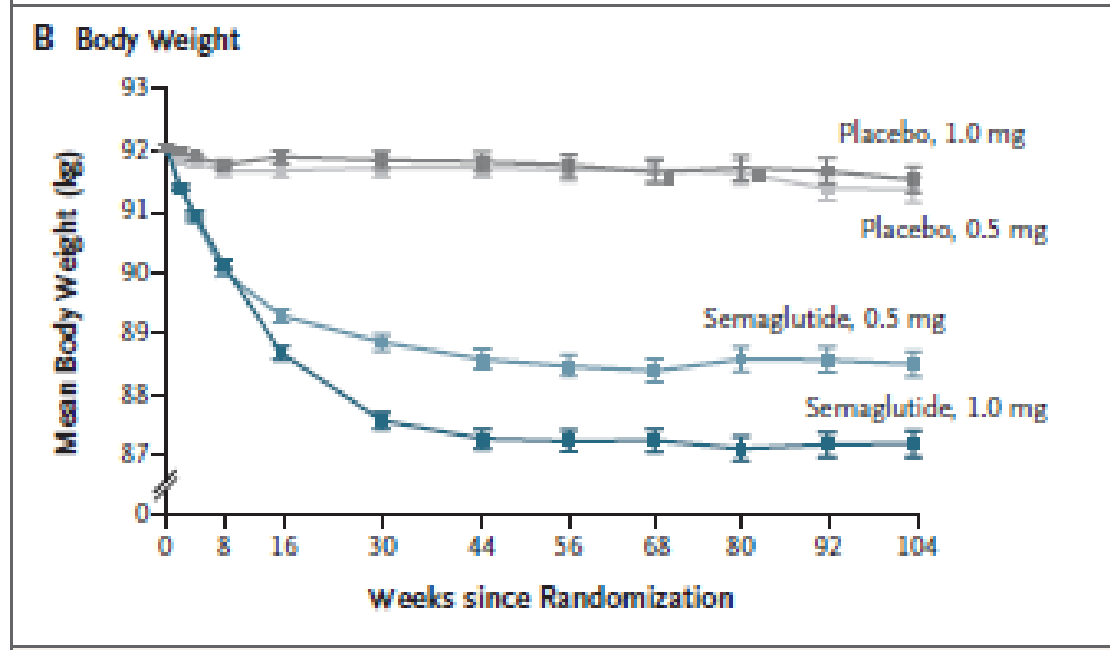
## CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes who were at high cardiovascular risk, the rate of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke was significantly lower among patients receiving semaglutide than among those receiving placebo, an outcome that confirmed the noninferiority of semaglutide. (Funded by Novo Nordisk; SUSTAIN-6 ClinicalTrials.gov number, NCT01720446.)

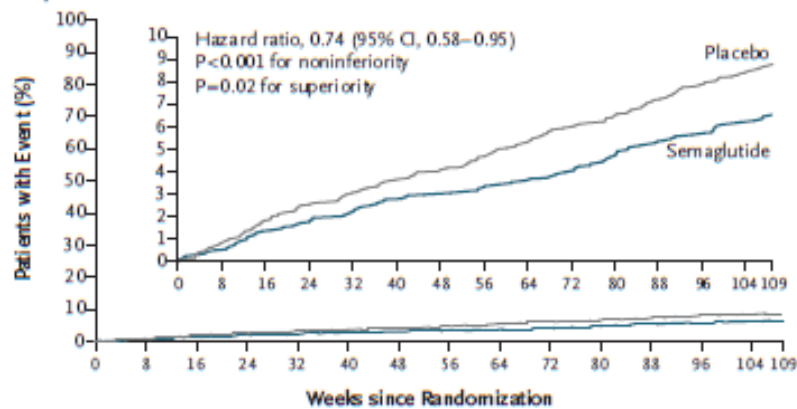
HbA1c



Gewicht  
(kg)



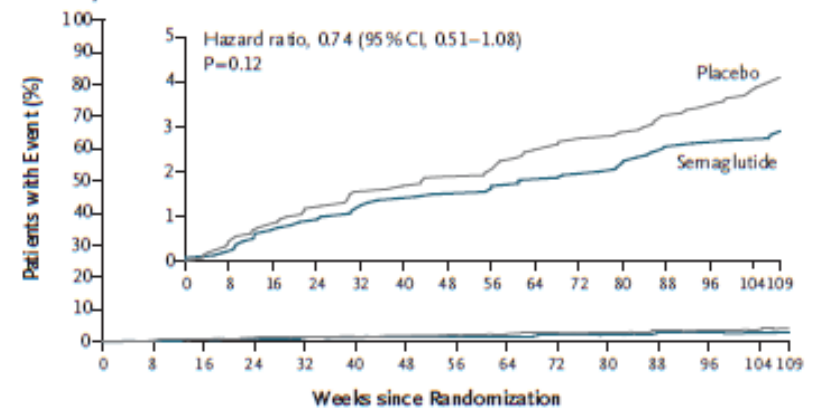
### A Primary Outcome



#### No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

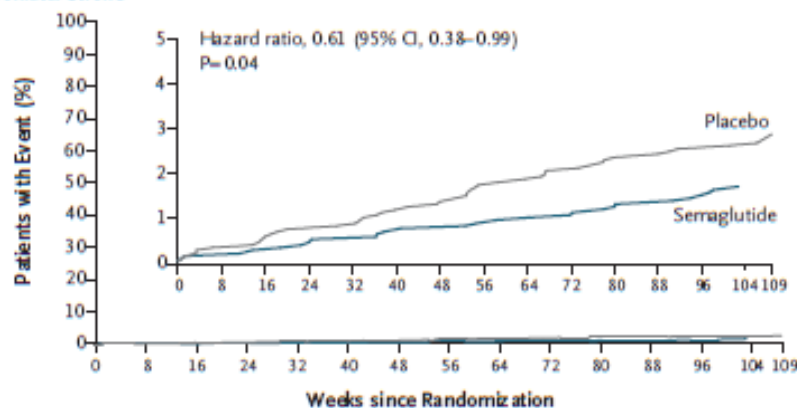
### B Nonfatal Myocardial Infarction



#### No. at Risk

Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516
Semaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543

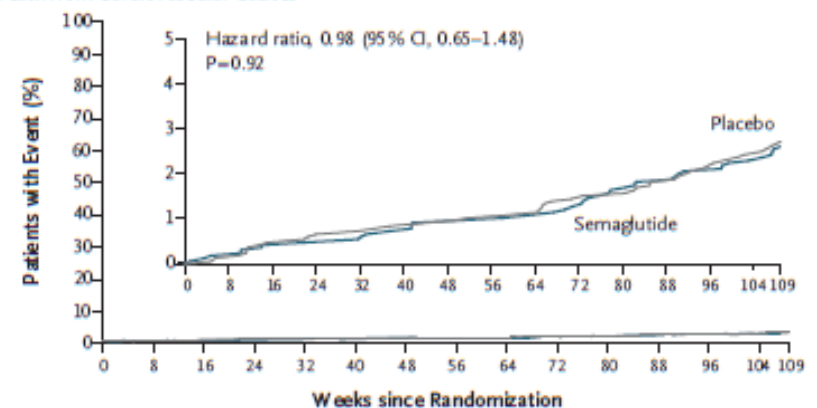
### C Nonfatal Stroke



#### No. at Risk

Placebo	1649	1629	1611	1597	1571	1548	1528
Semaglutide	1648	1630	1619	1606	1593	1572	1558

