

# Empagliflozin reduziert das Risiko für Mortalität sowie makro- und mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung

## Empagliflozin Reduces the Risk of Mortality, Macro- and Microvascular Events in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease

### Autoren

Jochen Seufert<sup>1</sup>, Jan-Christoph Galle<sup>2</sup>, Martina Manning<sup>3</sup>, Volkmar Schmid<sup>4</sup>, Michael Lehrke<sup>5</sup>

### Institute

- 1 Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- 2 Klinik für Nephrologie und Dialyseverfahren, Märkische Kliniken GmbH Klinikum Lüdenscheid, Germany
- 3 Medizinische Abteilung, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany
- 4 Medical Affairs Deutschland, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany
- 5 Medizinische Klinik I, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Germany

### Schlüsselwörter

Empagliflozin, SGLT-2-Inhibitor, Diabetes mellitus, Mortalität, Kardiovaskuläre Endpunktstudie

### Key words

cardiovascular outcome trial, empagliflozin, SGLT-2 inhibitor, diabetes mellitus, mortality

eingereicht 13.02.2017

akzeptiert 30.05.2017

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-112658> | Diabetologie 2017; 12: 294–306 © Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York, ISSN 1861-9002

### Korrespondenzadresse

Dr. Volkmar Schmid  
Medical Affairs Deutschland, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim, Germany  
Tel.: ++ 49/61 32/77 14 20 57  
[volkmar.schmid@boehringer-ingelheim.com](mailto:volkmar.schmid@boehringer-ingelheim.com)

### ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus haben auch bei optimierter Lipidsenkung, Blutdruckkontrolle und Blutzuckereinstellung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Zur Abbildung der kardiovaskulären Sicherheit neu zugelassener Antidiabetika verlangen die Arzneimittelbehörden FDA und EMA den Nachweis für Nichtunterlegenheit bezüglich kardiovaskulärer Sicherheit gegenüber Placebo in Endpunktstudien. Während für verschiedene neuere Antidiabetika bisher die Nichtunterlegenheit in kardiovaskulären Sicherheitsstudien gezeigt wurde, konnte mit Empagliflozin erstmals in der EMPA-REG OUTCOME®-Studie und nachfolgend mit Liraglutid in der LEADER-Studie eine präspezifizierte kardiovaskuläre Überlegenheit im Vergleich zu Placebo demonstriert werden; auch mit Semaglutid wurde in der SUSTAIN-6-Studie eine statistisch signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erreicht. Die Gabe von Empagliflozin, einem Hemmer des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), zusätzlich zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie führte zu einer signifikanten relativen Risikoreduktion des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall um 14 % gegenüber Placebo. Diese Risikoreduktion wurde maßgeblich durch die Senkung der kardiovaskulären Mortalität um 38 % erreicht. Zudem zeigten sich gegenüber Placebo relative Risikoreduktionen von 35 % bzw. 39 % für stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz bzw. für das Neuauftreten oder die Verschlechterung einer Nephropathie. Empagliflozin reduzierte die Gesamtmortalität relativ um 32 %. Welche Mechanismen den nachgewiesenen Risikoreduktionen zugrunde liegen, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Diskutiert werden vor allem eine Entlastung des Herzens durch Ausscheidung von überschüssigem Natrium, Glukose und Wasser, hämodynamische Effekte an der Niere über eine Normalisierung des tubulo-glomerulären Feedbacks oder auch eine durch Ketonkörper energetisch günstigere Substratnutzung im vorgeschädigten Herzen. Empagliflozin war, mit Ausnahme einer erhöhten

Rate an Genitalinfektionen, die generell mit dem Wirkmechanismus von SGLT-2-Hemmern assoziiert sind, gut verträglich.

## ABSTRACT

Patients with type 2 diabetes mellitus face an increased risk of cardiovascular events, even under conditions of optimal lipid reduction, blood pressure and blood glucose control. To ensure cardiovascular safety of novel antidiabetic drugs, FDA and EMA regulations require evidence of non-inferiority compared to placebo in cardiovascular outcome studies for approval. Previously, cardiovascular safety of various newer antidiabetic drugs was observed in dedicated non-inferiority trials. In contrast, the EMPA-REG OUTCOME® study was the first trial to demonstrate for empagliflozin, followed by the LEADER trial for liraglutide, prespecified cardiovascular superiority of an individual antidiabetic medication versus placebo. Subsequently, semaglutide showed a significant reduction in cardiovascular events in the SUSTAIN 6 trial. Administration of empagliflozin, a sodium glucose-linked cotransporter (SGLT-2) inhibitor, in addition to antidiabetic and cardiovascu-

lar standard of care medication led to a significant relative risk reduction by 14 % of the primary composite endpoint composed of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke as compared to placebo. This overall risk reduction was mainly driven by a significant 38 % reduction in cardiovascular death. Furthermore, empagliflozin reduced the relative risk of hospitalisations for heart failure, or incident or worsening nephropathy by 35 % and 39 %, respectively. Empagliflozin reduced the relative risk of all-cause mortality by 32 %. The underlying mechanisms for the observed risk reductions are not yet completely understood. Specifically, relieving the heart from excess glucose, sodium and water, effects on renal hemodynamics and restored tubuloglomerular feedback as well as a substrate shift towards ketone bodies resulting in better energy consumption in the diabetic heart are considered. Empagliflozin was well tolerated but associated with an increased incidence of genital infections, which are generally associated with the mode of action of SGLT-2 inhibitors.

## Einleitung

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) besitzen ein zwei- bis vierfach höheres Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, als Menschen ohne T2DM [1, 2]. Die koronare Herzkrankheit zeigt dabei die höchste Prävalenz unter den kardiovaskulären Erkrankungen bei Menschen mit T2DM, gefolgt von Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Darüber hinaus wurde das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, die wesentlich die Prognose der Patienten mit T2DM verschlechtert, lange unterschätzt [3]. Bei Männern und Frauen über 50 Jahren mit T2DM und einer kardiovaskulären Vorerkrankung ist die Lebenserwartung im Durchschnitt um 7,5 bzw. 8,2 Jahre verkürzt, wobei mehr als die Hälfte der Todesfälle durch ein kardiovaskuläres Ereignis verursacht werden [4, 5]. Demzufolge steht die Senkung der makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Therapie des T2DM im Mittelpunkt nationaler und internationaler Leitlinien und Behandlungsempfehlungen [6, 7]. Ältere Endpunktstudien haben gezeigt, dass das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen durch eine gute Blutzuckerkontrolle reduziert werden kann [8, 9]. Trotzdem ist Diabetes mellitus in vielen Teilen der Welt nach wie vor die häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz [10–12]. Bis zu 40 % der Patienten mit T2DM sind früher oder später von einer Niereninsuffizienz betroffen, wobei die interindividuelle Varianz bis zum Eintreten der ersten Krankheitszeichen sehr groß ist (wenige Jahre bis Jahrzehnte) [11–13]. Den Nachweis, dass durch eine intensive Blutzuckertherapie eine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse erreicht wird, blieben ältere Outcomestudien hingegen im Wesentlichen schuldig, da die Blutzuckersenkung wenig Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko im Verlauf der Studienbeobachtung hatte. Mehrjährige Nachbeobachtungen nach Abschluss der Studien konnten teilweise eine

signifikante Senkung kardiovaskulärer Ereignisse durch eine frühe intensive Blutzuckersenkung nachweisen [14–16]. Blutzuckerkontrolle per se scheint sich erst langfristig positiv auf das kardiovaskuläre Risiko auszuwirken. Demzufolge liegt die Inzidenzrate von Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität bei Patienten mit T2DM deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Aufgrund der stetig steigenden Prävalenz von T2DM ist damit eine weitere Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen zu erwarten [14].

