

JATROS

Diabetologie & Endokrinologie

Juli 2021

Reprint



SGLT2-Hemmung mit Empagliflozin (Jardiance®,
Synjardy®)

Kardiorenale Protektion bei Typ-2-Diabetes

Fachkurzinformation

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. Jardiance 25 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT 2)-Hemmer, ATC-Code: A10BK03. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Typ-2-Diabetes mellitus. Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutdruckkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Herzinsuffizienz:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. Stand der Fachkurzinformation: Juni 2021

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20. **Anwendungsgebiete:** Synjardy wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung: • bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutdruckkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. • Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). • Diabetisches Präkoma. • Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). • Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. • Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock. • Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. Stand der Fachkurzinformation: April 2020

Impressum: Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Christian Fexa. E-Mail: christian.fexa@universimed.com. Projektleitung: Karin Duderstadt. Grafik: Andreas Kurzmann. Druck: flyeralarm GmbH, Wr. Neudorf. Gerichtsstand: Wien. Entgeltliche Information gemäß § 26 Mediengesetz. Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber. Im Auftrag von Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. **UNIVERSIMED** MEDIZIN IM FOKUS

Kardiorenale Protektion bei Typ-2-Diabetes

Die Reduktion des kardiovaskulären und renalen Risikos spielt in der Planung der blutzuckersenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes heute die entscheidende Rolle.

Antidiabetika mit dokumentiertem kardio- und renoprotektivem Potenzial sollen bevorzugt eingesetzt werden. Der SGLT2-Hemmer Empagliflozin hat in aktuellen Leitlinien daher eine herausragende Position.

Auch wenn kardiovaskuläre (KV) Komplikationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in den vergangenen Jahrzehnten stark zurückgegangen sind, so bleiben sie doch die primäre Todesursache in dieser Gruppe.¹ In Österreich werden jedes Jahr rund 27 000 Menschen mit Diabetes wegen eines Myokardinfarkts, 25 000 wegen eines Schlaganfalls und 24 000 im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen. Ebenso bleibt diabetische Nephropathie, trotz der enormen therapeutischen Fortschritte auf diesem Gebiet, ein bedeutsamer Zuweisungsgrund zur Nierenersatztherapie in Österreich.²

EMPA-REG OUTCOME leitet Paradigmenwechsel ein

KV Outcome-Studien (CVOT), beginnend mit der 2015 publizierte Studie EMPA-REG OUTCOME,³ haben den Zugang zur blutzuckersenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes grundlegend verändert. Als

erstes Antidiabetikum erreichte Empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME eine signifikante Reduktion schwerwiegender KV Ereignisse (MACE; definiert als nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder KV Tod) um 14% (Tab. 1). KV bedingte Todesfälle wurden um 38% gesenkt, die Gesamtmortalität wurde um 32% reduziert.³

Besonders eindrucksvoll war der Effekt von Empagliflozin – zusätzlich zu einer leitliniengerechten Standardtherapie inklusive weiteren Antidiabetika und KV Präparaten – auf die Herzinsuffizienz: Im Beobachtungszeitraum von median 3,1 Jahren waren Spitalsaufnahmen wegen Herzinsuffizienz um 35% seltener als in der Kontrollgruppe (Tab. 1),³ wobei dieser Benefit schon 17 Tage nach Studienbeginn signifikant war.⁴ KV Todesfälle waren unter Empagliflozin nach 2 Monaten signifikant reduziert; im Studienverlauf wurde dieser Effekt sogar noch deutlicher (Abb. 1).^{4,5} Den präspezifizierten renalen Endpunkt (Neuaufreten oder Verschlechterung einer

Nierenerkrankung) reduzierte Empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME um 39%, den post hoc erhobenen Komposit-Endpunkt Verdopplung des Serum-Kreatinins, Nierenersatztherapie oder renaler Tod um 46%.⁶

Nachfolgende CVOT, die zum Nachweis der KV Sicherheit von SGLT2-Hemmern bei Personen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt wurden, haben die in EMPA-REG OUTCOME beobachteten Effekte auf die Herzinsuffizienz (Tab. 1) und die Progression der chronischen Nierenerkrankung im Grundsatz bestätigt. Eine signifikante Verhinderung von Todesfällen (KV und gesamt) konnte bisher aber nur für Empagliflozin gezeigt werden.^{7,8}

Benefits von Empagliflozin auch ohne Endorganerkrankung

Aus dem Vergleich der Ergebnisse in den CVOT mit SGLT2-Hemmern⁷ lässt sich ableiten, dass die KV Benefits des Wirkprinzips, insbesondere bezogen auf Herzinsuffizienz