### D Death from Cardiovascular Causes



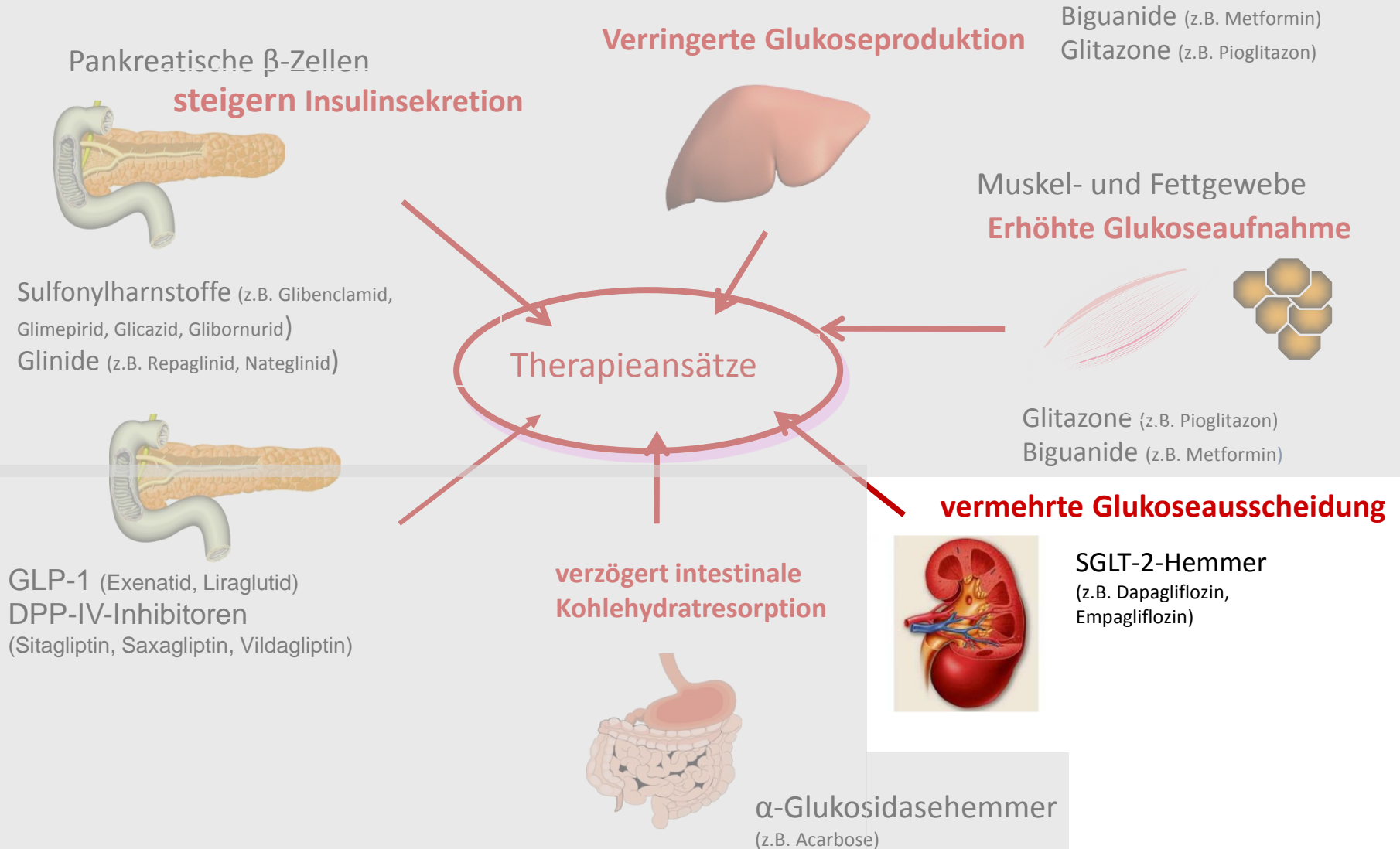
#### No. at Risk

Placebo	1649	1637	1623	1617	1600	1584	1566
Semaglutide	1648	1634	1627	1617	1607	1589	1579

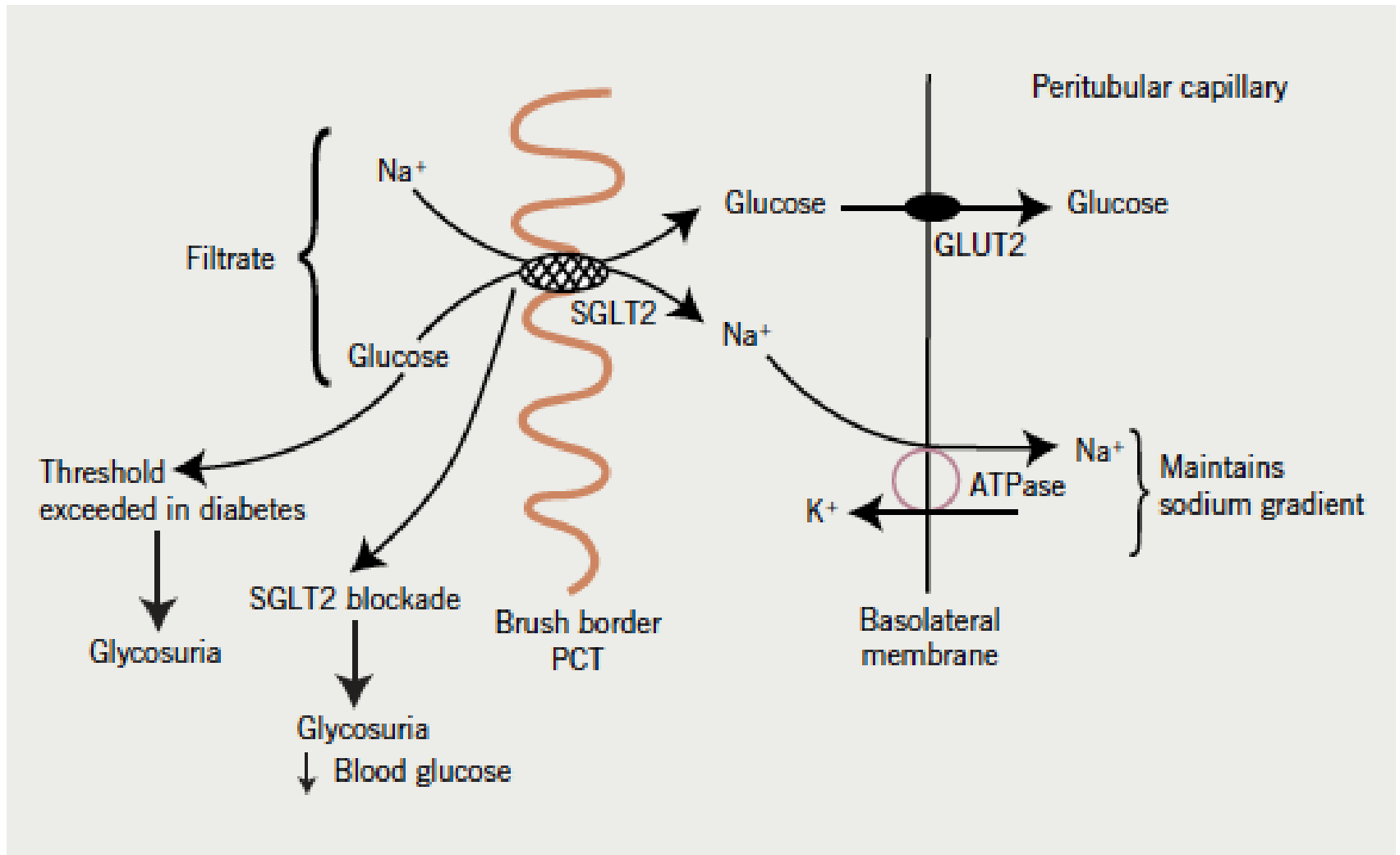
**Figure 1. Cardiovascular Outcomes.**

Shown are Kaplan–Meier plots of the primary outcome (a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), nonfatal myocardial infarction (Panel B), nonfatal stroke (Panel C), and death from cardiovascular causes (Panel D). The trial included a planned observation period of 109 weeks for all patients (a 104-week treatment period with a 5-week follow-up period). In Panel C, there were no events in the semaglutide group after week 104. Insets show the same data on an expanded y axis.