## Studien zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit

Während frühere klinische Studien kaum einen Vorteil der Blutzuckerkontrolle hinsichtlich makrovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit T2DM zeigen konnten und in der ACCORD-Studie sogar eine Übersterblichkeit unter intensiver Blutzuckertherapie zu verzeichnen war [17–19], rückte zunehmend der Aspekt der kardiovaskulären Sicherheit einer antidiabetischen Therapie auf der Basis von Einzelsubstanzen in den Vordergrund. Nachdem in einer inzwischen widerlegten Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse für Rosiglitazon beschrieben wurde [20], ist seit 2008 durch die Zulassungsbehörden der Nachweis einer langfristigen kardiovaskulären Sicherheit vor und nach Zulassung neuer Antidiabetika vorgegeben [21]. In der EMPA-REG OUTCOME®-Studie mit dem Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2) Empagliflozin konnte erstmals eine Überlegenheit im primären Endpunkt MACE-3 zugunsten eines einzelnen Wirkstoffs gezeigt werden [22]. Auch in der LEADER-Studie konnte nachfolgend eine Überlegenheit des einmal täglich zu injizierenden GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid beim Auftreten des primären Endpunkts

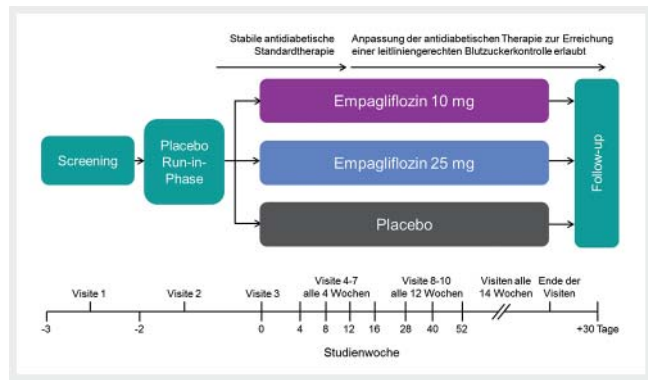
MACE-3 nachgewiesen werden [23]. Für einen weiteren GLP-1-Rezeptoragonisten, das einmal wöchentlich zu injizierende Semaglutid, wurde im Rahmen einer Phase-3-Zulassungsstudie ebenfalls ein Vorteil beim Auftreten von MACE-3-Ereignissen gegenüber Placebo demonstriert [24].

## EMPA-REG OUTCOME®-Studie

Empagliflozin zeigte bereits im Phase-3-Studienprogramm, dass die Substanz den HbA<sub>1c</sub>, das Körpergewicht und den Blutdruck klinisch relevant senkt und, abgesehen von Genitalinfektionen, die durch den Wirkmechanismus (Induktion einer Glukosurie) bedingt sind, ein positives Verträglichkeitsprofil aufweist [25]. Die Untersuchung makro- und mikrovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit T2DM und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung in der EMPA-REG OUTCOME®-Studie erfolgte nach regulatorischen Vorgaben.

### Studiendesign

EMPA-REG OUTCOME® (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT01131676) ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit drei Behandlungsarmen (Empagliflozin 10 mg oder 25 mg oder Placebo, jeweils zusätzlich zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie; ► **Abb. 1**), die in 42 Ländern durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> von 7–10 % und hohem kardiovaskulärem Risiko aufgrund vorbestehender Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die bisherige antidiabetische und kardiovaskuläre Standardtherapie (Antidiabetika, Antihypertensiva, Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer) wurde beibehalten und sollte im Studienverlauf kontinuierlich und leitliniengerecht angepasst werden, um möglichst in allen Studienarmen vergleichbare Zielwerte zu erreichen. Der primäre kombinierte Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall). Die Studie war ereignisgesteuert und wurde im Hinblick auf die statistische Aussagekraft so lange durchgeführt, bis bei zumindest 691 Patienten ein MACE-3-Ereignis eingetreten war. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war MACE-4 (MACE-3 plus Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris). Weitere kardiovaskuläre Endpunkte waren unter anderem die Einzelkomponenten von MACE-4 sowie Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamtmortalität, transiente ischämische Attacke (TIA), neu auftretende Albuminurie und neue oder sich verschlechternde Nephropathie (kombinierter Endpunkt aus Progression zur Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinin-Werts bei gleichzeitiger eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate] ≤ 45 ml/min, Einleitung einer Nierenersatztherapie oder Tod durch Nierenerkrankung) [26]. Zudem wurde die Wirkung von Empagliflozin auf HbA<sub>1c</sub>, Nüchternblutzucker, Körpergewicht, Bauchumfang, Blutdruck, Pulsrate, Lipide, Harnsäure und eGFR zu vorab definierten Zeitpunkten während des Studienverlaufs gemessen (► **Abb. 1**). Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse erfolgte über die gesamte Studiendauer. Im Studienverlauf auftretende Todesfälle sowie andere zu MACE gehörende Ereignisse wurden von mehreren verblindeten, externen, klinischen Event-Komitees bewertet [22].



► **Abb. 1** Studiendesign der EMPA-REG OUTCOME®-Studie. Nach Zinman et al. 2014, Cardiovascular Diabetology, 13: 102. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0> [refif]

Die Studie war von Beginn an statistisch darauf ausgelegt, in hierarchischer Testung zunächst Nichtunterlegenheit und dann Überlegenheit zeigen zu können (Empagliflozin vs. Placebo für MACE-3 und MACE-4). Für die primäre Analyse wurden die Daten der beiden Empagliflozin-Gruppen (10 mg und 25 mg) gepoolt. Darüber hinaus wurden verschiedene Subgruppen analysiert (Alter zu Studienbeginn, Geschlecht, Rasse, Ethnizität, Region, HbA<sub>1c</sub>, BMI, Blutdruck, eGFR, Albumin-Kreatinin-Ratio, kardiovaskuläre Risikofaktoren, antidiabetische Medikation, Anwendung von Statinen, Antihypertonika, Antikoagulanzen) [26].

### Patienten-Charakteristika

Insgesamt wurden 7042 Patienten in 592 Studienzentren eingeschlossen. Nach der zweiwöchigen Run-in-Phase wurden 7034 Patienten (72 % männlich, durchschnittliches Alter 63,1 Jahre) auf die 3 Behandlungsarme randomisiert. Insgesamt flossen die Daten von 7020 Patienten in die Primäranalyse ein. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 3,1 Jahre. Insgesamt beendeten 97,0 % der Patienten die Studie, und zu Studienende war der Vitalstatus für 99,2 % der Patienten bekannt [22]. Die Baseline-Charakteristika waren in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar (► **Tab. 1**). Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Studienbeginn betrug 8,1 %. Fast alle Patienten (99 %) hatten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (47 % Myokardinfarkt, 23 % Schlaganfall). Etwa ein Zehntel der Patienten litt unter Herzinsuffizienz. Die Mehrheit der Patienten wies eine eingeschränkte Nierenfunktion im Sinne einer eGFR (gemäß CKD-EPI-Formel) unter 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf (52 % CKD-Stadium 2, 26 % CKD-Stadium 3). Eine Albuminurie war zu Studienbeginn bei 40 % der Patienten bekannt. Insgesamt wies zu Studienbeginn ein großer Anteil der Patienten eine gute Versorgung mit Antidiabetika (Metformin, ca. 74 %; Insulin, ca. 48 %), Lipidsenkern (ca. 80 %), Antihypertensiva (ca. 95 %) sowie Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmern (ca. 89 %) auf (► **Tab. 1**) [22].

### Wirksamkeit

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse werden für die gepoolten Daten beider Empagliflozin-Dosierungen (10 mg und 25 mg) dargestellt.

