Medizinische Universität Graz

EMPAGLIFLOZIN IN DER THERAPIE DES DIABETES TYP 2

Karl Horvath

Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung und Klin. Abt. Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin; Medizinische Universität Graz

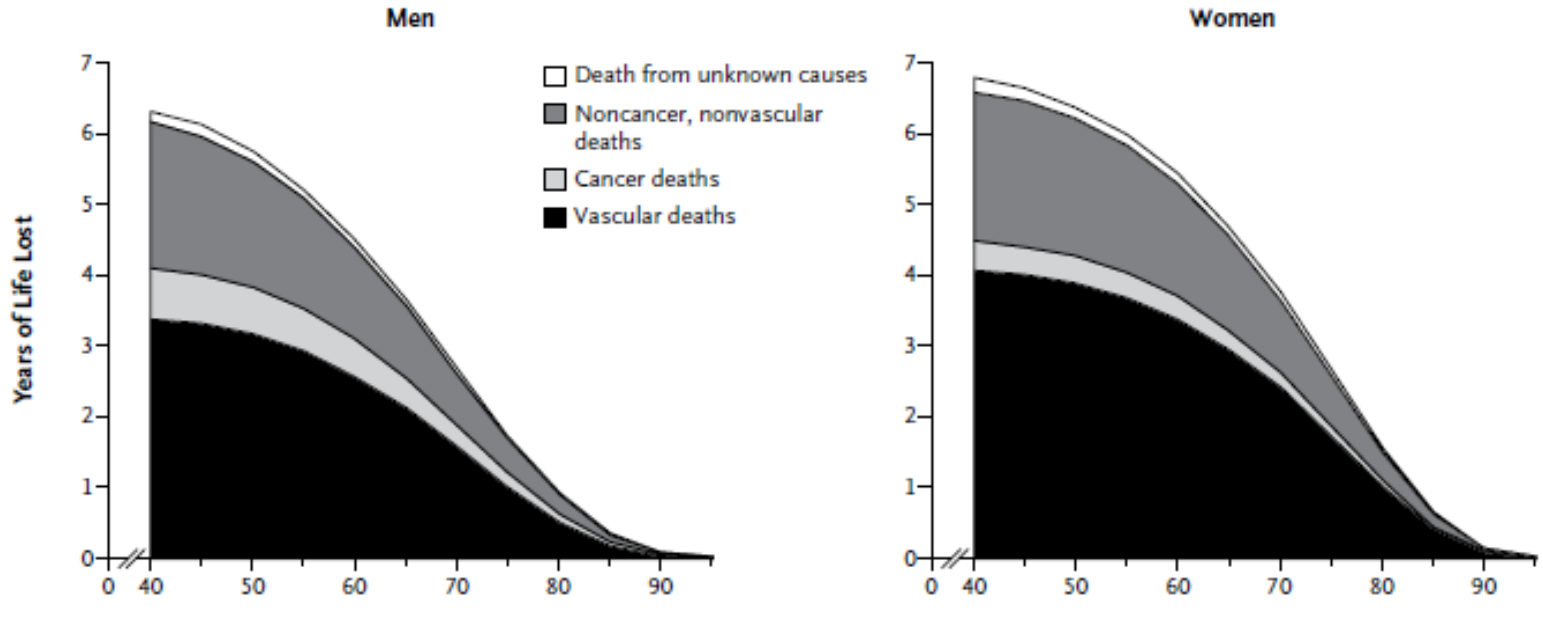
Ziel der BG-senkenden Therapie

Reduktion des Risikos für das Auftreten von

- Folgeerkrankungen
- Akute Komplikationen

T2DM Folgeerkrankungen

Emerging Risk Factors Collaboration, NEJM, 2011



BG-Senkung CVD Benefit

Context Recent reports of serious adverse events with rosiglitazone use have raised questions about whether the evidence of harm justifies its use for treatment of type 2 diabetes.

Objective To systematically review the long-term cardiovascular risks of rosiglitazone, including myocardial infarction, heart failure, and cardiovascular mortality.

Data Sources We searched MEDLINE, the GlaxoSmithKline clinical trials register, the US Food and Drug Administration Web site, and product information sheets for randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses published in English through May 2007.

Study Selection Studies were selected for inclusion if they were randomized controlled trials of rosiglitazone for prevention or treatment of type 2 diabetes, had at least 12 months of follow-up, and monitored cardiovascular adverse events and provided numerical data on all adverse events. Four studies were included after detailed screening of 1

Data Extraction diovascular morta ized contr lled tri ceiving con rol th

Results Rosi (n=94/6421 vs 83/7870; RR, 1.42; 95% confidence interval [CI], 1.06-1.91; *P*=.02) and heart failure (n=102/6421 vs 62/7870; RR, 2.09; 95% CI, 1.52-2.88; *P*<.001) without a significant increase risk of cardiovascular mortality (n=59/6421 vs 72/7870; RR, 0.90; 95% CI, 0.63-1.28;). There was no evidence of substantial heterogeneity among the trials for these nd points (tion, 18% for heart failure, and 0% for cardiovascular mortality).

Conclusion Among patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, rosiglitazone use for at least 12 months is associated with a significantly increased risk of myocardial infarction and heart failure, without a significantly increased risk of cardiovascular mortality.

JAMA®

Online article and related content current as of February 23, 2010.

Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: A Meta-analysis

Sonal Singh; Yoon K. Loke; Curt D. Furberg

JAMA. 2007;298(10):1189-1195 (doi:10.1001/jama.298.10.1189)

http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/298/10/1189

Results Rosiglitazone significantly increased the risk of myocardial infarction (n=94/6421 vs 83/7870; RR, 1.42; 95% confidence interval [CI], 1.06-1.91; *P*=.02) and heart failure (n=102/6421 vs 62/7870; RR, 2.09; 95% CI, 1.52-2.88; *P*<.001)

FDA CVD Sicherheit

2008 Kardiovaskuläre Sicherheitsstudien

Nichtunterlegenheitsstudie

Ziel: Nachweis, dass nicht mehr Personen mit experimenteller Therapie ein CVD-Ereignis erleiden als Personen mit Plazebo-Therapie.

Nichtunterlegenheit ist erreicht, wenn gleich viele* oder weniger Personen mit experimenteller Therapie ein CVD-Ereignis erleiden als Personen, die mit Plazebo behandelt werden.

* Nichtunterlegenheitsbereich

BG-Senkung CVD Benefit

	Vergleichs-substanz	Follow-up (Jahre)	CVD (%)	CVD-Endpunkt (MACE/MI)	Gesamt-mort.	Bemerkung
Diät + Insulin / SH UKPDS	keine	10	2	ns	ns	--
Diät + MF UKPDS	keine	10	-	↓	↓	--
UC + Pioglitazon (PROactive)	UC + Placebo	3	100	↓	ns	↑ Herzinsuff.
UC + Saxagliptin (SAVOR-TIMI)	UC + Placebo	2	78	ns	ns	↑ Herzinsuff.
UC + Alogliptin (EXAMINE)	UC + Placebo	1,5	100 (ACS)	ns	ns	--
UC + Sitagliptin (TECOS)	Placebo	3	100	ns	ns	--

EMPA-REG Studie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

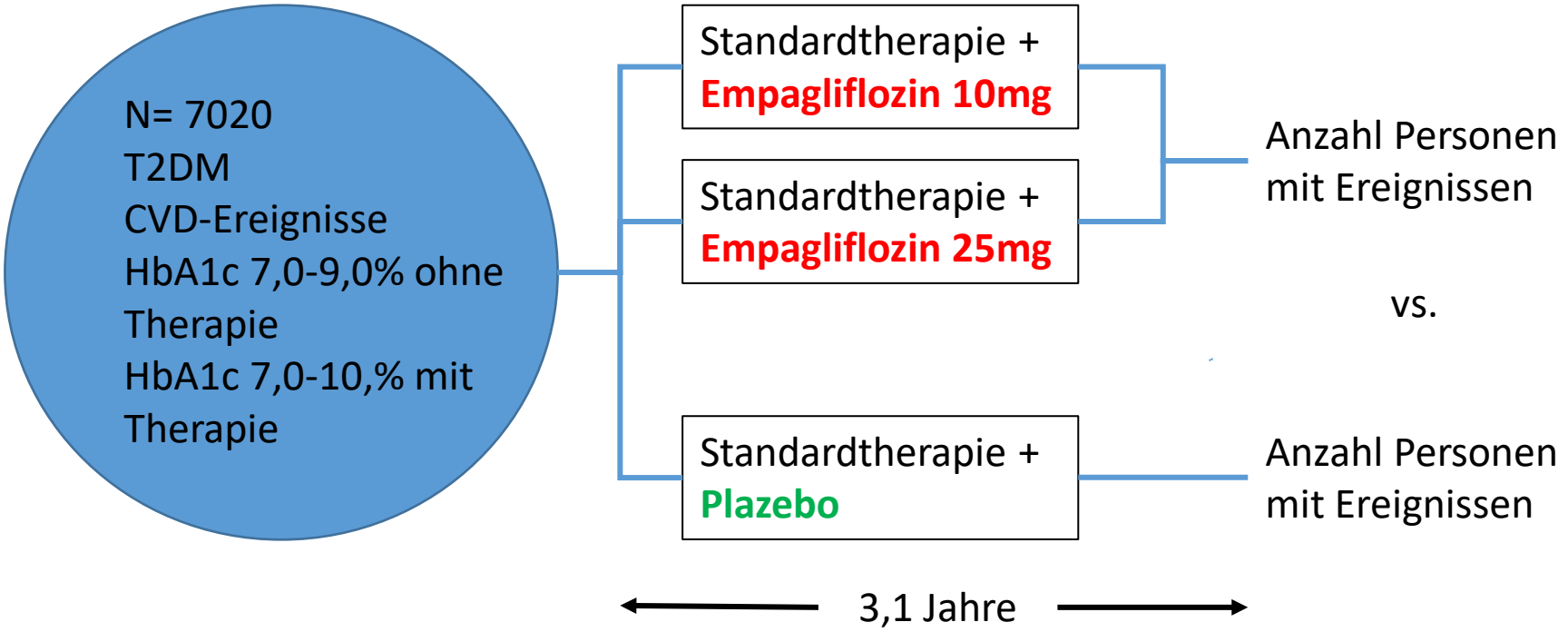
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

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

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015



Primärer Endpunkt: CVD Tod + MI + Insult

Sekundäre Endpunkte: CVD Tod + MI + Insult + Hospitalisierung instab. AP

Tod, CVD Tod, MI, Insult, TIA, Hospitalisierung instab. AP, Hospitalisierung Herzinsuffizienz

EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Med Uni Graz

BG-senkende Standardtherapie

Woche 0 – 12:

- Eskalation bei Nü-BG > 240mg/dl
- Deeskalation bei Bedarf

Woche 12 - Studienende:

- Adaption entsprechend den Zielvorgaben der lokalen Leitlinien
  - Intensivierung (Reduktion) von MF, SH, Insulin etc. mit der Intension die lokalen Zielwerte zu erreichen

EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Med Uni Graz

Endpunkt	Vergleichende Risiken		Relative Effekte OR [95% CI]	p non-infer/super
	Empagli-flozin	Plazebo		
CVD Tod + MI + Insult			**0,86 [0,74; 0,99]**	**<0,001/0,04**
CVD Tod + MI + Insult + Hosp. instab. AP			0,89 [0,78; 1,01]	<0,001/0,08
Tod			**0,68 [0,57; 0,82]**	**<0,001**
MI			0,87 [0,70; 1,09]	0,23
Insult			1,18 [0,89; 1,56]	0,26
Hosp. Herzinsuffizienz			**0,65 [0,50; 0,85]**	**0,002**

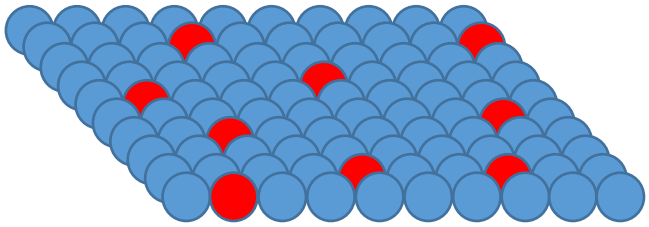
EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

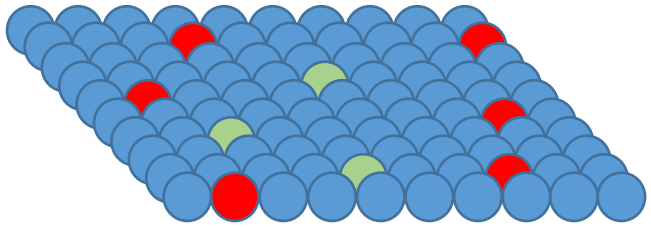
Med Uni Graz

Gesamtmortalität

Plazebo



Empagliflozin



- 3 von 100 Personen profitieren
- 97 Personen profitieren nicht
  - 91 weil sie auch unter Plazebo-Therapie nicht versterben
  - 6 Personen weil sie trotz Empagliflozin versterben
- NNT 38 (über 3 Jahre)

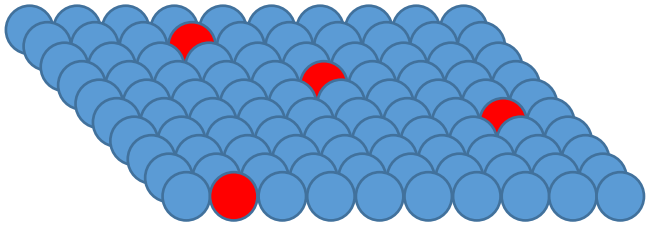
EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

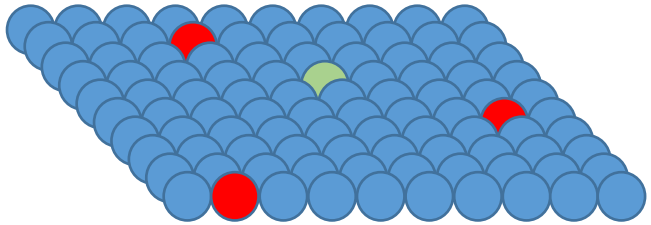
Med Uni Graz

Hospitalisierung Herzinsuffizienz

Plazebo



Empagliflozin



- 1 von 100 Personen profitieren
- 99 Personen profitieren nicht
  - 96 weil auch unter Plazebo-Therapie keine hospitalisierungspflichtige Herzinsuffizienz auftritt
  - 3 Personen weil sie trotz Empagliflozin aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden
- NNT 71 (über 3 Jahre)

EMPA-REG Studie

Endpunkt	Vergleichende Risiken		Relative Effekte [OR (95% CI)]	NNT
	Empagli-flozin	Plazebo		
CVD Tod + MI + Insult	10/100	12/100	0,86 [0,74; 0,99]	67
Tod	6/100	9/100	0,68 [0,57; 0,82]	38
Hosp. Herzinsuffizienz	3/100	4/100	0,65 [0,50; 0,85]	71
Verdoppelung Crea + GFR ≤ 45ml/min	2/100	3/100	0,56 [0,39; 0,79]	91
ESRD	<1/100	<1/100	0,45 [0,21; 0,97]	333

EMPA-REG Studie

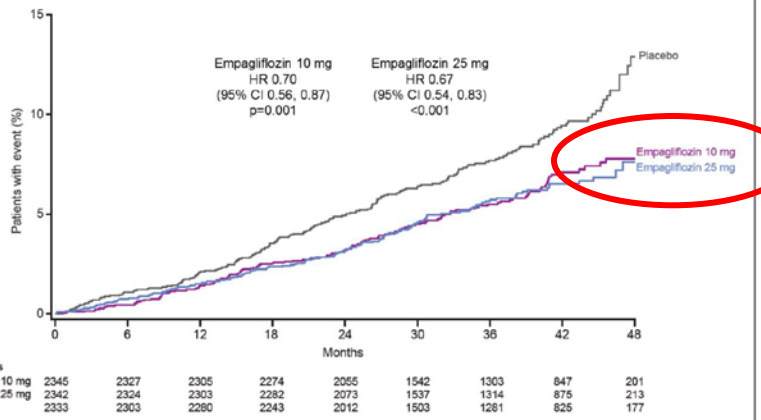
	Empagliflozin	Plazebo	NNH
Unerwünschte Ereignisse	90%	92%	-
Schwere Hypoglykämien	1,7%	1,8%	-
Genitale Infekte	6,4%	1,8%	22
Akutes Nierenversagen	5,2%	6,6%	-
Ketoazidose	0,1%	0,04%	1666

EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Med Uni Graz

C. All-cause mortality



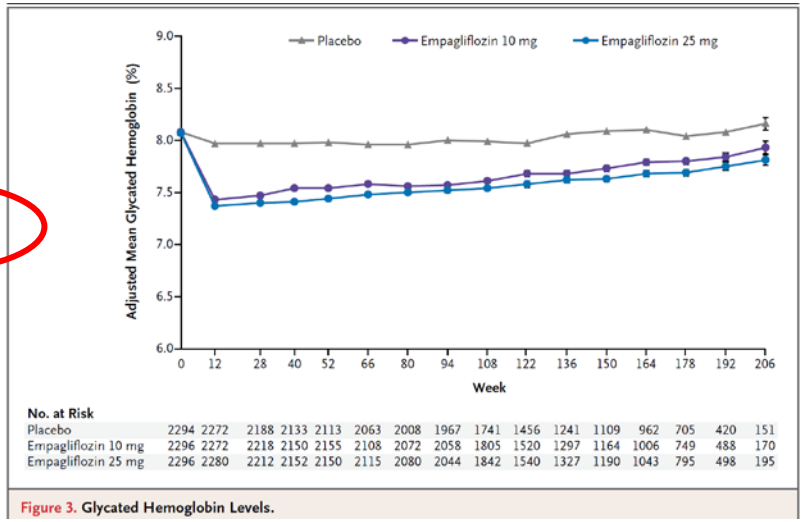
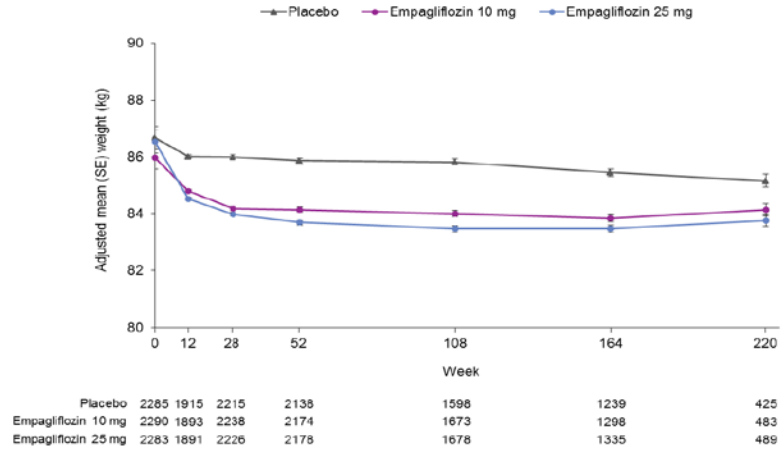
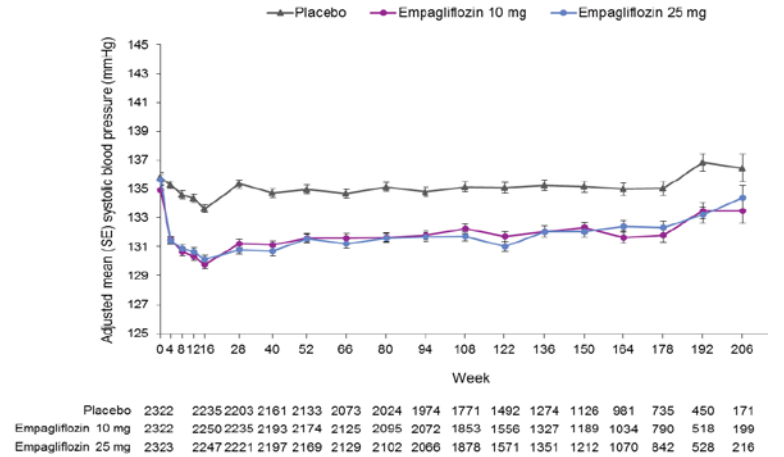


Figure 3. Glycated Hemoglobin Levels.

A. Weight



C. Systolic blood pressure



EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Med Uni Graz

Table S8. Hazard ratios for cardiovascular death in subgroups.

	Patients with event/ patients analyzed		Hazard ratio	(95% CI)	p-value for interaction
	Empagliflozin	Placebo			
All patients	172/4687	137/2333	0.62	(0.49, 0.77)	
Region					0.15
Europe	80/1926	56/959	0.72	(0.51, 1.01)	
North America plus Australia and New Zealand	40/932	25/462	0.81	(0.49, 1.33)	
Latin America	22/721	24/360	0.43	(0.24, 0.77)	
Africa	12/211	7/102	0.80	(0.31, 2.03)	
Asia	18/897	25/450	0.35	(0.19, 0.65)	

EMPEROR-Reduced

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators*

DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

EMPEROR-Reduced

- **P**: HFrEF; EF <40%; NYHA II-IV; St.p. Hospitalisierung; NT-ProBNP >1000pg/ml, >2500pg/ml
- **I**: Standardtherapie (ACE, ARB, Diuretka,Neprilysin, ß-Blocker, Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Devices) + Empagliflozin 10mg
- **C**: Standardtherapie + Plazebo
- **O**: CVD-Tod + Hospitalisierung HF; Hospitalisierung HF; GFR-Verminderung; Tod; QoL u.a.