# Antidiabetika und ihre Wirkungsweise



# Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors



Key: ATP = adenosine triphosphate; GLUT2 = glucose transporter 2

# Bei gesunden Personen wird die gesamte Glucose durch SGLT2 und SGLT1 in der Niere reabsorbiert

Taglich werden  
180 g Glucose  
gefiltert

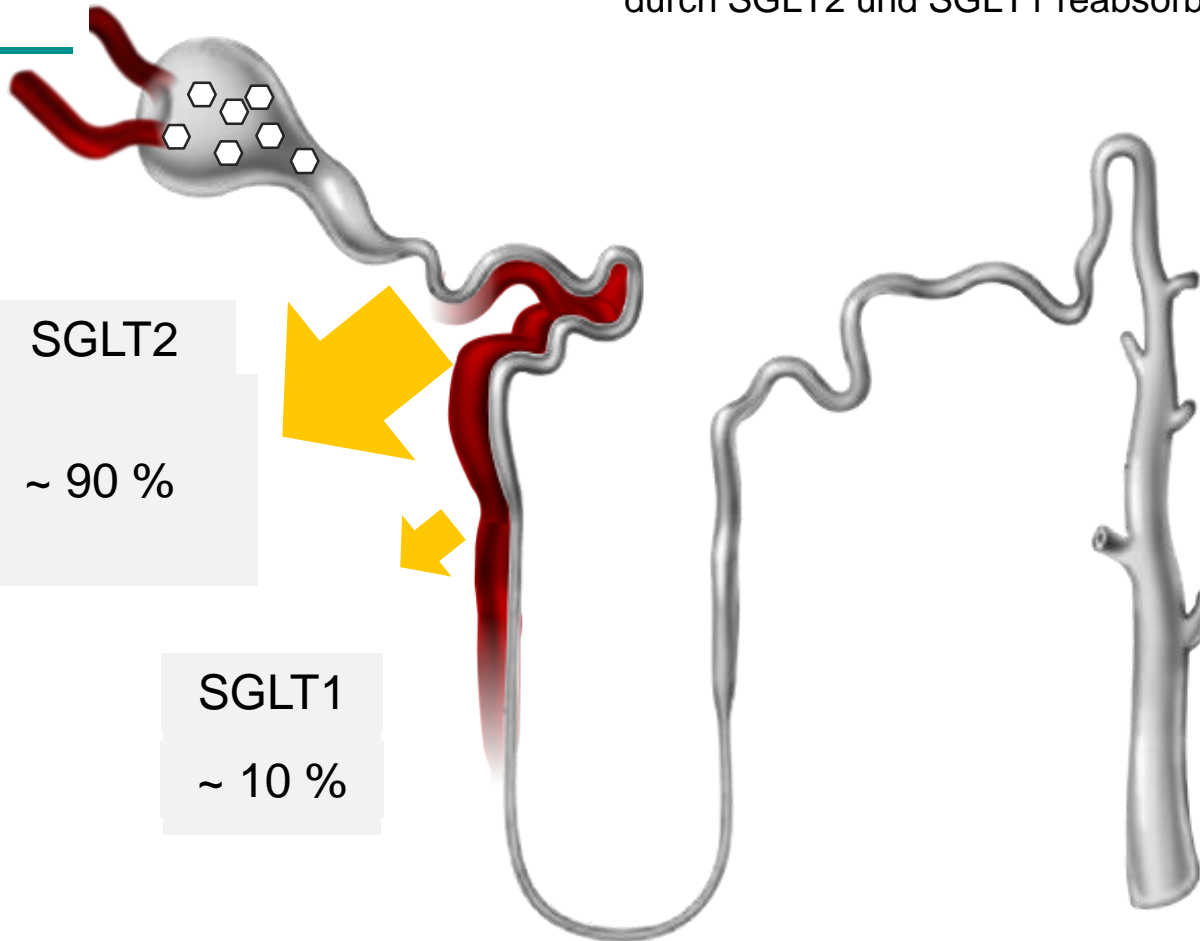
Nahezu die gesamte filtrierte Glucose wird im proximalen Tubulus durch SGLT2 und SGLT1 reabsorbiert.<sup>1,2</sup>