	EMPA-REG OUTCOME Empagliflozin	VERTIS-CV Ertugliflozin	CANVAS Program Canagliflozin	DECLARE-TIMI 58 Dapagliflozin
Teilnehmerzahl	7020	8246	10142	17160
Dauer (median), Jahre	3,1	3,0	2,4	4,2
vorbestehende CVD, %	100	100	66	41
3P-MACE	HR = 0,86 (0,74–0,99)	HR = 0,99 (0,88–0,112)	HR = 0,86 (0,75–0,97)	HR = 0,93 (0,84–1,03)
KV Tod	HR = 0,62 (0,49–0,77)	HR = 0,92 (0,77–1,10)	HR = 0,87 (0,72–1,06)	HR = 0,98 (0,82–1,17)
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR = 0,65 (0,50–0,85)	HR = 0,70 (0,54–0,90)	HR = 0,67 (0,52–0,87)	HR = 0,73 (0,61–0,88)

Abkürzungen: CVD = kardiovaskuläre (KV) Erkrankung; 3P-MACE (nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, KV Tod; HR = Hazard-Ratio

Tab. 1: Endpunktreduktion (versus Standard of Care) in kardiovaskulären Outcome-Studien mit SGLT2-Hemmern bei Personen mit Typ-2-Diabetes. Signifikante Outcomes sind grün hinterlegt⁷

(Tab. 1) und renale Komplikationen, nicht davon abhängig sind, ob vor Behandlungsbeginn bereits eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorlag. Die Leitlinien-Komitees der Fachgesellschaften haben daraus den Schluss gezogen, dass Personen mit KV Risikofaktoren, aber ohne manifeste Endorganschädigung von der SGLT2-Therapie gleichermaßen profitieren (siehe unten).^{9,10}

Für Empagliflozin stützen die Ergebnisse der EMPRISE-Studie diese These. Für diese „Real world“-Untersuchung wurden Daten von rund 39 000 statistisch abgeglichenen Personenpaaren mit Typ-2-Diabetes ausgewertet, die zwischen 2014 und 2017 auf Empagliflozin oder aber auf einen DPP-4-Hemmer eingestellt wurden.¹¹ Die demografischen und klinischen Merkmale der Studienteilnehmer (Durchschnittsalter: ca. 60 Jahre, HbA_{1c}: 8,5 %, Anteil der Patienten mit manifester KV Erkrankung: 28 %)¹¹ sind repräsentativ für einen Großteil der ambulant behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes. Spitalsaufnahmen im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz waren in der Empagliflozin-Gruppe um 54 % (Hauptdiagnose) bzw. 37 % (Haupt- oder Nebendiagnose) seltener als in der Vergleichsgruppe.¹¹ In einer weiteren EMPRISE-Auswertung mit rund 46 000 Personenpaaren, die mit Empagliflozin oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP1-RA) behandelt wurden, kam es zu einem ähnlichen Ergebnis: -42 % weniger Spitalsaufnahmen wegen Herzinsuffizienz (Hauptdiagnose) als in der Vergleichsgruppe.¹²

Guidelines: Fokus auf Herz und Nieren

Nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen heute, zur Reduktion des KV und renalen Risikos von Menschen mit Typ-2-Diabetes bevorzugt Antidiabetika einzusetzen, die (wie Empagliflozin) positive Outcome-Ergebnisse in diesen Indikationen nachweisen können.⁸⁻¹⁰ Bei Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung verfügen SGLT2-Hemmer über die stärkste Studienevidenz und werden in diesen Indikationen explizit als primäre Therapieerweiterung nach Metformin positioniert. Von der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft erhält Empagliflozin als einziger SGLT2-Hemmer eine Klasse-1B-Empfehlung für die Reduktion des Mortalitätsrisiko bei Personen mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung.⁸