EMPEROR - Reduced

Endpunkt (follow-up median 16 Monate)	Vergleichende Risiken: Empagliflozin n=1863	Vergleichende Risiken: Plazebo n=1867	Relative Effekte [HR (95% CI)]	NNT
CVD Tod + Hosp. Herzinsuffizienz	**19/100**	**25/100**	**0,75 (0,65; 0,86)**	**19**
CVD Tod	10/100	11/100	0,92 (0,75; 1,12)	-
Hosp. Herzinsuffizienz	**13/100**	**18/100**	**0,69 (0,59; 0,81)**	**20**
Gesamtmortalität	13/100	14/100	0,92 (0,77 ; 1,11)	-
QoL			n.s.	-
ESRD + GFR Reduktion	**2/100**	**3/100**	**0,5 (0,32; 0,77)**	**67**

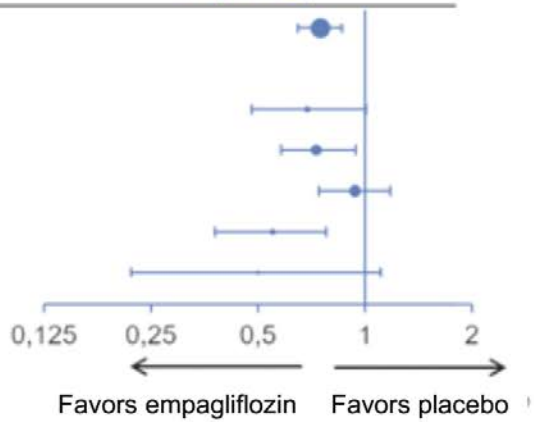
EMPEROR - Reduced

DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

	Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1863)
	N (%)	N (%)
Patients with any adverse event	1420 (76.2)	1463 (78.5)
Patients with any serious adverse event	772 (41.4)	896 (48.1)
Selected adverse events of interest		
Hypotension	176 (9.4)	163 (8.7)
Symptomatic hypotension	106 (5.7)	103 (5.5)
Volume depletion	197 (10.6)	184 (9.9)
Ketoacidosis	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoglycemic events*	27 (1.4)	28 (1.5)
In patients with type 2 diabetes	20 (2.2)	22 (2.4)
In patients without type 2 diabetes	7 (0.7)	6 (0.6)
Urinary tract infections	91 (4.9)	83 (4.5)
Complicated urinary tract infections	19 (1.0)	15 (0.8)
Genital infections	31 (1.7)	12 (0.6)
Complicated genital infections	6 (0.3)	5 (0.3)
Bone fractures	45 (2.4)	42 (2.3)
Events leading to lower limb amputation	13 (0.7)	10 (0.5)

EMPEROR - Reduced

	Empagliflozin	Placebo		
	n with event/N analysed		HR (95% CI)	HR (95% CI)
Overall	361/1863	462/1867	0.75 (0.65, 0.86)	
Region				
North America	48/212	64/213	0.69 (0.48, 1.01)	
Latin America	115/641	151/645	0.73 (0.58, 0.94)	
Europe	140/676	149/677	0.94 (0.74, 1.18)	
Asia	49/248	80/245	0.55 (0.38, 0.78)	
Other	9/86	18/87	0.50 (0.22, 1.11)	



DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

EMPEROR - Reduced

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Med Uni Graz

Werden Personen mit **HFrEF** zusätzlich zur **Standardtherapie** mit Empagliflozin anstelle von Plazebo behandelt:

- Müssen weniger Personen aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden: NNT 20 (16 Monate)
- Tritt bei weniger Personen eine wesentliche Reduktion der Nierenfunktion auf: NNT 67 (16 Monate)
- Versterben innerhalb von 16 Monaten nicht weniger Personen
- Treten bei mehr Personen genitale Infekte auf NNH 91 (16 Monate)

Übersicht SGLT2-Hemmer

		Empagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin
Tod	T2DM	+	-[3]	-
	HF	-	+	
CVD-Ereignisse	T2DM	+	-	+
	HF	?[1]	+	
Hosp. Herzinsuffizienz	T2DM	+	+	+
	HF	+	+	
Renale Endpunkte	T2DM	+	+[2]	+[2]
	HF	+[2]	+[2]	

1: ieL HF; 2: ieL.Surrogat; 3: grenzwertig

Empgliflozin in der Therapie des Typ 2 Diabetes Mellitus

Med Uni Graz

Werden Personen mit **T2DM** und einer **manifesten kardiovaskulären Erkrankung** zusätzlich zur **Standardtherapie** mit Empagliflozin anstelle von Plazebo behandelt:

- Versterben weniger Personen: NNT 38 (3 Jahre)
- Müssen weniger Personen aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden: NNT 71 (3 Jahre)
- Ist bei weniger Personen der Beginn einer Nierenersatztherapie notwendig: NNT 333 (3 Jahre)
- Treten bei mehr Personen urogenitale Infekte auf NNH 22
- Treten bei mehr Personen Ketoazidosen auf NNH 1666

Medizinische Universität Graz

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Priv.-Doz. Dr. Karl Horvath

Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung

Univ. Klinik für Innere Medizin, Klin. Abt. für Endokrinologie und Diabetologie

Medizinische Universität Graz

karl.horvath@medunigraz.at

SGLT2 – manifeste CVD

	Manifeste CVD HR (95%KI)	CVD-RF HR (95%KI)	p Subgruppen-interaktion
Tod	0,83 (0,75; 0,92)	0,90 (0,77; 1,05)	0,69
CVD-Tod	0,80 (0,71; 0,91)	1,02 (0,80; 1,30)	0,31
Hosp. HF	0,71 (0,62; 0,82)	0,64 (0,48; 0,85)	0,38
NINS Progression	0,56 (0,47; 0,67)	0,54 (0,42; 0,71)	0,71

SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials

Thomas A Zelniker, Stephen D Wiviott, Itamar Raz, Kyungah Im, Erica L Goodrich, Marc P Bonaca, Ofri Mosenzon, Eri T Kato, Avivit Cahn, Remo H M Furtado, Deepak L Bhatt, Lawrence A Leiter, Darren K McGuire, John P H Wilding, Marc S Sabatine

Lancet 2019; 393:31-39

EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Med Uni Graz

Kritik

- Unzureichende Standardtherapie
- Kein signifikanter Effekt in Europa

EMPA-REG Studie

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Med Uni Graz

Kritik

- Unzureichende Standardtherapie
- Kein signifikanter Effekt in Europa
- Änderung Definition primärerer Endpunkt
- Bei 40% der als CVD-Todesfälle klassifizierten Todesfälle bleibt Todesursache unklar
- Änderung des Endpunkts Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Renale Endpunkte nicht adjudiziert

Bevor Empfehlungen für die Praxis aus der Studie abzuleiten sind, müssen die Ergebnisse bestätigt werden.