SGLT2

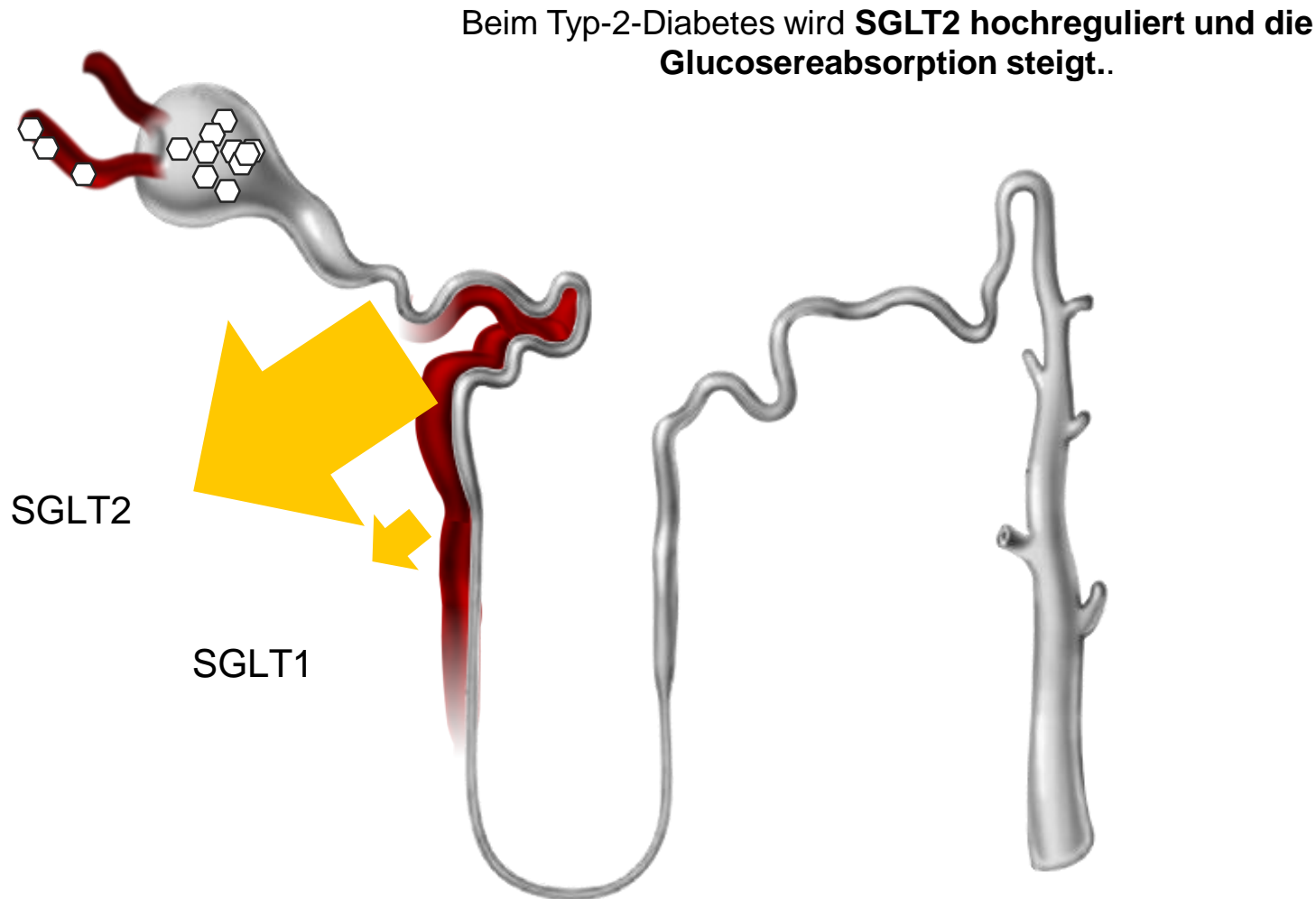
~ 90 %

SGLT1

~ 10 %

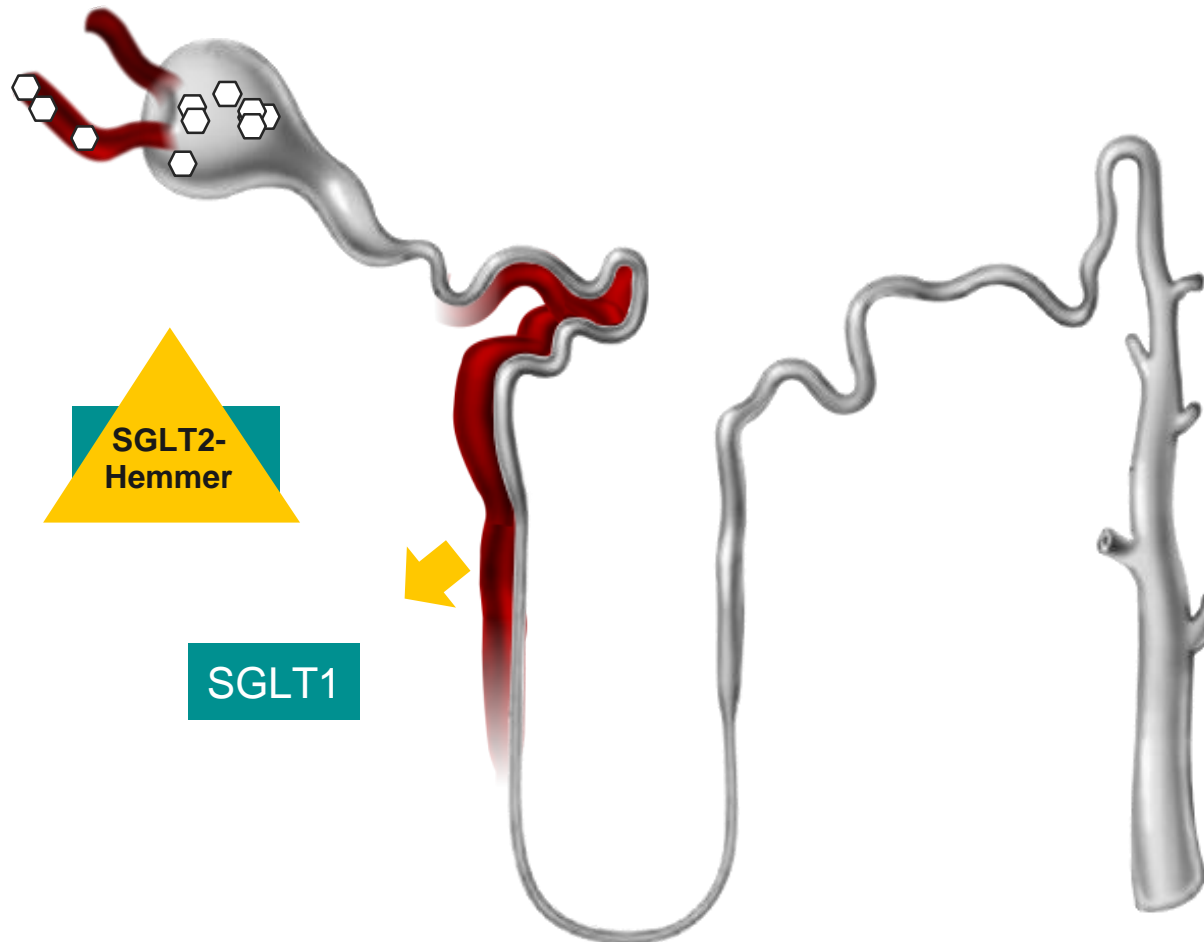


# Hochregulation von SGLT2 und Anstieg der renalen Glucosereabsorption bei Patienten mit schlecht kontrolliertem Typ-2-Diabetes<sup>1,2</sup>



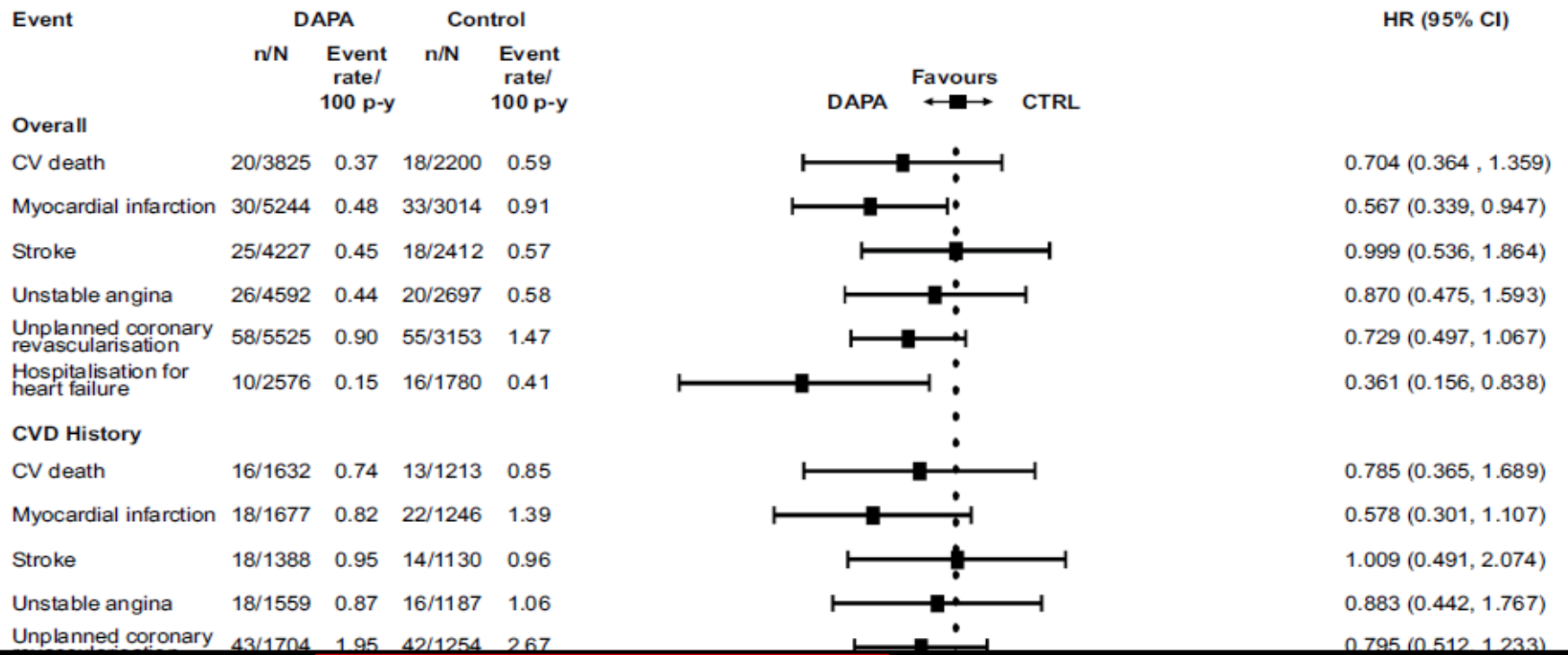


# SGLT2-Hemmer senken den Schwellenwert für die Glucoseausscheidung und führen zum Absinken des Blutzuckerspiegels

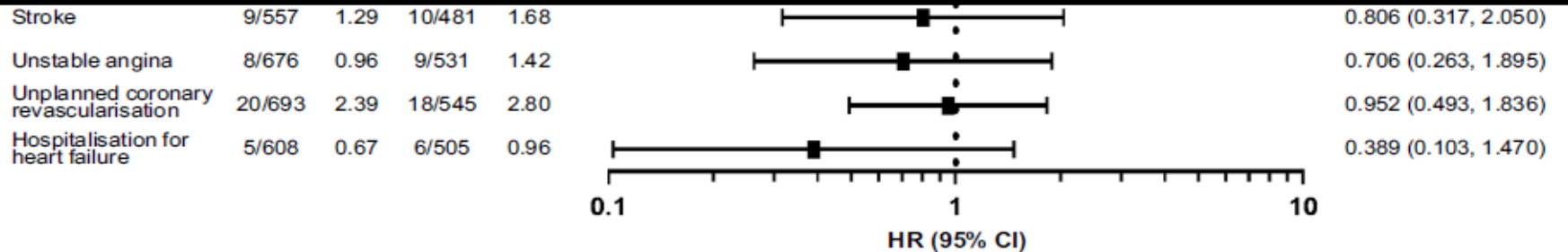


SGLT = natriumabhängiger Glucosetransporter.

Referenzen: 1. Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136–142. / 2. Bakris GL, et al. *Kidney Int.* 2009;75:1272–1277.



**Conclusions:** There was no suggestion of increased risk for MACE with dapagliflozin compared with control in any of the populations investigated. In addition, the results suggest the potential for a beneficial CV effect which is consistent with the multifactorial benefits on CV risk factors associated with sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.



**Fig. 3** CV events. Data presented for the overall population, the subgroup of patients with a history of CVD (CVD history) and the subgroup of elderly patients aged  $\geq 65$  years with a history of CVD and hypertension (Elderly patients with CVD risk). *n* is the number of patients with an event; *N* is number of patients in treatment group. *CI* confidence interval, *CTRL* control, *CV* cardiovascular, *CVD* CV disease, *DAPA* dapagliflozin, *HR* hazard ratio, *p-y* = patient years