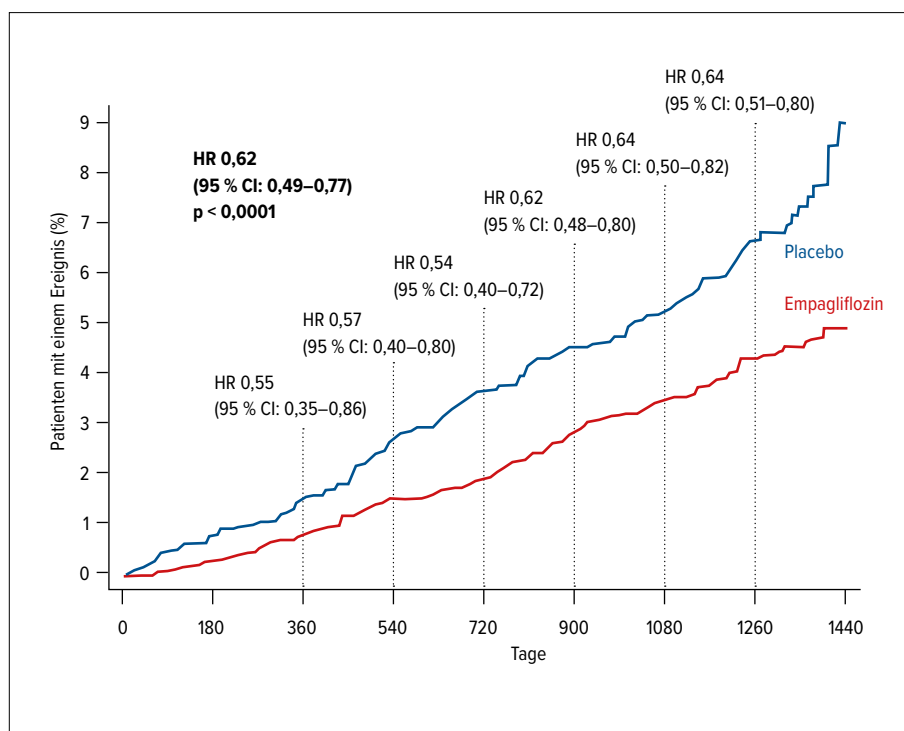


Abb. 1: Kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie⁵

Bei einer atherosklerotischen KV Erkrankung (ASCVD) werden SGLT2-Hemmer und GLP1-RA gleichrangig als bevorzugte Therapieerweiterung positioniert.¹⁰ Die jüngsten Updates der Diabetesleitlinien positionieren SGLT2-Hemmer und GLP1-RA darüber hinaus auch dann als bevorzugte Erweiterung nach Metformin, wenn noch keine manifeste ASCVD, jedoch eine entsprechende Risikodisposition vorliegt.^{9,10} In beiden Fällen sollte die Therapie „rasch“ in Ergänzung zu Metformin begonnen werden.¹⁰

Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen

In der therapeutischen Praxis haben SGLT2-Hemmer noch nicht den Stellenwert, der ihnen aufgrund der Datenlage zustehen würde. Nach Daten der Medizinischen Universität Wien werden bei vielen Patienten, die von einem SGLT2-Hemmer profitieren könnten, keine Therapieanpassung vorgenommen, weil das HbA_{1c} unter antidiabetischer Therapie unter 7 % liegt. Dabei empfehlen Diabetes-Fachgesellschaften einhellig, die Entscheidung für die SGLT2-Hemmer-Therapie abhängig vom kardioresalen Risikostatus, nicht aber vom aktuell gemessenen oder angestrebten HbA_{1c}-Wert zu treffen.⁹ Ergänzend dazu hält eine österreichische diabetologisch-

kardiologische Expertengruppe fest, dass der SGLT2-Hemmer, wenn für die Reduktion des KV Risikos erforderlich, auch bei niedrigen HbA_{1c}-Werten nicht abgesetzt werden soll.¹⁴

Bericht:
Dr. Albert Brugger

Quelle:

Virtuelle ÖDG-Frühjahrestagung 2021, Symposium „Herzensangelegenheit „Der kardiometabolische Patient“, Vorträge von Ch. Schellkshorn (Korneuburg/Stockerau) und A. Niessner (Wien)

Literatur:

- 1 American Diabetes Association: Diabetes Care 2021; 2021; 44(Suppl. 1): S125–S150
- 2 Prischl FC et al.: Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 1920–7
- 3 Zinman B et al.: N Engl J Med 2015; 373: 2117–28
- 4 Verma S et al.: Diabetes 2020(Suppl 1): Abstr 28-OR
- 5 Fitchett D et al.: J Am Coll Cardiol 2018; 71: 364–67
- 6 Wanner C et al.: N Engl J Med 2016; 375: 323–34
- 7 McGuire DK et al.: JAMA Cardiol 2021; 6: 148–158
- 8 Cosentino F et al.: Eur Heart J 2020; 41: 255–323
- 9 Buse JB et al.: Diabetologia 2020; 63: 221–8
- 10 Österreichische Diabetes Gesellschaft 2021; www.oedg.at/oedg_leitlinien.html
- 11 Paterno E et al.: Diabetes 2020(Suppl 1): Abstr 134-LB
- 12 Paterno E et al.: Circulation 2019; 140(Suppl 1): Abstr 11928
- 13 Hofer F et al.: Cardiovasc Drugs Ther 2021 Mar 5; online ahead of print
- 14 Niessner A et al.: J Kardiologie 2020; 27: 402–4

Typ-2-Diabetes

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

DIE KRAFT MEHR ZU ERREICHEN

**Jardiance® ist der einzige SGLT2i
mit signifikanter Reduktion des
CV Todes bei T2D^{1,3}**

38%
**RRR FÜR
CV TOD^{1,2*}**



*Erwachsene Patienten mit nicht ausreichend behandeltem
Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung.¹
RRR: relative Risikoreduktion
1) JARDIANCE Fachinformation, Stand Juni 2021. 2) Zinman B et al,
N Engl J Med 2015;373:2117-2128. 3) ÖDG, Antihyperglykämische
Therapie 2021 (Powerpoint), Version 1.1, 03.02.2021, www.oedg.at

AT/JAR/0821/PC-AT-102547