► **Tab. 1** Baseline-Charakteristika.

Parameter	Placebo (N = 2333)	Empagliflozin 10 mg (N = 2345)	Empagliflozin 25 mg (N = 2342)
Alter, Jahre (MW±SD)	63,2 ± 8,8	63,0 ± 8,6	63,2 ± 8,6
Männlich, n (%)	1680 (72,0%)	1653 (70,5%)	1683 (71,9%)
HbA <sub>1c</sub> , %	8,08 ± 0,84	8,07 ± 0,86	8,06 ± 0,84
Anzahl Jahre seit der T2DM-Diagnose (MW±SD)			
▪ ≤ 5	423 ± 18,1	406 ± 17,3	434 ± 18,5
▪ > 5 – 10	571 ± 24,5	585 ± 24,9	590 ± 25,2
▪ > 10	1339 ± 57,4	1354 ± 57,7	1318 ± 56,3
Antidiabetische Medikation, n (%)			
▪ Metformin	1734 (74,3%)	1729 (73,7%)	1730 (73,9%)
▪ Sulfonylharnstoff	992 (42,5%)	985 (42,0%)	1029 (43,9%)
▪ DPP-4-Inhibitor	267 (11,4%)	282 (12,0%)	247 (10,5%)
▪ Thiazolidindione	101 (4,3%)	96 (4,1%)	102 (4,4%)
▪ Insulin	1135 (48,6%)	1132 (48,3%)	1120 (47,8%)
▪ Insulin-Tagesdosis, U (MW±SD)	65 ± 50,6	65 ± 47,9	66 ± 48,9
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
BMI, kg/m <sup>2</sup> (MW ± SD)	30,7 ± 5,2	30,6 ± 5,2	30,6 ± 5,3
Systolischer Blutdruck, mmHg (MW±SD)	135,8 ± 17,2	134,9 ± 16,8	135,6 ± 17,0
Diastolischer Blutdruck, mmHg (MW±SD)	76,8 ± 10,1	76,6 ± 9,8	76,6 ± 9,7
LDL-Cholesterin, mg/dl (MW±SD)	84,9 ± 35,3	86,3 ± 36,7	85,5 ± 35,2
HDL-Cholesterin, mg/dl (MW±SD)	44,0 ± 11,3	44,7 ± 12,0	44,5 ± 11,8
eGFR, n (%)			
▪ ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	488 (20,9%)	519 (22,1%)	531 (22,7%)
▪ 60 – < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1238 (53,1%)	1221 (52,1%)	1202 (51,3%)
▪ < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	607 (26,0%)	605 (25,8%)	607 (25,9%)
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung</b>			
≥ 1 kardiovaskulärer Risikofaktor, n (%)	2307 (98,9%)	2333 (99,5%)	2324 (99,2%)
▪ Koronare Herzkrankheit	1763 (75,6%)	1782 (76,0%)	1763 (75,3%)
▪ Myokardinfarkt in der Anamnese	1083 (46,4%)	1107 (47,2%)	1083 (46,2%)
▪ Koronararterien-Bypass	563 (24,1%)	594 (25,3%)	581 (24,8%)
▪ Schlaganfall in der Anamnese	553 (23,7%)	535 (22,8%)	549 (23,4%)
▪ Periphere arterielle Verschlusskrankheit	479 (20,5%)	465 (19,8%)	517 (22,1%)
Herzinsuffizienz	244 (10,5%)	240 (10,2%)	222 (9,5%)
<b>Kardiovaskuläre Medikation</b>			
Blutdrucksenker, n (%)	2221 (95,2%)	2227 (95,0%)	2219 (94,7%)
▪ ACE-Hemmer/ARB	1868 (80,1%)	1896 (80,9%)	1902 (81,2%)
▪ Betablocker	1498 (64,2%)	1530 (65,2%)	1526 (65,2%)
▪ Diuretika	988 (42,3%)	1036 (44,2%)	1011 (43,2%)
▪ Calciumkanal-Hemmer	788 (33,8%)	781 (33,3%)	748 (31,9%)
▪ Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten	136 (5,8%)	157 (6,7%)	148 (6,3%)
▪ Andere	210 (9,0%)	209 (8,9%)	201 (8,6%)

► Tab. 1 (Fortsetzung)

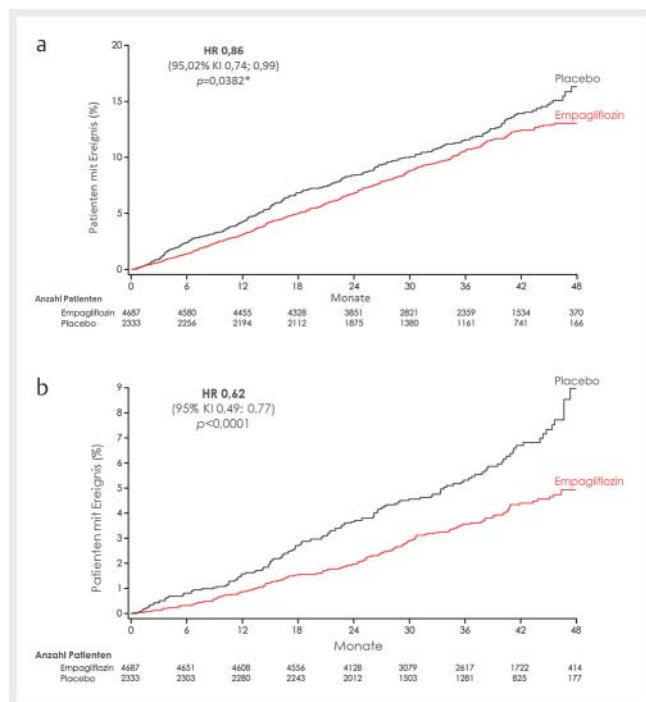
Parameter	Placebo (N = 2333)	Empagliflozin 10 mg (N = 2345)	Empagliflozin 25 mg (N = 2342)
Lipidsenker, n (%)	1864 (79,9%)	1926 (82,1%)	1894 (80,9%)
▪ Statine	1773 (76,0%)	1827 (77,9%)	1803 (77,0%)
▪ Fibrate	199 (8,5%)	214 (9,1%)	217 (9,3%)
▪ Ezetimib	81 (3,5%)	95 (4,1%)	94 (4,0%)
▪ Andere	210 (9,0%)	228 (9,7%)	228 (9,7%)
Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer	2090 (89,6%)	2098 (89,5%)	2064 (88,1%)
▪ Acetylsalicylsäure	1927 (82,6%)	1939 (82,7%)	1937 (82,7%)
▪ Clopidogrel	249 (10,7%)	253 (10,8%)	241 (10,3%)
▪ Vitamin-K-Antagonisten	156 (6,7%)	141 (6,0%)	125 (5,3%)

Die EMPA-REG OUTCOME®-Studie war darauf ausgelegt, das Auftreten klinisch relevanter kardiovaskulärer Ereignisse zu untersuchen. Eine effektive Blutzuckerkontrolle durch Empagliflozin in der Mono- oder Kombinationstherapie war bereits durch die Zulassungsstudien belegt [25, 27 – 29]. In der EMPA-REG OUTCOME®-Studie war nach 206 Wochen unter Empagliflozin eine geringfügig stärkere mittlere HbA<sub>1c</sub>-Senkung als in der Placebo-Gruppe vorhanden (7,81 % versus 8,16 %). Im Vergleich zu Placebo war Empagliflozin im Studienverlauf mit einer leichten Verringerung des Körpergewichts, des Bauchumfangs, des Harnsäurewerts sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks assoziiert. Es wurde keine Erhöhung der Herzfrequenz und geringfügige Zunahmen an LDL- und HDL-Cholesterin beobachtet [22].