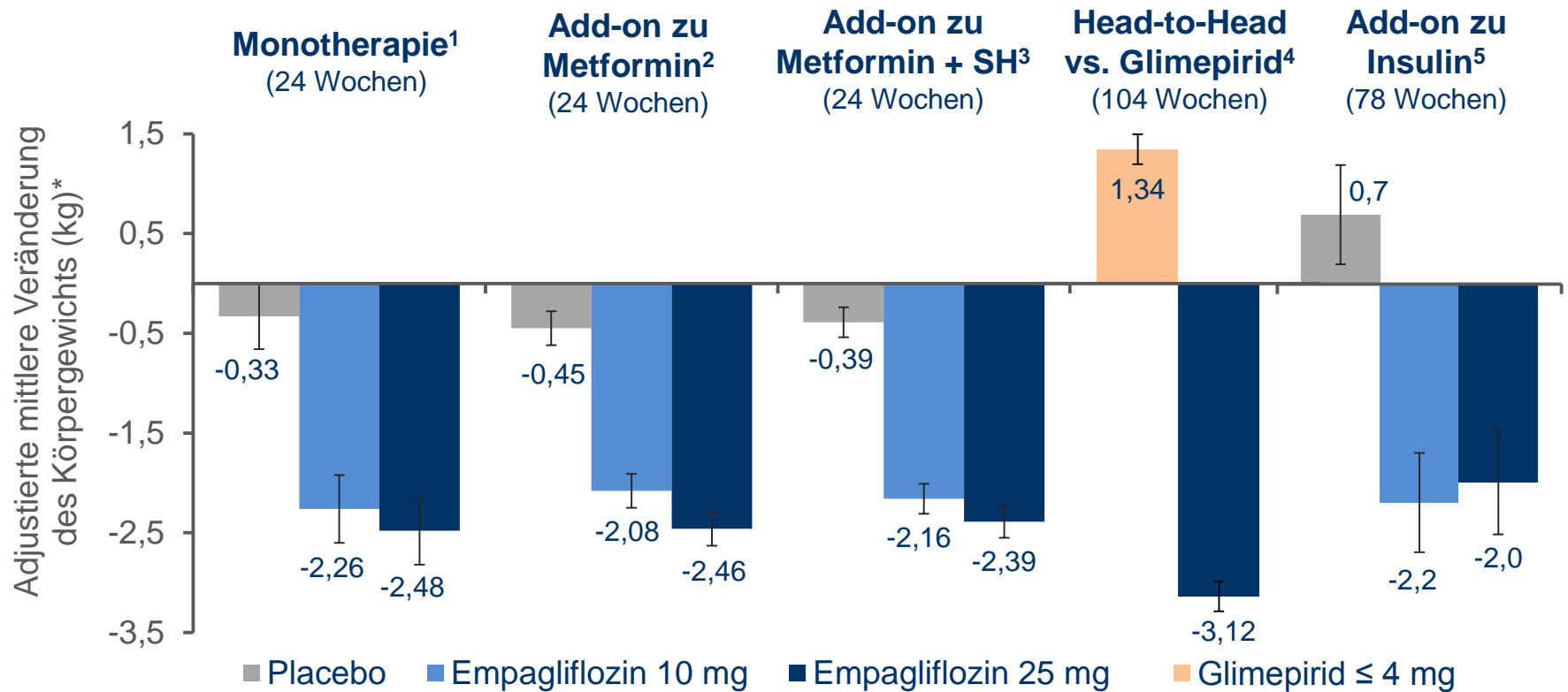
## Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

**7020 Patienten** einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil und länger bestehendem **Typ- 2-Diabetes (>5 Jahre in 82% der Patienten)** wurden im Mittel **3,1 Jahre** beobachtet. Einschlusskriterien waren aufgetretener **Myokardinfarkt** oder **Schlaganfall**, gesicherte **CAD**, instabile **Angina pectoris**, oder gesicherte **periphere arterielle Okklusion**. (*keine stummen Infarkte*)

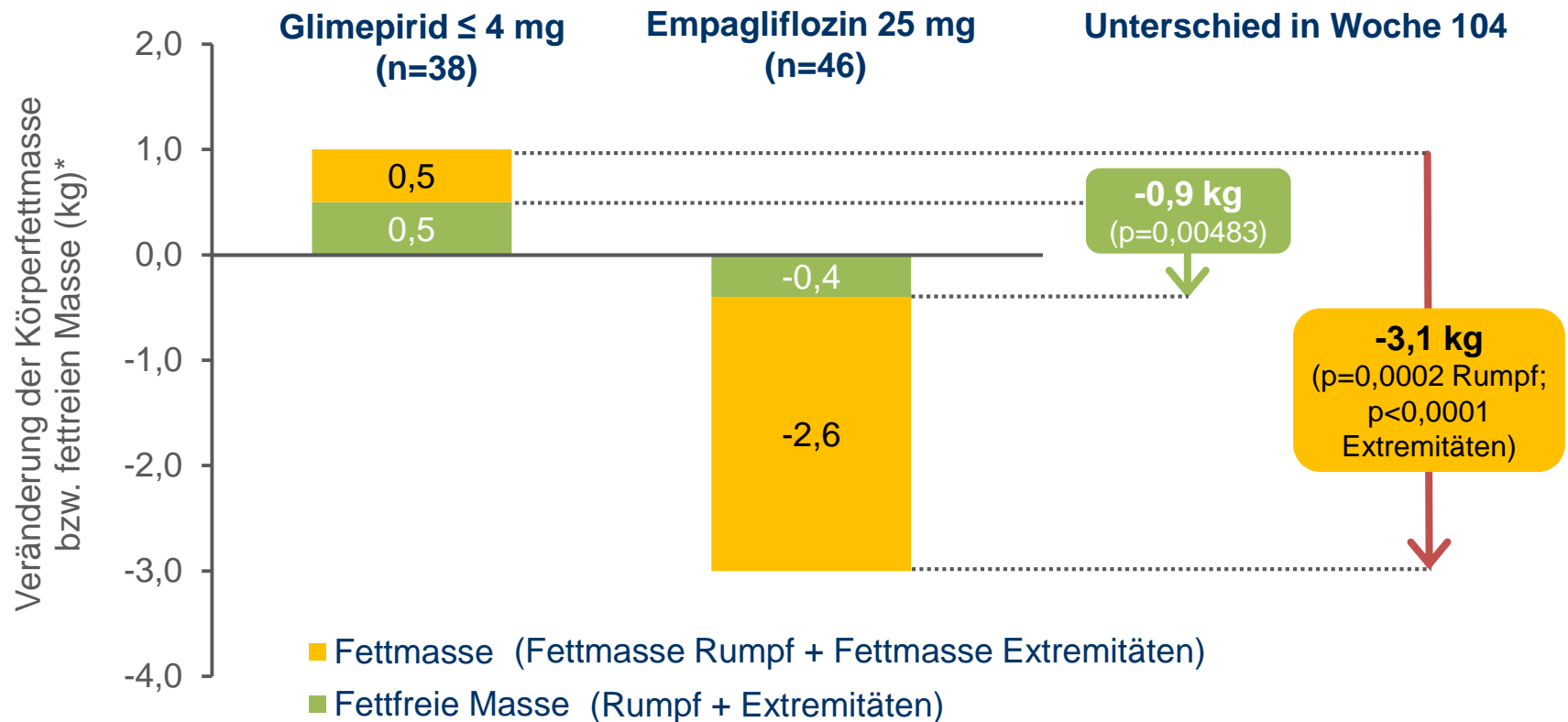
*N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 November 26, 2015*

# Empagliflozin: Gewichtsabnahme \*



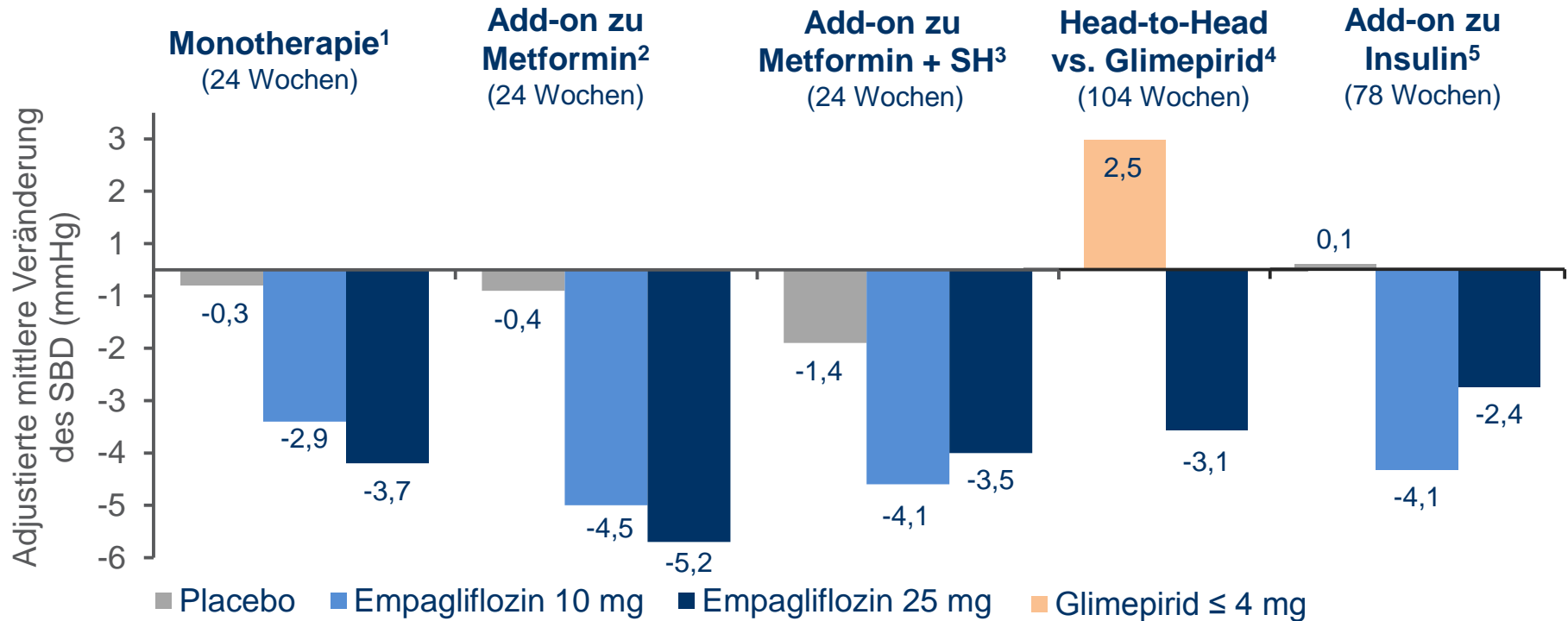
\*Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Gewichtsabnahme.