CVD Folgeerkrankungen

	Lebensstil	Insulin	Metformin	Pioglitazon	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Linagliptin	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
CVD Ereignis	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	+
Tod	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Herzinsuffizienz	+/-	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	+	+	+
Renale Endpunkte	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	+

Urogenitale Infekte

- Mykosen
- Pausieren / Absetzen
  - Leichte Infekte: Weiterführung der Therapie unter Monitoring möglich

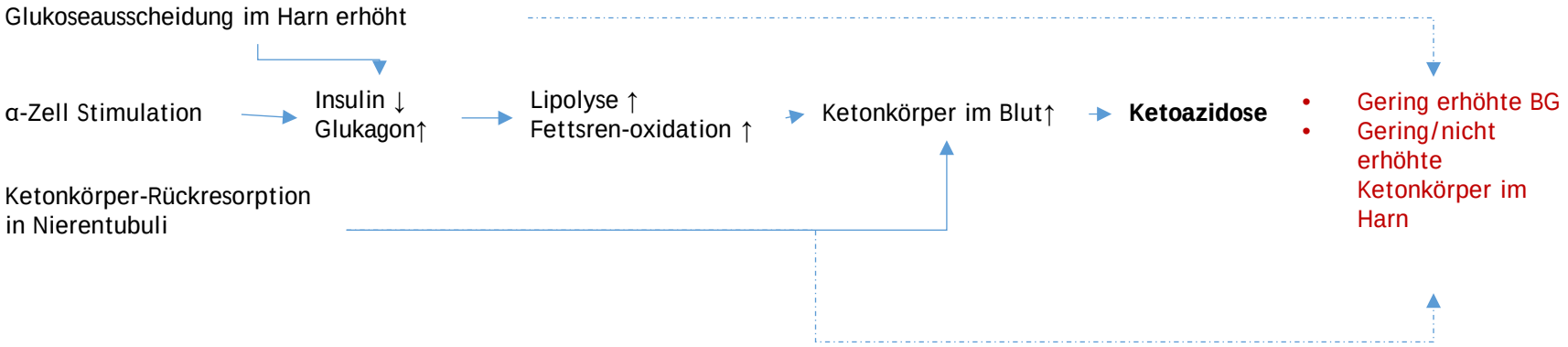
- Fournier-Gangrän
  - Mischinfektion aerober und anaerober Bakterien
  - Septischer Schock, Multiorganversagen

BfArM und PEI. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit; Juni 2019

Urogenitale Infekte

- Patientenaufklärung mit Dokumentation
  - Verhalten bei (V.a.) Infekte
  - Hygienemaßnahmen!
- Keine SGLT 2 Hemmer bei Personen mit Neigung zu UGI

Ketoazidose



- Patientenaufklärung
  - Verhalten bei Symptomen einer Ketoazidose (Krankheitsgefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit)
- Bestimmung der Ketonkörper im Blut!

- Pausieren in Risikosituationen
  - Akuten Erkrankungen
  - (drohender) Dehydration
  - (größeren) Operationen
  - Exzessiver Alkoholkonsum

Med Uni Graz

Table 1

Baseline characteristics of included studies.