### Makrovaskuläre Endpunkte

MACE-3-Ereignisse waren unter Empagliflozin signifikant seltener als unter Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,86 (95,02% KI: 0,74; 0,99), was einer 14-%igen relativen Risikoreduktion (RRR) und einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Placebo entspricht ( $p = 0,04$ ) (► Abb. 2a). Der Unterschied bei MACE-3 wurde getrieben durch eine Reduktion kardiovaskulär bedingter Todesfälle (HR 0,62; 95 % KI: 0,49; 0,77;  $p < 0,001$ ) (► Abb. 2b), wobei in allen sechs Unterkategorien von kardiovaskulärem Tod der positive Effekt von Empagliflozin vorhanden war, u. a. in den beiden Kategorien tödlicher Myokardinfarkt und tödlicher Schlaganfall [22]. Die Behandlung mit Empagliflozin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der MACE-3-Komponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR 0,87; 95 % KI: 0,70; 1,09;  $p = 0,22$ ) und Schlaganfall (HR 1,24; 95 % KI: 0,92; 1,67;  $p = 0,16$ ). Hinsichtlich MACE-4 zeigte Empagliflozin keine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Placebo (HR 0,89; 95 % KI: 0,78; 1,01;  $p = 0,08$ ), was auf die durch Empagliflozin unbeeinflusste Häufigkeit von Hospitalisierungen wegen Angina pectoris zurückzuführen ist (HR 0,99; 95 % KI: 0,74; 1,34;  $p = 0,97$ ) [22].

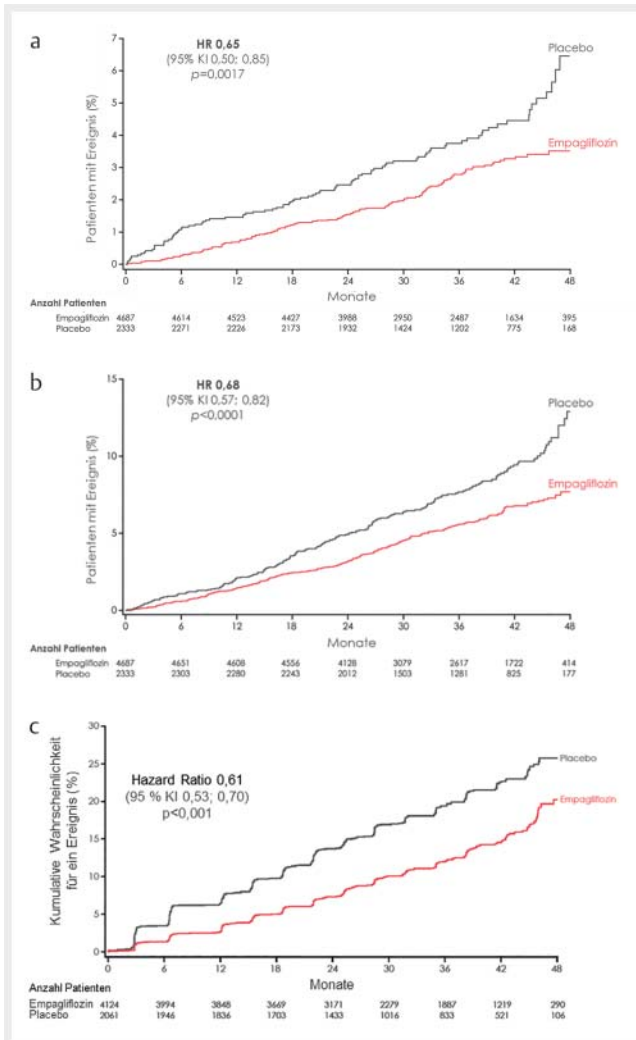
Unter Empagliflozin war das als sekundärer Endpunkt präspezifizierte relative Risiko für Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz gegenüber Placebo signifikant reduziert (HR 0,65; 95 %



► Abb. 2 Erreichen des primären Endpunkts MACE-3 **a** und Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle **b** (Nach Zinman et al. 2015, N Engl J Med 373:2117 – 2128).

KI: 0,50; 0,85;  $p = 0,002$ ) (► Abb. 3a). Von dieser Risikoreduktion profitierten Patienten unabhängig davon, ob bei ihnen zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz vorlag oder nicht [30]. Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod traten in der Empagliflozin-Gruppe signifikant seltener als in der Placebo-Gruppe auf (5,7 % vs. 8,5 %; HR 0,66; 95 % KI: 0,55; 0,79;  $p < 0,001$ ). Der Vorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Todesfälle wurde in allen Subgruppen und in beiden Empagliflozin-Behandlungsarmen beobachtet. Beim primären Endpunkt und bei kardiovaskulärem Tod lagen die Punkt-





► **Abb. 3** Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz **a**, Gesamtmortalität **b** und neue oder sich verschlechternde Nephropathie **c** (**a** und **b** nach Zinman et al. 2015, N Engl J Med 373:2117 – 2128; **c** nach Wanner et al. 2016, N Engl J Med 375:323 – 334).

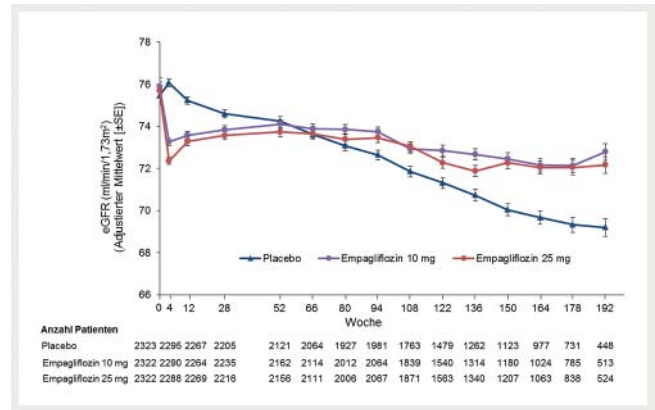
schätzer bei den Subgruppenanalysen nahezu durchweg unter 1. Dies weist darauf hin, dass die positiven Ergebnisse unter Empagliflozin für ein breites Patientenkollektiv mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung Gültigkeit haben [22].

### Gesamtmortalität

Das relative Risiko für Gesamtmortalität war in der Empagliflozin-Gruppe signifikant um 32 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR 0,68; 95 % KI: 0,57; 0,82; p < 0,0001) (► **Abb. 3b**) [22].

### Renale Endpunkte

Im Vergleich zu Placebo wurde unter Empagliflozin das Neuauftreten oder eine Verschlechterung einer Nephropathie um 39 % (HR 0,61; 95 % KI: 0,53; 0,70; p < 0,001) (► **Abb. 3c**) sowie die Progression zur Makroalbuminurie um 38 % (HR 0,62; 95 % KI: 0,54; 0,72; p < 0,001) reduziert [31]. Eine noch deutlichere Reduktion um 46 % gegenüber Placebo wurde beim kombinierten Endpunkt



► **Abb. 4** Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (eGFR [nach CKD-EPI-Formel]) (Nach Wanner et al. 2016, N Engl J Med 375:323 – 334).

aus Verdopplung der Kreatininkonzentration im Serum, Einleitung einer Nierenersatztherapie oder Tod infolge Nierenerkrankung festgestellt (HR 0,54; 95 % KI: 0,40; 0,75; p < 0,001). In Übereinstimmung traten auch die einzelnen renalen Ereignisse einer Verdopplung der Kreatininkonzentration im Serum (HR 0,56; 95 % KI: 0,39; 0,79; p < 0,001) und der Einleitung einer Nierenersatztherapie (HR 0,45; 95 % KI: 0,21; 0,97; p = 0,04) in der Empagliflozin-Gruppe signifikant seltener als in der Placebo-Gruppe auf. Der Vorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich Neuauftreten oder Verschlechterung einer Nephropathie war konsistent in den untersuchten Subgruppen vorhanden. Die eGFR blieb unter Empagliflozin nach einer anfänglichen Abnahme über den weiteren Studienverlauf weitgehend konstant, während sie unter Placebo kontinuierlich abnahm (► **Abb. 4**). Die initiale eGFR-Abnahme unter Empagliflozin war nach Absetzen der Medikation bei Studiende weitgehend reversibel [31].