# Empagliflozin vs. Glimepirid – Körperfettanteile nach 2 Jahren\*



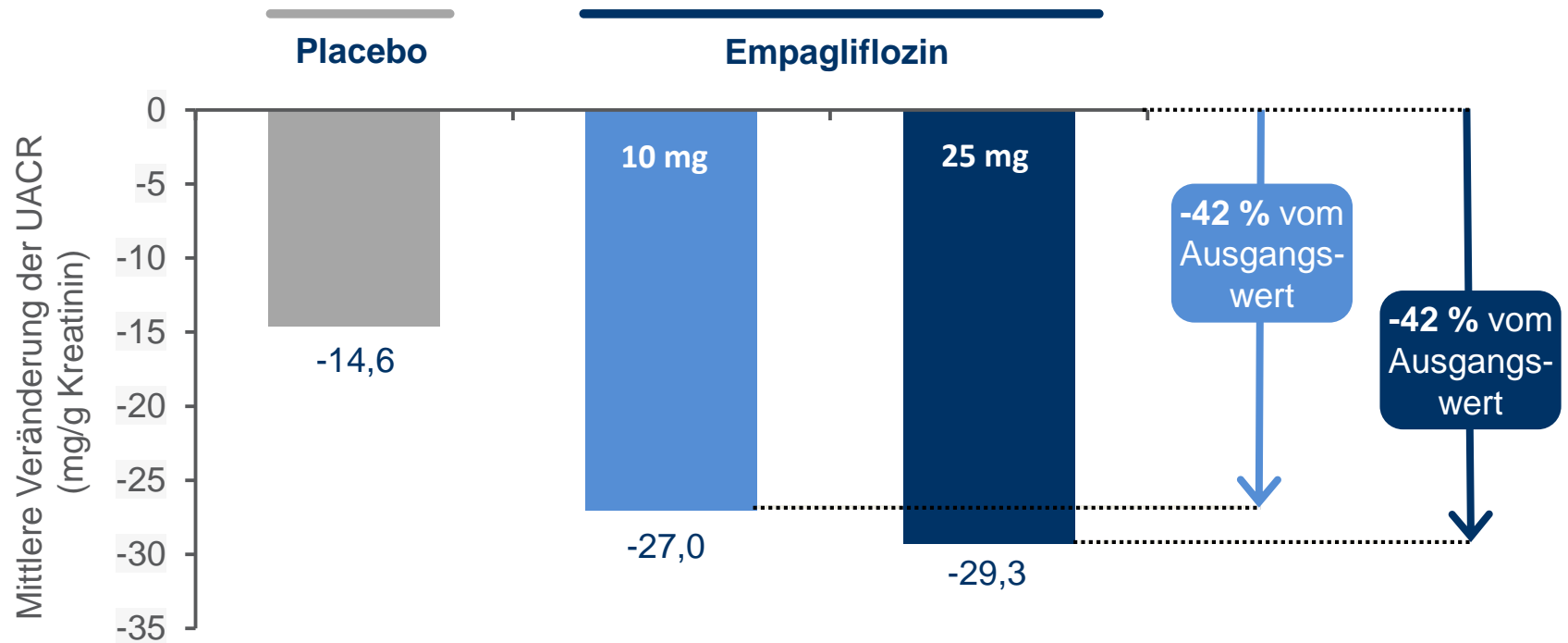
\*Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Gewichtsabnahme.

# Empagliflozin: Senkung des systolischen Blutdrucks\*



\*Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Blutdrucksenkung.

# Empagliflozin: Reduktion des Albumin-Kreatinin-Quotienten



Mittlere Ausgangs-eGFR: 87,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> über alle Gruppen

UACR = Urin-Albumin-Creatinin-Quotienten; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Referenz: Cherney D et al. American Diabetes Association (ADA) 74th Scientific Sessions, 13-17 June 2014, San Francisco, CA, USA (Abstract 1125-P).

# Empagliflozin / Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidose <b>Vulvovaginitis, Balanitis</b> und andere genitale Infektion; <b>Harnwegsinfektion</b>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Die Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin erhöht das Risiko für <b>Hypoglykämien</b>		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus (generalisiert)	
Gefäßerkrankungen			<b>Volumenmangel</b>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkte Harnausscheidung	Dysurie

- Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten, die Empagliflozin erhielten, ähnlich wie mit Placebo.

*Ketoazidose / Osteoporose*



# SGLT2-Inhibitoren:

## Überblick laufender kardiovaskulärer Sicherheitsstudien

Studie	Wirkstoff	Rekrutierung	Primärer Endpunkt	Laufzeit (von - bis)*
<b>EMPA-REG OUTCOME</b>	Empagliflozin	n=7034	CV Tod, nicht-tödlicher MI (exkl. stiller MI) und nicht-tödlicher Schlaganfall	2010 - 2015
<b>CANVAS</b>	Canagliflozin	n=4365	CV Tod, nicht-tödlicher MI und nicht-tödlicher Schlaganfall	2009 - 2018
<b>DECLARE- TIMI</b>	Dapagliflozin	Ziel: n=17.150	CV Tod, nicht-tödlicher MI und nicht-tödlicher Schlaganfall	2013 - 2019
<b>CREDESCENCE</b>	Canagliflozin	Ziel: n=3700	Nierenerkrankung im Endstadium, Verdopplung Serumkreatinin, Tod durch CV Ereignis oder Nierenversagen	2014 - 2020

\*Voraussichtliche Endzeitpunkte der Studien basierend auf öffentlich zugänglichen Informationen.

CV = kardiovaskulär; MI = Myokardinfarkt

Referenz: Clinicaltrials.gov; abgerufen am 04. Mai, 2015.

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

## B Death from Cardiovascular Causes



Aus den Daten errechnet sich, **dass 39 Patienten** über den Studienzeitraum behandelt werden mussten, **um einen Todesfall zu verhindern.**

**(CV-Mortalität -38% - Gesamt-Mortalität -32%)**

## CONCLUSIONS

Patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who received empagliflozin, as compared with placebo, had a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome and of death from any cause when the study drug was added to standard care.

*N Engl J Med 373:2117-2128, Nov. 2015*

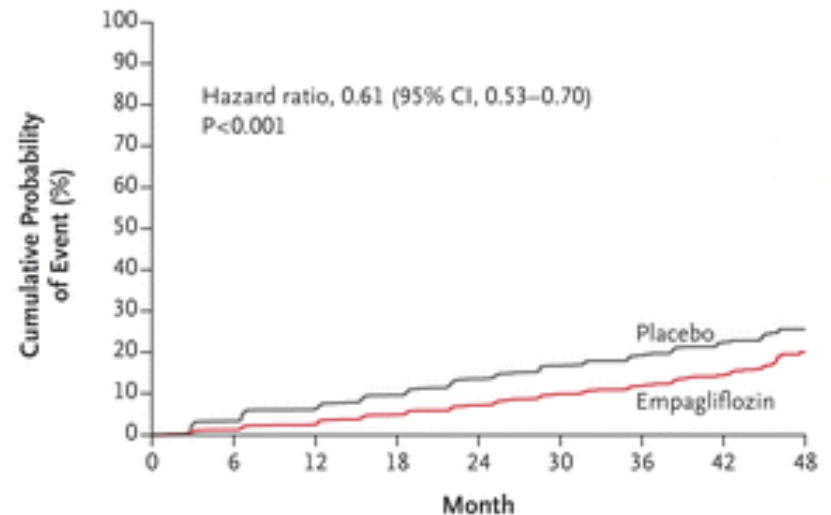
# Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

## CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk, empagliflozin was associated with *slower progression* of kidney disease and *lower rates of clinically relevant renal events* than was placebo when added to standard care.