Author/ year	Participant	Age (yr)	Disease duration (yr)	Intervention	Combination ADA treatment	Control	HbA1c (%)	BMI (kg/m^2)	Follow-up (week)	Jadad score
Bailey 2013[21]	548	53.9	6.1	Dapagliflozin	MET	PBO	8.05	31.5	102	5
Bailey 2015[22]	485	52.2	1.9	Dapagliflozin	None	PBO	7.91	NR	102	5
Barnett 2014[23]	738	62.6	NR	Empagliflozin	MET/SUL/INS	PBO	8.03	31.5	52	3
Bode 2015[24]	714	63.6	11.7	Canagliflozin	None	PBO	7.7	31.6	104	5
Bolinder 2012[25]	182	60.7	5.7	Dapagliflozin	MET	PBO	7.17	31.87	24	3
DeFronzo 2015[26]	812	56.5	NR	Empagliflozin	MET+LINA	LINA	7.96	30.7	52	4
Ferrannini & Berk 2013[27]	388	58.6	NR	Empagliflozin	MET	SITA	7.9	30.25	78	5
Ferrannini & Seman 2013[28]	326	58.0	NR	Empagliflozin	None	PBO	7.9	28.5	12	4
Forst 2014[29]	342	57.4	10.5	Canagliflozin	MET+PIOG	SITA	7.9	32.5	52	5
Fulcher 2015[30]	125	64.8	10.2	Canagliflozin	SUL	PBO	8.4	29.9	18	5
Grandy 2014[31]	182	60.7	5.7	Dapagliflozin	MET	PBO	7.17	31.87	102	3
Häring 2014[32]	706	55.7	NR	Empagliflozin	MET	PBO	7.9	29.2	24	5
Häring 2015[33]	666	57.1	NR	Empagliflozin	MET+SUL	PBO	8.1	28.2	76	4
Inagaki 2013[34]	382	57.4	NR	Canagliflozin	None	PBO	8.09	25.7	12	4
Jabbour 2014[35]	451	54.9	5.67	Dapagliflozin	SITA/SITA+MET	PBO	7.93	NR	24	4
Ji 2015[36]	676	56.3	6.7	Canagliflozin	MET/MET+SUL	PBO	8.0	25.7	18	5
Kadowaki 2014[37]	547	57.5	NR	Empagliflozin	None	PBO	7.95	25.5	12	5
Kaku 2014[38]	261	58.8	4.94	Dapagliflozin	None	PBO	7.48	25.39	24	5
Kohan 2014[39]	252	67.0	16.9	Dapagliflozin	None	PBO	8.35	54.0	104	4
Kovacs 2015[40]	498	54.5	NR	Empagliflozin	PIOG/PIOG+MET	PBO	8.09	29.2	76	5
Lavalle-González 2013[41]	1101	55.4	6.9	Canagliflozin	MET	SITA	7.9	31.8	52	4
Leiter 2014[42]	965	63.8	13.2	Dapagliflozin	OAD/INS/OAD+INS	PBO	8.06	32.8	52	4
Leiter 2015[43]	1450	56.2	6.6	Canagliflozin	MET	GLIM	7.8	31.0	104	5
Nauck 2011[44]	814	58.4	6.3	Dapagliflozin	MET	GLIP	7.72	31.47	52	5
Neal 2017 (CANVAS)[17]	10,142	63.3	13.5	Canagliflozin	None	PBO	8.2	32.0	338	5
Perkovic 2019[45]	4401	63.0	15.8	Canagliflozin	None	PBO	8.3	31.3	42	4
Ridderstråle 2014[46]	1545	55.9	NR	Empagliflozin	MET	GLIM	7.9	31.5	104	5
Roden 2013[47]	676	55.0	NR	Empagliflozin	None	PBO	7.88	28.4	24	3
Rosenstock & Hansen 2015[48]	355	54.0	7.6	Dapagliflozin	MET	SAXA	8.94	31.7	24	5
Rosenstock & Jelaska 2015[49]	494	58.8	NR	Empagliflozin	INS	PBO	8.2	32.2	78	5
Rosenstock 2012[50]	377	52.9	6.0	Canagliflozin	MET	PBO	7.75	31.5	12	5
Rosenstock 2013[51]	424	58.3	NR	Empagliflozin	MET	PBO	8.0	31.4	12	3
Ross 2015[52]	983	58.2	NR	Empagliflozin	MET	PBO	7.77	31.8	16	5
Schernthaner 2013[53]	755	56.7	9.6	Canagliflozin	MET+SUL	SITA	8.1	31.6	52	5
Schumm-Draeger 2015[54]	400	57.7	5.23	Dapagliflozin	MET	PBO	7.8	32.56	16	5
Stenlöf 2014[55]	584	55.4	4.3	Canagliflozin	None	PBO/SITA	8.0	31.6	52	4
Strojek 2014[56]	593	59.8	7.4	Dapagliflozin	SUL	PBO	8.11	29.8	48	5
Tikkanen 2015[57]	818	60.2	NR	Empagliflozin	None	PBO	7.9	32.6	12	3
Wilding 2013[58]	469	56.8	9.6	Canagliflozin	MET+SUL	PBO	8.1	33.1	52	4
Wiviott 2019 (DECLARE-TIMI 58)[18]	17,160	63.9	11.0	Dapagliflozin	None	PBO	8.3	32.1	206	5
Yale 2014[59]	269	68.5	16.3	Canagliflozin	None	PBO	8.0	33.0	52	4
Zinman 2015 (EMPA-REG)[16]	7020	63.1	NR	Empagliflozin	None	PBO	8.1	30.6	162	5

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine®

OPEN

Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes

A meta-analysis

Cai-Yan Zou, MD[a], Xue-Kui Liu, MD[a], Yi-Quan Sang, MD[a], Ben Wang, MD[a], Jun Liang, MD, PhD[a,b,*]

FDA CVD Sicherheit

Schumi and Wittes *Trials* 2011, **12**:106
http://www.trialsjournal.com/content/12/1/106