Die getrennte Auswertung für Empagliflozin 10 mg und 25 mg zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Dosierungen für MACE-3, MACE-4, kardiovaskulär bedingten Tod, Gesamtmortalität, Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz und neue oder sich verschlechternde Nephropathie [22, 30, 31].

### Sicherheit

Insgesamt war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, in den beiden Empagliflozin-Gruppen und der Placebo-Gruppe vergleichbar (► **Tab. 2**) [22]. Auf den Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren zurückzuführende Genitalinfektionen traten in den Empagliflozin-Gruppen häufiger auf. Die diabetische Ketoazidose war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar selten (Anteil der betroffenen Patienten: Empagliflozin 10 mg [0,1 %] und 25 mg [<0,1 %], Placebo [<0,1 %]). Die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien war ebenfalls zwischen den Studienarmen vergleichbar: Empagliflozin 10 mg (28 %) und 25 mg (27,6 %), Placebo (27,9 %). Auch die Zahl der schweren Hypoglykämien mit Notwendigkeit zur Fremdhilfe war unter Placebo und beiden Empagliflozin-Dosierungen vergleichbar

► **Tab. 2** Unerwünschte Ereignisse.

Ereignis	Placebo (N = 2333)	Empagliflozin 10 mg (N = 2345)	Empagliflozin 25 mg (N = 2342)
UE insgesamt	2139 (91,7 %)	2112 (90,1 %)	2118 (90,4 %)
UE mit schwerer Ausprägung	592 (25,4 %)	536 (22,9 %)	564 (24,1 %)
Schwerwiegendes UE			
▪ Insgesamt	988 (42,3 %)	876 (37,4 %)	913 (39,0 %)
▪ Tod	119 (5,1 %)	97 (4,1 %)	79 (3,4 %)
Zum Abbruch der Einnahme von Studienmedikation führendes UE	453 (19,4 %)	416 (17,7 %)	397 (17,0 %)
Bestätigte Hypoglykämie <sup>1</sup>			
▪ Insgesamt	650 (27,9 %)	656 (28,0 %)	647 (27,6 %)
▪ Intervention notwendig	36 (1,5 %)	33 (1,4 %)	30 (1,3 %)
Harnwegsinfektion	423 (18,1 %)	426 (18,2 %)	416 (17,8 %)
▪ Männer	158 (9,4 %)	180 (10,9 %)	170 (10,1 %)
▪ Frauen	265 (40,6 %)	246 (35,5 %)	246 (37,3 %)
Komplizierte Harnwegsinfektion	41 (1,8 %)	34 (1,4 %)	48 (2,0 %)
Genitalinfektion	42 (1,8 %)	153 (6,5 %)	148 (6,3 %)
▪ Männer	25 (1,5 %)	89 (5,4 %)	77 (4,6 %)
▪ Frauen	17 (2,6 %)	64 (9,2 %)	71 (10,8 %)
Volumenmangel	115 (4,9 %)	115 (4,9 %)	124 (5,3 %)
Akutes Nierenversagen	155 (6,6 %)	121 (5,2 %)	125 (5,3 %)
Akuter Nierenschaden	37 (1,6 %)	26 (1,1 %)	19 (0,8 %)#
Diabetische Ketoazidose	1 (<0,1 %)	3 (0,1 %)	1 (<0,1 %)
Thromboembolisches Ereignis	20 (0,9 %)	9 (0,4 %)	21 (0,9 %)
Knochenfraktur	91 (3,9 %)	92 (3,9 %)	87 (3,7 %)

<sup>1</sup> Definiert als Glukosewert < 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l) im Plasma oder ein Ereignis, das eine Intervention erfordert.

(► **Tab. 2**). In den Empagliflozin-Gruppen wurden weniger Patienten mit akutem Nierenversagen oder akuten Nierenschäden dokumentiert als in der Placebo-Gruppe [22].

## Diskussion

### Studien zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit

In einer Reihe von Studien, über die ► **Tab. 3** einen Überblick gibt, wurde die kardiovaskuläre Sicherheit neuer Antidiabetika im Vergleich zu Placebo untersucht. Diese Studien unterscheiden sich von früheren darin, dass die Patienten zusätzlich zur Studienmedikation mit einer optimierten antidiabetischen und kardiovaskulären (Antihypertensiva, Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer) Standardtherapie behandelt wurden, die im Studienverlauf angepasst werden konnte. Der kombinierte primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall (MACE-3) bei SAVOR-TIMI 53, EXAMINE,

LEADER, SUSTAIN-6 und EMPA-REG OUTCOME®, bzw. MACE-3 plus Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (MACE-4) bei TECOS und ELIXA [22 – 24, 32 – 35]. Untersucht wurden neuere Antidiabetika der folgenden Klassen: Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS), GLP-1-Rezeptoragonisten (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6) und SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin). In der SAVOR-TIMI-53-Studie führte die Therapie mit Saxagliptin weder zu einem Anstieg noch zu einer Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse, allerdings war die Rate von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz erhöht [32]. Auch in den Studien EXAMINE, TECOS und ELIXA wurden keine Unterschiede im Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zwischen der jeweiligen Verumgruppe und Placebo beobachtet [33 – 35]. Damit konnten sie den von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA geforderten Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen.

► **Tab. 3** Übersicht abgeschlossener kardiovaskulärer Endpunktstudien mit neuen Antidiabetika gemäß regulatorischen Vorgaben seit 2008.

Studie	Patienten	N	Intervention	Mediane Follow-up-Dauer	Primärer Endpunkt	HR (95 % KI)
SAVOR-TIMI 53 (20)	T2DM+CVD/CRF HbA <sub>1c</sub> 6,5 – 12,0 %	16 492	Saxagliptin vs. Placebo	2,1 Jahre	MACE-3	1,00 (0,89 – 1,12)
EXAMINE (21)	T2DM+ACS HbA <sub>1c</sub> 6,5 – 11,0 %	5380	Alogliptin vs. Placebo	1,5 Jahre	MACE-3	0,96 (1,16 <sup>1</sup> )
TECOS (22)	T2DM+CVD HbA <sub>1c</sub> 6,5 – 8,0 %	14 671	Sitagliptin vs. Placebo	3,0 Jahre	MACE-4	0,98 (0,88 – 1,09)
ELIXA (23)	T2DM+ACS HbA <sub>1c</sub> 5,5 – 11 %	6068	Lixisenatid vs. Placebo	2 Jahre	MACE-4	1,02 0,89 – 1,17
LEADER (24)	T2DM+CVD/CRF HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0 %	9340	Liraglutid vs. Placebo	3,8 Jahre	MACE-3	0,87 (0,78 – 0,97)
SUSTAIN-6 (25) <sup>2</sup>	T2DM+CVD/CRF HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0 %	3297	Semaglutid vs. Placebo	2,1 Jahre	MACE-3	0,74 (0,58 – 0,95)
EMPA-REG OUTCOME® (27)	T2DM+CVD HbA <sub>1c</sub> 7,0 – 10 %	7020	Empagliflozin vs. Placebo	3,1 Jahre	MACE-3	0,86 (0,74 – 0,99)

ACS: Akutes Koronarsyndrom; CRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE-3: Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall; MACE-4: MACE-3 + Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.