N Engl J Med 2016; 375:323-334 [July 28, 2016](#)

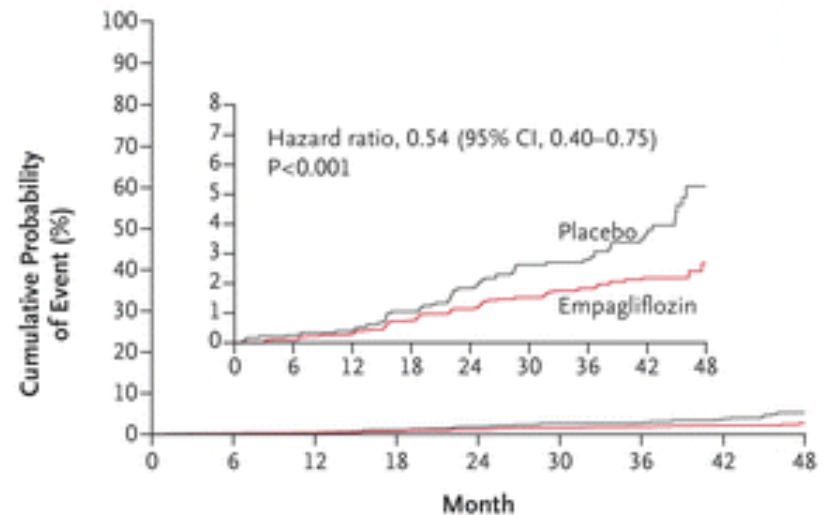
**A Incident or Worsening Nephropathy**



No. at Risk

Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

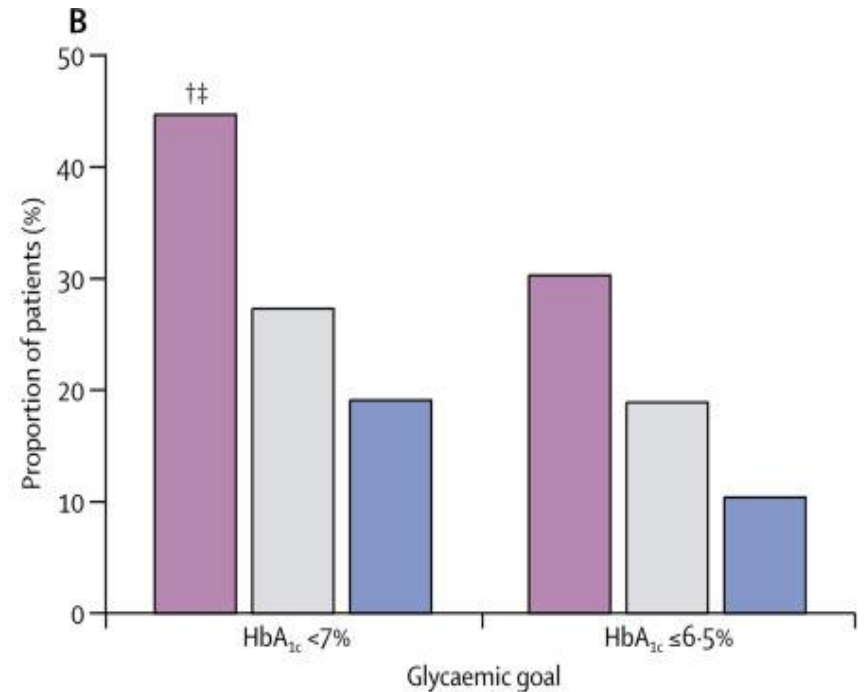
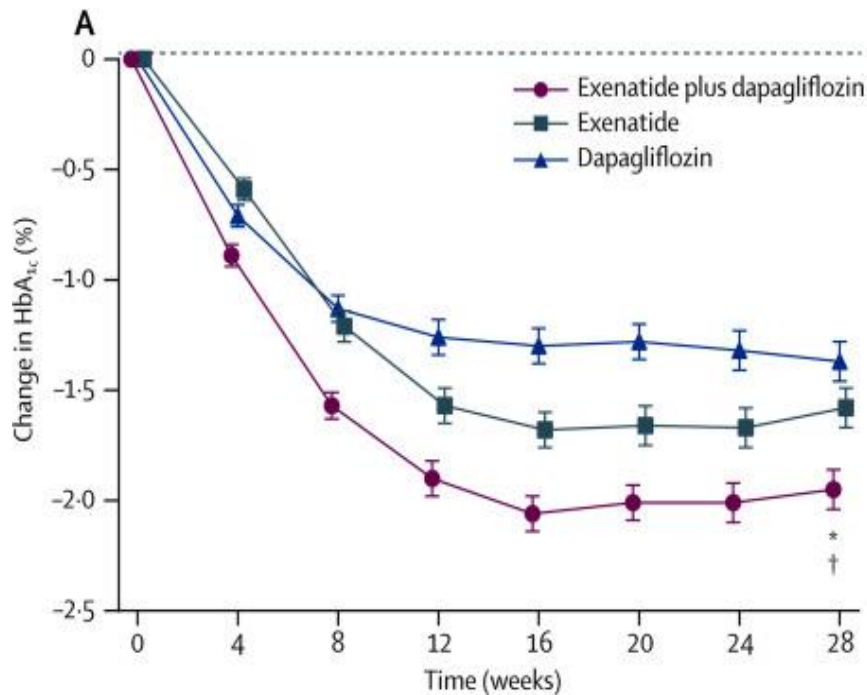
**B Post Hoc Renal Composite Outcome**



No. at Risk

Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

**Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial**



# SGLT-2 Hemmung in der Diabetes-Therapie

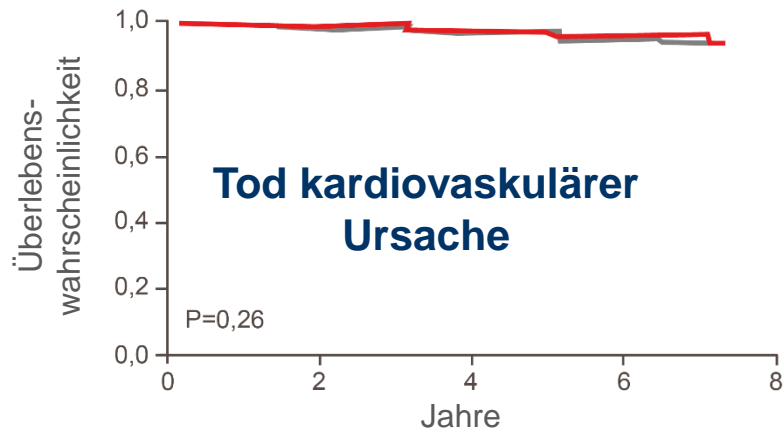
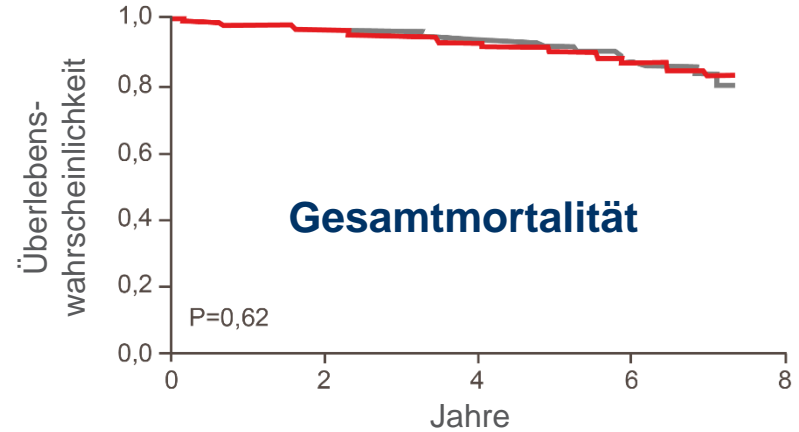
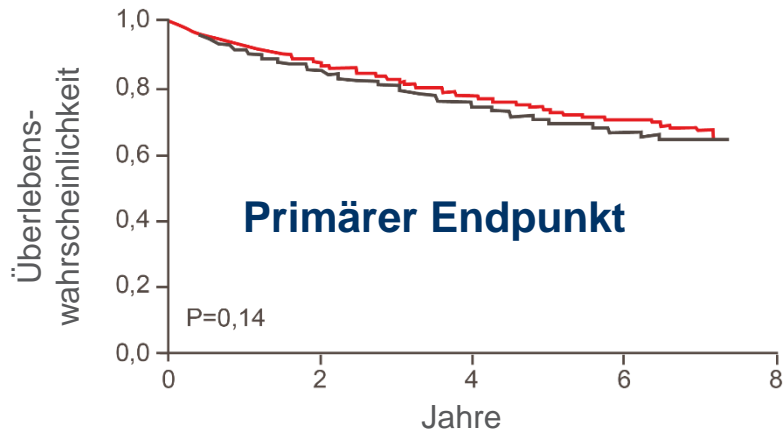


*Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann*

*Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin*

*Innovationspark Springorum  
Facharztpraxis und Labor  
Springorumallee 2 - 44795 Bochum  
**[www.endo-bochum.de](http://www.endo-bochum.de)***

# Überlegenheitsstudie **VADT**: Intensive Blutzuckersenkung und vaskuläre Ereignisse bei langjährigem Typ-2-Diabetes



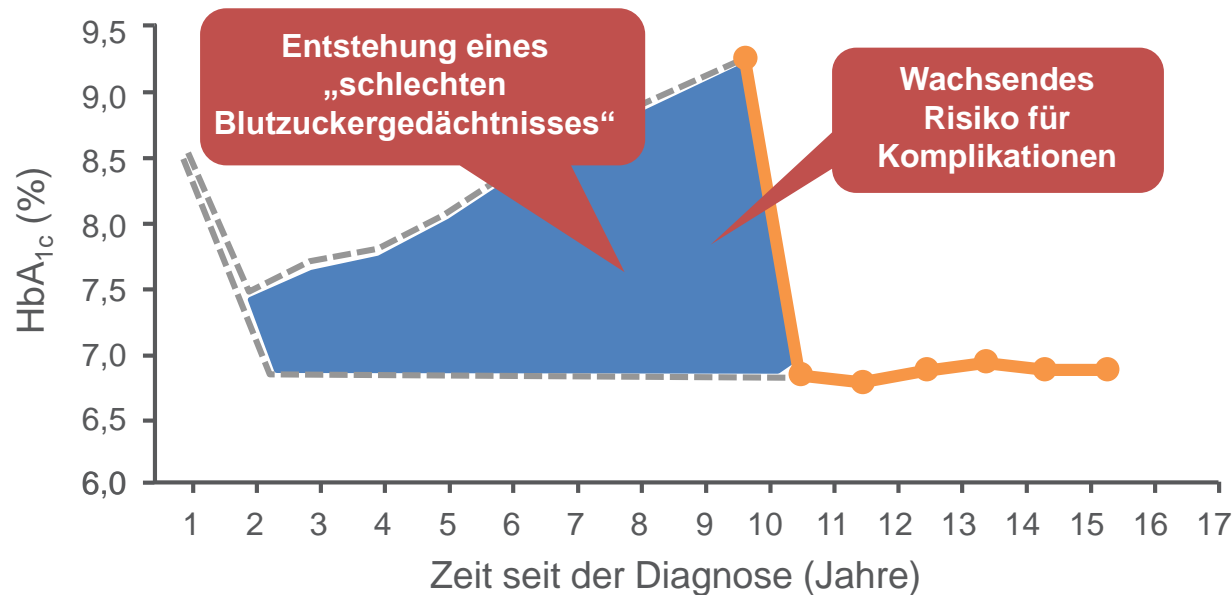
— Standardtherapie  
— Intensive Therapie

**Eine intensive Blutzuckerkontrolle hatte keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und Tod.**

# Überlegenheitsstudie **VADT**: Hypothetischer Krankheitsverlauf der Patienten mit Typ-2-Diabetes

Vor Eintritt in den VADT-  
Studienarm mit intensiver  
Behandlung

Nach Eintritt in den  
VADT-Studienarm mit  
intensiver Behandlung



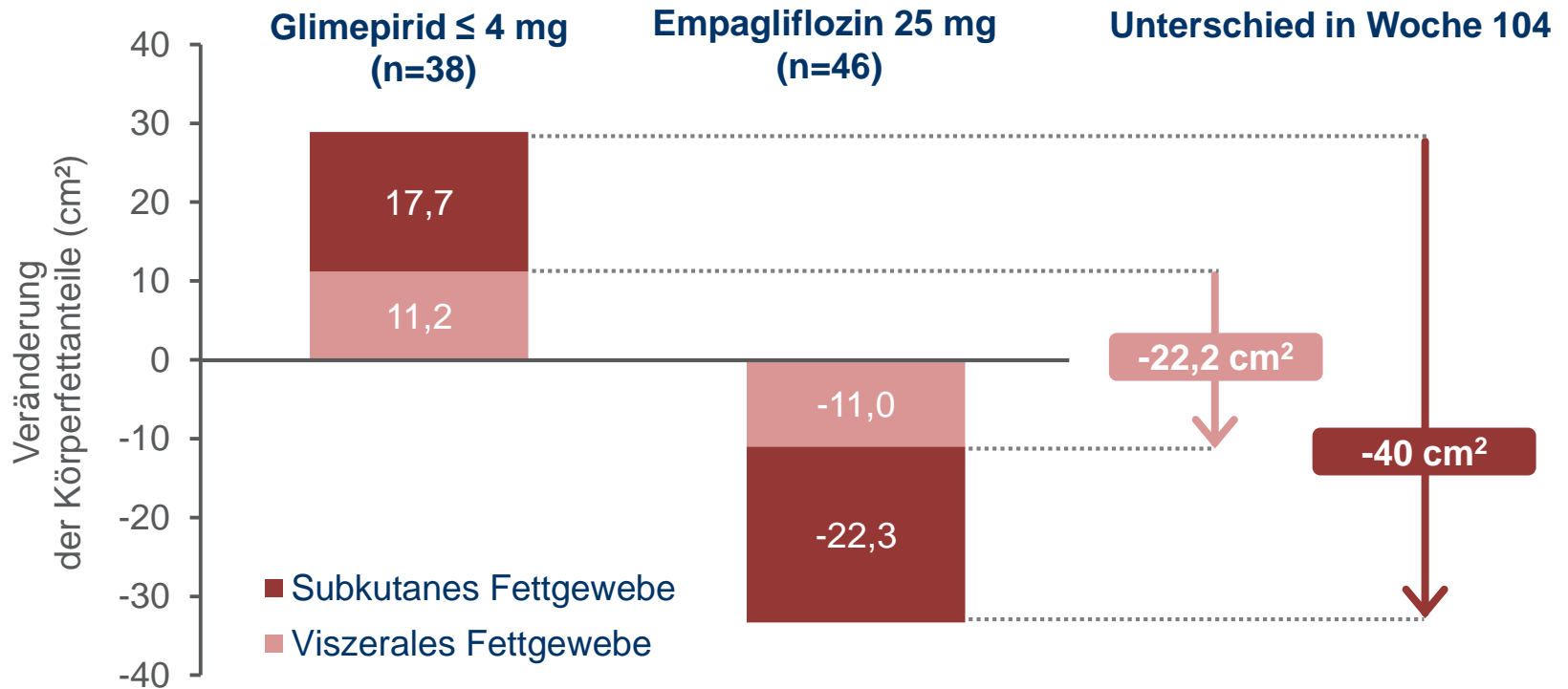
Mittlere Diabetes-Dauer  
zur Baseline = 11,5 Jahre

Die obere gepunktete Linie repräsentiert den geschätzten Verlauf des HbA<sub>1c</sub> auf Basis der durchschnittlichen Blutzuckerverläufe in der UKPDS-Studie. Die untere gepunktete Linie stellt den idealen Verlauf des HbA<sub>1c</sub> dar. Die durchgezogene Linie repräsentiert den zeitlichen Verlauf des HbA<sub>1c</sub> in der VADT-Studie.

VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial

Referenz: Del Prato S. *Diabetologia* 2009; 52(7):1219-26.

# Empagliflozin vs. Glimепирид – Körperfettanteile nach 2 Jahren\*



\*Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Gewichtsabnahme.

Referenz: Ridderstråle M, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(9):691-700, Suppl. Material .