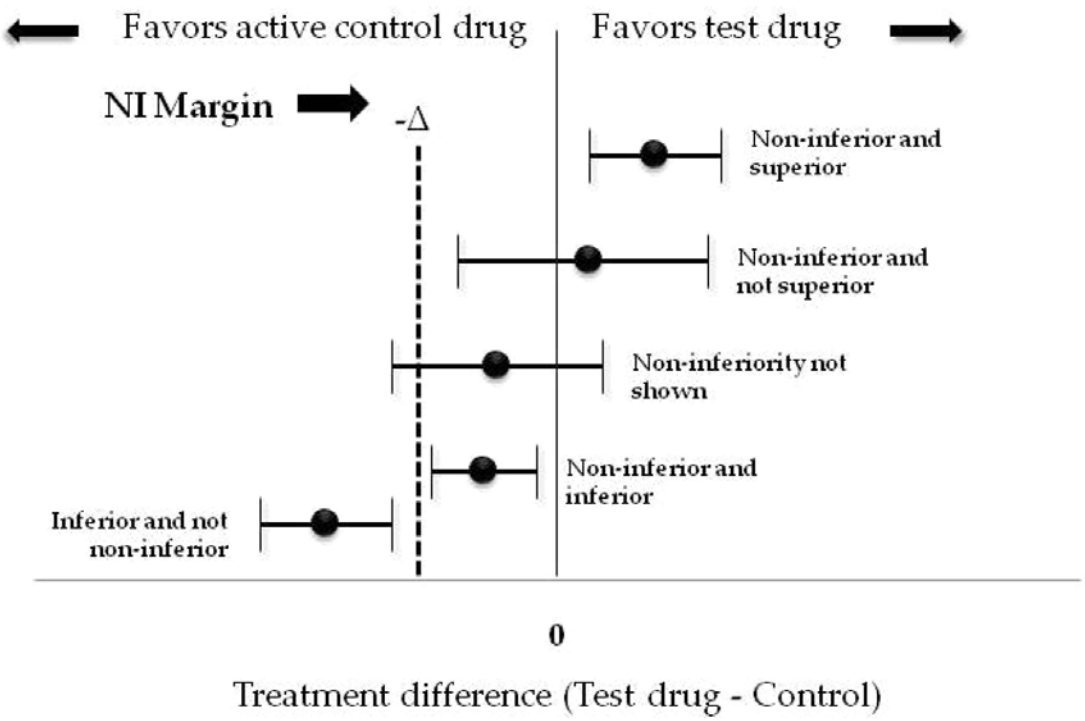
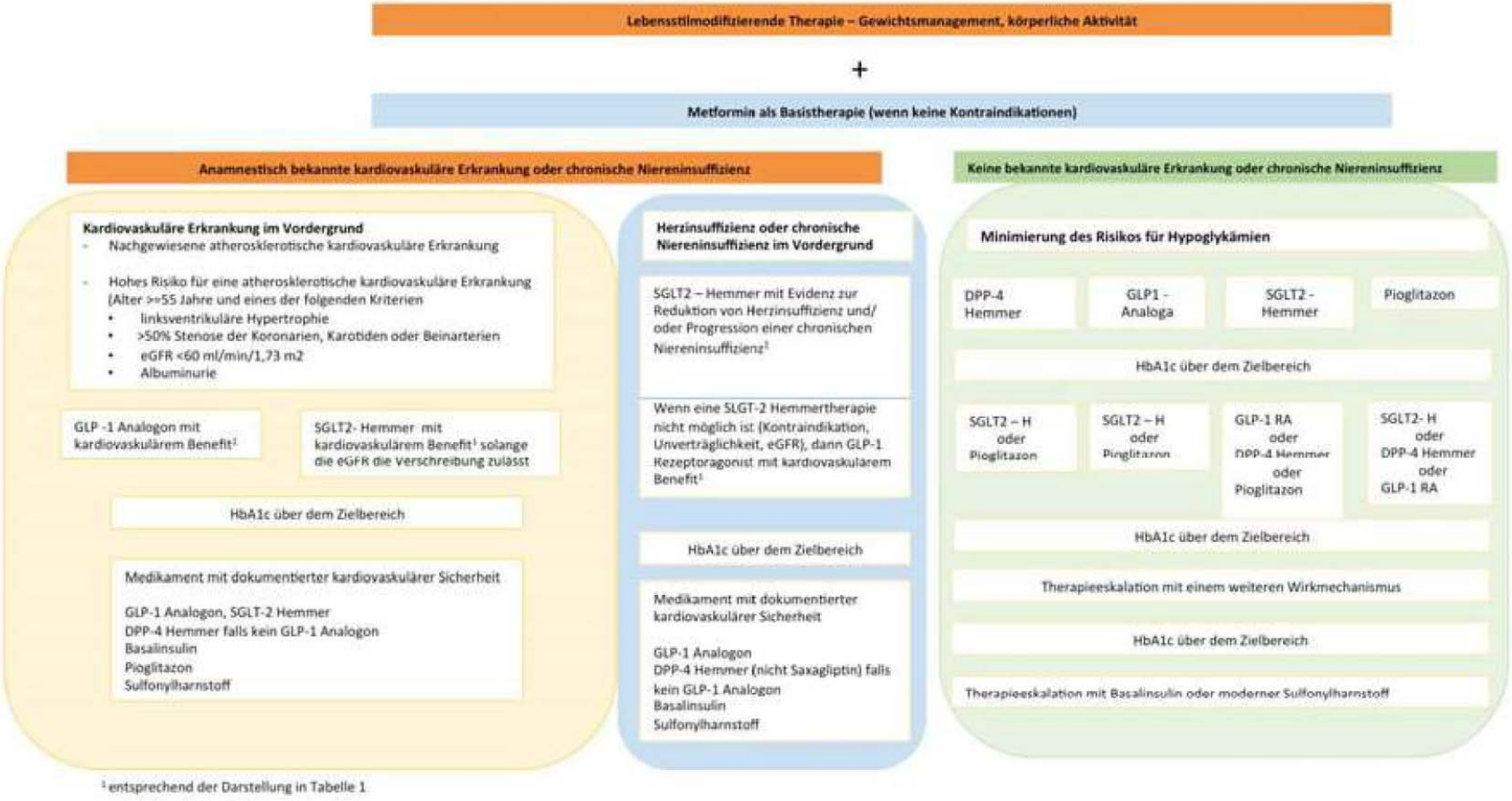


Figure 2 Possible outcomes of a non-inferiority trial.

DMP - Therapie Algorythmus

ÖDG, Leitlinien für die Praxis 2019, Update 2020



[1] entsprechend der Darstellung in Tabelle 1

Empgliflozin in der Therapie des Typ 2 Diabetes Mellitus

Med Uni Graz

Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie bei Personen mit manifester CVD

- reduziert die Sterblichkeit: NNT 38 (3 Jahre)
- Reduziert das Risiko für das Erleiden eines wesentlichen kardiovaskulären Ereignisses: NNT 67 (3 Jahre)
- reduziert das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz: NNT 71 (3 Jahre)
- reduziert das Risiko für ESRD: NNT 333 (3 Jahre)
- erhöht das Risiko für genitale Infekte: NNH 22 (3 Jahre)
- erhöht das Risiko für eine Ketoazidose: NNT 1666 (3 Jahre)