<sup>1</sup> oberes Konfidenzintervall.

<sup>2</sup> Phase-3-Zulassungsstudie, Testung auf Überlegenheit war nicht präspezifiziert.

## Gegenüberstellung der Ergebnisse von kardiovaskulären Endpunktstudien mit neueren Antidiabetika

Mit Empagliflozin wurde erstmals in einer großen Endpunktstudie eine signifikante Senkung des relativen Risikos für den präspezifizierten primären Endpunkt MACE-3, Gesamtmortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und renale Endpunkte bei Patienten mit T2DM und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt [22, 30, 31]. Für eine über drei Jahre behandelte Gesamtpopulation wies Empagliflozin eine Number Needed to Treat (NNT) von 39 auf, sodass pro 39 über drei Jahre mit Empagliflozin behandelte Patienten ein Todesfall verhindert werden konnte [22]. Auch in den später publizierten LEADER- und SUSTAIN-6-Studien konnte ein Vorteil der GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid und Semaglutid gegenüber Placebo für MACE-3 und renale Endpunkte demonstriert werden. Für Liraglutid und Semaglutid konnte jedoch keine signifikante Risikoreduktion für stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz beobachtet werden; bei Semaglutid wurde zudem keine Risikoreduktion der Gesamtmortalität festgestellt (► **Tab. 4**; [23, 24]). Aus der LEADER-Studie ergibt sich für eine dreijährige Liraglutid-Behandlung eine NNT von 98 zur Vermeidung eines Todesfalls [23]. Als grundlegender Unterschied im Design dieser drei Studien ist zu beachten, dass in SUSTAIN-6 im Gegensatz zu EMPA-REG OUTCOME® und LEADER die Testung auf Überlegenheit im primären Endpunkt nicht präspezifiziert war und es sich um eine vor der Zulassung abgeschlossene Phase-3-Studie handelte. Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien EMPA-REG OUTCOME®, LEADER und SUSTAIN-6 besteht im Hinblick auf das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardiovaskulärer Vorerkrankung (z. B. akutes Koronar-

syndrom, Herzinsuffizienz) und chronischer Nierenerkrankung bei den eingeschlossenen Patienten (► **Tab. 3**). Darüber hinaus war die mediane Beobachtungszeit in SUSTAIN-6 mit 2,1 Jahren kürzer als bei EMPA-REG OUTCOME® mit 3,1 bzw. LEADER mit 3,8 Jahren (► **Tab. 3**).

## Gegenüberstellung der Ergebnisse weiterer kardiovaskulärer Endpunktstudien

Bei allen anderen bislang abgeschlossenen Studien zur kardiovaskulären Sicherheit (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, ELIXA) lag die Obergrenze des Konfidenzintervalls für den primären Endpunkt (MACE-3 bzw. MACE-4) zwar unterhalb des von der FDA für Nichtunterlegenheit geforderten Werts von 1,3, jedoch konnte in keiner dieser Studien eine signifikante Senkung des kardiovaskulären Risikos durch die untersuchten Substanzen beobachtet werden [32 – 35]. Andere blutzuckersenkende Therapeutika aus der Gruppe der Thiazolidindione (Glitazone) und der DDP-4-Inhibitor Saxagliptin wurden mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht [32, 36]. Im Vergleich zu den Studien SAVOR-TIMI 53, TECOS, EXAMINE, ELIXA, LEADER und SUSTAIN-6 zeigte EMPA-REG OUTCOME® die niedrigste auf das Jahr umgerechnete Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz [22 – 24, 30, 32 – 35].

Für die Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe ist die Datenlage hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte widersprüchlich. So zeigte die UGDP-Studie Ende der neunziger Jahre für Tolbutamid gegenüber Placebo eine Erhöhung kardiovaskulärer Todesfälle, was zunächst zu Sicherheitsbedenken führte [37]. In UKPDS 33 und



► Tab. 4 Gegenüberstellung der Ergebnisse von kardiovaskulären Endpunktstudien mit Risikoreduktion beim primären Endpunkt MACE-3.

Endpunkt	EMPA-REG OUTCOME®			LEADER			SUSTAIN-6 <sup>1</sup>		
	Empagliflozin <sup>2</sup>	Placebo <sup>2</sup>	Hazard Ratio <sup>3</sup>	Liraglutid <sup>2</sup>	Placebo <sup>2</sup>	Hazard Ratio <sup>3</sup>	Semaglutid <sup>2</sup>	Placebo <sup>2</sup>	Hazard Ratio <sup>3</sup>
MACE-3 <sup>4</sup>	3,74	4,39	0,86 (0,74;0,99)	3,4	3,9	0,87 (0,78;0,97)	3,24	4,44	0,74 (0,58;0,95)
CV-Tod	1,24	2,02	0,62 (0,49;0,77)	1,2	1,6	0,78 (0,66;0,93)	1,29	1,35	0,98 (0,65;1,48)
Gesamtmortalität	1,94	2,86	0,68 (0,57;0,82)	2,1	2,5	0,85 (0,74;0,97)	1,82	1,76	1,05 (0,74;1,50)
n-t-MI	1,60	1,85	0,87 (0,70;1,09)	1,6	1,8	0,88 (0,75;1,03)	1,40	1,92	0,74 (0,51;1,08)
n-t-Schlaganfall	1,12	0,91	1,24 (0,92;1,67)	0,9	1,0	0,89 (0,72;1,11)	0,80	1,31	0,61 (0,38;0,99)
HHF	0,94	1,45	0,65 (0,50;0,85)	1,2	1,4	0,87 (0,73;1,05)	1,76	1,61	1,11 (0,77;1,61)
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie <sup>5</sup>	4,78	7,60	0,61 (0,53;0,70)	1,5	1,9	0,78 (0,67;0,92)	1,86	3,06	0,64 (0,46;0,88)

CV = kardiovaskulär; HHF = Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; MACE = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events); MI = Myokardinfarkt; n-t = nicht tödlicher.

<sup>1</sup> SUSTAIN-6 ist im Gegensatz zu EMPA-REG OUTCOME® und LEADER eine Phase-3-Zulassungsstudie; die Testung auf Superiority war nicht präspezifiziert.

<sup>2</sup> Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

<sup>3</sup> HR (95 % Konfidenzintervall).

<sup>4</sup> war jeweils primärer Endpunkt (CV-Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall).

<sup>5</sup> Die Zusammensetzung dieses kombinierten Endpunkts variierte: EMPA-REG OUTCOME®: Neuauftreten einer Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins bei einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Beginn einer Nierensatztherapie oder Tod aufgrund einer Nierenerkrankung; LEADER: Neuauftreten einer Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins bei einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Notwendigkeit einer andauernden Nierensatztherapie oder Tod aufgrund einer Nierenerkrankung; SUSTAIN-6: anhaltende Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins bei einer Kreatinin-Clearance <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Beginn einer andauernden Nierensatztherapie.

ADVANCE konnte später jedoch die kardiovaskuläre Sicherheit von Sulfonylharnstoffen gezeigt werden [38, 39], und auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 bestätigte unter Einschluss von 115 randomisierten klinischen Studien keine Erhöhung des Risikos für MACE von Sulfonylharnstoffen gegenüber Vergleichstherapien [40]. Auch in der Gruppe der Glitazone ist die Datenlage heterogen. Zwar fand sich für Muraglitazar im FDA-Assessment ein Anhalt für eine potenzielle Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [41], und auch Rosiglitazon zeigte ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und kardiovaskulären Tod [20], wohingegen die Open-Label-Daten aus RECORD keine Erhöhung von kardiovaskulären Todesfällen unter Rosiglitazon nachweisen konnten [42] und PROactive für Pioglitazon sogar eine signifikante 16 %ige Reduktion von MACE-3 als sekundärem Endpunkt ergab [43].

UKPDS zeigte für Insuline bei intensiver glykämischer Kontrolle eine Verbesserung mikrovaskulärer, jedoch nicht makrovaskulärer Endpunkte [44], und erst im Langzeit Follow-up über 10 Jahre ergab sich ein makrovaskulärer Benefit im Sinne einer Reduktion von Myokardinfarkten unter intensivierter glykämischer Kontrolle [16]. Insbesondere für hypoglykämische Episoden werden ungünstige Auswirkungen und Zusammenhänge mit kardiovaskulären Risiken diskutiert [45].

Zwischen den aktuellen Studien EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>, LEADER und SUSTAIN-6, die allesamt eine signifikante Risikoreduktion im primären kombinierten Endpunkt MACE-3 zeigen konnten, bestanden allerdings Unterschiede im Beitrag der Einzelkomponenten. Im Gegensatz zu Liraglutid, bei dem in der LEADER-Studie alle drei MACE-Komponenten zu dem Ergebnis beitrugen, waren bei Empagliflozin in der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie der kardiovaskuläre Tod mit einer RRR von 38 % und bei Semaglutid in SUSTAIN-6 der nicht tödliche Schlaganfall mit einer RRR von 39 % die Komponenten mit dem stärksten Effekt (► **Tab. 4**; [22–24]). In der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie waren nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle nicht signifikant verändert [22, 46]. Auch hinsichtlich renaler Outcomes unterschieden sich diese Studien mit einem ausgeprägteren Benefit unter Empagliflozin (RRR 39 % in EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>) und Semaglutid (RRR 36 % in SUSTAIN-6) als unter Liraglutid (RRR 22 % in LEADER), wobei die genaue Definition des kombinierten Nephropathie-Endpunktes geringfügig zwischen den Studien variierte (► **Tab. 4**; [23, 24, 31]).

Bei der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie lässt die frühzeitige Trennung der Ereigniskurven bei den Endpunkten kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität zwischen Empagliflozin und Placebo (► **Abb. 2b, 3a, b**) einen wesentlichen Effekt eines nicht HbA<sub>1c</sub>-basierten Mechanismus vermuten.

### Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Empagliflozin in der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie

In der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie war der Anteil der Patienten mit UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten in allen Armen vergleichbar. Auch die Häufigkeit der unter SGLT-2-Inhibition auftretenden diabetischen Ketoazidose war in den beiden Empagliflozin-Gruppen und der Placebo-Gruppe vergleichbar (► **Tab. 2**). Eine umfassende Sicher-

heitsanalyse von Empagliflozin zeigte anhand gepoolter Daten von über 12 000 Patienten aus 17 Studien der Phasen I–III (zuzüglich 6 Verlängerungsstudien), die auf Placebo, Empagliflozin 10 mg oder 25 mg randomisiert waren, eine in allen drei Gruppen vergleichbare Gesamtinzidenz von UE, schwerwiegenden UE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten [47]. Empagliflozin war im Vergleich zu Placebo mit keiner höheren Inzidenz von Hypoglykämien assoziiert, außer in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Insulin. Die Häufigkeit von diabetischer Ketoazidose war in dieser Metaanalyse vergleichbar für Empagliflozin und Placebo (Anteil der betroffenen Patienten: Empagliflozin 10 mg [0,1 %] und 25 mg [<0,1 %], Placebo [0,1 %]) [47]. Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten sind somit in dieser Metaanalyse und der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie konsistent und bestätigen ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil von Empagliflozin.

### Potenzielle Wirkmechanismen

Über welchen Mechanismus bzw. welche Mechanismen die protektive Wirkung von Empagliflozin auf das kardiovaskuläre sowie renale Risiko vermittelt wird, ist bisher nicht geklärt. Generell führt Empagliflozin zur Blutzuckersenkung, indem es die renale Glukoserückresorption verringert und somit eine verstärkte Glukoseausscheidung über den Urin bewirkt. Darüber hinaus wurde mit Empagliflozin eine positive Wirkung auf Blutdruck, Gewicht, viszerale Adipositas, Hyperinsulinämie, arterielle Steifigkeit, Albuminurie, zirkulierende Harnsäurekonzentration und oxidativen Stress beobachtet [48]. Insbesondere die frühzeitige Risikoreduktion von kardiovaskulärem Tod, stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz sowie neuer oder sich verschlechternder Nephropathie nach Therapiebeginn deuten darauf hin, dass diese Effekte eher hämodynamischer Natur sind und nicht auf eine Vermeidung von Atherosklerose zurückführbar sein dürften [49]. Ebenfalls denkbar ist ein Zusammenspiel mehrerer Wirkmechanismen.

Die SGLT-2-Inhibition führt nicht nur zur Hemmung der Rückresorption von Glukose, sondern auch von Natrium. Es wird vermutet, dass dadurch eintretende renale hämodynamische Effekte für die Nephroprotektion verantwortlich sein könnten [50]. Infolge der erhöhten Glukosemenge im Primärharn kommt es bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einer Hochregulation der SGLT-2-Expression. Eine erhöhte Zahl von SGLT-2-Molekülen würde aufgrund des Co-Transports von Natrium und Glukose in einer verminderten Natriummenge an der Macula densa resultieren. Dies könnte über ein tubulo-glomeruläres Feedback eine Dilatation des glomerulären Vas afferens mit konsekutiver intraglomerulärer Druckerhöhung und renaler Hyperfiltration erklären. Diese Hyperfiltration entspräche auch den frühen Zeichen einer diabetischen Nephropathie und dieser könnte durch SGLT-2-Inhibition entgegengewirkt werden, da vermehrt Natrium zur Macula densa gelangen würde. Dies könnte über ein tubulo-glomeruläres Feedback die Verengung des glomerulären Vas afferens bewirken und würde damit zu einer Normalisierung des intraglomerulären Drucks und Reduktion der Hyperfiltration führen. Eine Abschwächung der renalen Hyperfiltration konnte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes gezeigt werden [51]. Die in der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie beobachtete langsamere Progression der Niereninsuf-

fizienz und niedrigere Rate an Nephropathien in der Empagliflozin-Gruppe gegenüber Placebo ist von besonderer klinischer Bedeutung, da Diabetes mellitus die häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz in vielen Teilen der Welt ist [10 – 12].

Die Kombination aus vermehrter Ausscheidung von Glukose, Natrium und Wasser sowie normalisiertem tubulo-glomerulären Feedback könnte den kardialen und renalen Benefit der SGLT-2-Hemmung erklären: Indem der Flüssigkeitsverlust durch die Ausscheidung von Glukose und Natrium über den Urin erhöht wird, kommt es außerdem zur Senkung von intravaskulärem Volumen und systolischem Blutdruck sowie zu einer signifikanten Erhöhung des Hämatokrits. Diese Veränderungen reduzieren kardiale Stressfaktoren und verbessern möglicherweise zusätzlich die myokardiale Sauerstoffverfügbarkeit. Daraus ergäbe sich eine Entlastung des Herzens und somit eine Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion, eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit für Lungenödeme und somit eine Risikoreduktion für Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz und tödlich verlaufende Arrhythmien. Eine Verbesserung der kardialen Funktion könnte wiederum zu einer besseren Nierendurchblutung und Nierenfunktion führen [52].

Ein weiterer Erklärungsansatz für den kardio-renalen Nutzen liegt in einer günstigen Beeinflussung der kardialen Energienutzung, beispielsweise über Ketonkörper, die unter SGLT-2-Hemmung vermehrt auftreten können („Thrifty Substrate“- oder „Fuel“-Hypothese) [53 – 55].

## Übertragbarkeit der Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME®-Studie

Ob die in der EMPA-REG OUTCOME®-Studie gewonnenen Erkenntnisse auf andere SGLT-2-Inhibitoren übertragbar sind, werden derzeit noch laufende Studien zu Dapagliflozin (DECLARE-TIMI58, NCT01 730 534), Canagliflozin (CREDENCE, NCT02 065 791) und Ertugliflozin (VERTIS, NCT01 986 881) zeigen, deren Ergebnisse 2017 – 2020 erwartet werden. Eine Metaanalyse mit 11 292 Patienten aus acht Phase-3-Studien weist darauf hin, dass auch bei Patienten mit geringem oder mittlerem kardiovaskulären Risiko Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer Risikoreduktion bei MACE-3 (HR 0,66; 95 % KI: 0,39; 1,12) und MACE-4 (HR 0,59; 95 % KI: 0,36; 0,95) führen könnte [57].

## Fazit

Zusammenfassend steht mit Empagliflozin eine Therapieoption zur Verfügung, mit der das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Vorerkrankung reduziert werden kann. Aufgrund der Ergebnisse aus der EMPA-REG OUTCOME®-Studie wie auch anderer Antidiabetika mit positiven Ergebnissen aus kardiovaskulären Endpunktstudien ist ein erheblicher Einfluss auf die zukünftige Wahl der Therapiestrategien bei T2DM anzunehmen. Dies spiegelt sich bereits durch die Erwähnung von Empagliflozin in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Kanadischen (CDA) und Amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, der Amerikanischen Endokrinologie-Gesellschaften (AACE/ACE) wie auch in zwei Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wider [58 – 63].

Aufgrund der vorliegenden Daten können vor dem Hintergrund des hohen kardiovaskulären Risikos und der potenziell schlechten Prognose für Niereninsuffizienz Patienten mit T2DM in vielfältiger Hinsicht von Empagliflozin profitieren, da die Substanz nicht nur das Risiko für kardiovaskulären Tod, Gesamtmortalität und Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz senkt, sondern sich auch positiv auf renale Endpunkte und die Erhaltung der glomerulären Filtrationsrate auswirkt. Die besondere Bedeutung der positiven Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME®-Studie wird auch dadurch deutlich, dass Empagliflozin als erstes Antidiabetikum vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Vorerkrankung in der oralen Zwei-, Drei- und Mehrfach-Kombinationstherapie sowie der Add-on-Therapie mit Insulin zuerkannt bekam [64].

## Addendum

Kürzlich wurden die Ergebnisse zu den gepoolten CANVAS-Studien, CANVAS und CANVAS-R, publiziert. Diese sich im Studiendesign, der Studienpopulation und den präspezifizierten Endpunkten von der EMPA-REG OUTCOME®-Studie unterscheidende Studie zeigte für Canagliflozin eine Superiorität für MACE-3. Hinsichtlich anderer Endpunkte gab es jedoch teils signifikant abweichende Ergebnisse im Vergleich zur EMPA-REG OUTCOME®-Studie [65].

## Interessenkonflikt

J. Seufert hat Vortragshonorare und/oder Beraterhonorare und/oder Forschungsförderung (als zweckgebundene Drittmittel) von Apitope, Astra Zeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), GI-Dynamics, Glaxo Smith Kline (GSK), Intarcia, Ipsen, Janssen, LifeScan, Lilly, Merck Sharp Dohme (MSD), Medscape, Novartis, NovoNordisk, Omniamed, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Servier, Takeda und Ypsomed erhalten.

J. Galle hat Honorare für Vortragstätigkeit und/oder Beratertätigkeit von AMGEN, Fresenius Medical Care (FMC), Hexal, Boehringer Ingelheim und Roche erhalten.

M. Manning ist Angestellte der Firma Lilly Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, und besitzt Aktien von Eli Lilly and Company.

V. Schmid ist Angestellter der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Medical Affairs Deutschland.

M. Lehrke hat Honorare für Referententätigkeit und Beratung von Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novo Nordisk, MSD, Sanofi-Aventis und AMGEN erhalten. Es besteht Forschungsunterstützung durch Boehringer Ingelheim.

## Danksagung

Medical-Writing-Unterstützung erfolgte durch Petra Jöstingmeyer (med:unit GmbH, Köln).

## Literatur

- [1] Meigs JB. Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; 40 (Suppl. 2): S358 – S361
- [2] Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215 – 2222

- [3] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105–113
- [4] Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB et al. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1145–1151
- [5] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127 (1): e6–e245
- [6] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. 2013. zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: 1. Auflage. Version 3: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie)
- [7] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S60–S71
- [8] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853
- [9] Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD008143
- [10] Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res* 2015; 2015: Article ID 697010
- [11] Stewart JH, McCredie MR, Williams SM et al. Trends in incidence of treated end-stage renal disease, overall and by primary renal disease, in persons aged 20–64 years in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998–2002. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12 (5): 520–527
- [12] Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 73–81
- [13] National Kidney Foundation. 2015. Verfügbar unter: [www.kidney.org/atoz/content/diabetes](http://www.kidney.org/atoz/content/diabetes)
- [14] Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–1523
- [15] Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197–2206
- [16] Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589
- [17] Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–828
- [18] Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- [19] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559
- [20] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471
- [21] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
- [22] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
- [23] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [24] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [25] Gallwitz B, Merker L, Hohberg C et al. Empagliflozin – Insulinunabhängige Kontrolle der Glykämieparameter bei Diabetes mellitus Typ 2 durch Inhibition des Natrium-Glukose-Cotransporters SGLT2. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2015; 10: 247–265
- [26] Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102
- [27] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1650–1659
- [28] Roden M, Weng J, Eilbracht J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 208–219
- [29] Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815–1823
- [30] Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526–1534
- [31] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334
- [32] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326
- [33] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335
- [34] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242
- [35] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2016; 373: 2247–2257
- [36] McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 843–851
- [37] Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 789–830
- [38] UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853
- [39] Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- [40] Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulphonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 938–953

- [41] Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005; 294: 2581–2586
- [42] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135
- [43] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 66: 1279–1289
- [44] UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853
- [45] Khunti K, Davies M, Maieed A et al. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015; 38: 316–322
- [46] Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk Stroke; 2017; 48: 1218–1225
- [47] Kohler S, Salsali A, Hantel S et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2016; 38: 1299–1313
- [48] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 90–100
- [49] Kahles F, Marx N. Aktuelle kardiovaskuläre Outcome-Studien bei Diabetes. *Diabetologie* 2016; 12: 88–95
- [50] Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016; 89: 524–526
- [51] Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587–597
- [52] Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59: 1333–1339
- [53] Heerspink H, Perkins B, Fitchett D et al. SGLT2 inhibitors in the treatment of diabetes: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752–772
- [54] Mudaliar S, Alloju S, Henry R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1115–1122
- [55] Ferranini E, Mark M, Mayoux E. Protection in the EMPA-REG OUTCOME™ trial: a „thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108–1114
- [56] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013; 166: 217–223.e11
- [57] Salsali A, Kim G, Woerle HJ et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metabol* 2016; 18: 1034–1040
- [58] Landgraf R, Kellerer M, Fach E et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM – Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2015; 11 (Suppl. 2): 140–151
- [59] Goldenberg R, Clement M, Hanna A et al. Policies, Guidelines and Consensus Statements – Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016; 40: 193–195
- [60] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Position Statements. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S52–S71
- [61] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 Executive Summary. *Endocr Pract* 2016; 22: 84–113
- [62] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381
- [63] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975
- [64] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf)
- [65] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925