

## SGLT2-Hemmer

# Zeit, Bilanz zu ziehen: Was sie können und was nicht

**Mit heutigem Erkenntnisstand können SGLT2-Hemmer als Antidiabetika bezeichnet werden, wovon einige kardio- und renoprotektive Eigenschaften besitzen und auch bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden können, zum Teil sogar unabhängig von der Diabeteserkrankung. Prof. Darren McGuire, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (USA), zog nach fünf Jahren Bilanz über die verfügbare Evidenz.**



Prof. Darren McGuire

Noch vor fünf Jahren sah die antidiabetische Therapie ganz anders aus. Seit diesem Zeitpunkt, mit der Präsentation der kardiovaskulären Langzeitdaten des ersten SGLT2-Hemmers Empagliflozin in der EMPA-REG-OTCOME-Studie (1), begann der Siegeszug der SGLT2-Hemmer und vor allem die Entdeckung von immer mehr nutzbringenden Eigenschaften ausserhalb der Diabetestherapie. Nach vier weiteren plazebokontrollierten Langzeitstudien mit den SGLT2-Hemmern Canagliflozin (2, 3), Dapagliflozin (4) und Ertugliflozin (5) gebe es jetzt genügend Evidenz, dass diese Substanzklasse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko senke, unabhängig vom Effekt auf den Blutzucker, so McGuire.

Bei allen Studien, ausser der CREDENCE-Studie, die einen kombinierten renalen Endpunkt hatte, war einer der primären Endpunkte eine Kombination aus Herzinfarkt, kardiovaskulärem Tod und Hirnschlag (major adverse cardiovascular events, MACE). Alle Studien dau-

erten zwischen 2,4 und 4,2 Jahren, und in allen Studien waren die Teilnehmer mindestens zur Hälfte kardiovaskulär vorerkrankt, zwischen 10 und 20 Prozent litten an einer Herzinsuffizienz. Je nach Studie hatte bis über die Hälfte der Teilnehmer eine beeinträchtigte Nierenfunktion mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Von der kardiovaskulären Sicherheit zur Protektion

Ziel dieser kardiovaskulären Langzeitstudien – und seit den kardialen Nebenwirkungen von Rosiglitazon auch Vorbedingung für eine Marktzulassung – war der Beweis, dass diese Medikamente keine kardialen Nebenwirkungen induzieren. In einer aktuellen Metaanalyse zog McGuire Bilanz über den bisherigen Wissenstand zu den SGLT2-Hemmern (6).

Alle vier erhältlichen SGLT2-Hemmer haben diese Bedingung erfüllt: Sie provozieren nicht mehr schwere kardiovaskuläre Ereignisse als Plazebo. Darunter reduzierten zwei SGLT2-Hemmer (Empagliflozin und Canagliflozin) die Rate solcher Ereignisse signifikant bei Patienten mit atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) oder chronischer Nierenerkrankung (Canagliflozin) (6). Einem kardiovaskulären Tod vermag nur Empagliflozin signifikant vorzubeugen (Tabelle).

Anders bei der Herzinsuffizienz: Alle vier erhältlichen SGLT2-Hemmer reduzierten die herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen signifikant und in ähnlichem Ausmass (32%), unabhängig davon, ob eine ASCVD als Vorerkrankung bestanden habe (30% mit ASCVD, 37% ohne ASCVD) (6), so McGuire.

Interessanterweise wies eine weitere Analyse der DECLARE-TIMI-58-Studie auf eine andere, unerwartete Eigenschaft hin: Unter Dapagliflozin traten signifikant weniger Vorhofflimmer- und auch -flatterepisoden auf (7).

## Eigenständiger Nutzen bei Herzinsuffizienz

Die grossen kardiovaskulären Outcomestudien wiesen in Subanalysen auf weitergehende Vorteile hin, die dann in separaten Studien untersucht wurden. So zum Beispiel die Frage, ob die zusätzlichen Vorteile der SGLT2-Hemmer auch



Prof. Christoph Wanner

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ 6 Outcome-Studien mit 4 SGLT2-Hemmern haben kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt.
- ▶ Während es bei MACE und kardiovaskulärem Tod Unterschiede zwischen den einzelnen SGLT2-Hemmern gibt, ist die Wirkung bei Herzinsuffizienz bei allen vier konsistent.
- ▶ 2 Studien zeigten für Dapagliflozin und Empagliflozin einen Nutzen für HFrEF-Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes.
- ▶ 2 Studien mit harten renalen Endpunkten zeigten eine renoprotektive Eigenschaft.
- ▶ Nach initialem eGFR-Abfall unter SGLT2-Hemmern erholt und stabilisiert sich die eGFR. Eine Kontrolle der eGFR alle 3 Monate genügt.

## Kardiovaskulärer Outcome mit SGLT2-Hemmern

	MACE (HR [95%-KI])	CV-Tod (HR [95%-KI])	HHF (HR [95%-KI])
EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin)	0,86 (0,74–0,99)	0,62 (0,49–0,77)	0,65 (0,50–0,85)
CANVAS-Programm (Canagliflozin)	0,86 (0,75–0,97)	0,87 (0,72–1,06)	0,67 (0,52–0,87)
DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin)	0,93 (0,84–1,03)	0,98 (0,82–1,17)	0,73 (0,61–0,88)
VERTIS-CV (Ertugliflozin)	0,97 (0,85–1,11)	0,92 (0,77–1,11)	0,70 (0,54–0,90)

Abkürzungen: MACE: major adverse cardiovascular event; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CV: Kardiovaskulär; HHF: hospitalization for heart failure  
Grün: signifikantes Resultat

Quelle: D. McGuire, EASD 2020 virtuell

Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) mit und ohne Typ-2-Diabetes zugutekommen. Die 2019 präsentierte DAPA-HF-Studie hatte zum Ziel, die Wirkung von Dapagliflozin bei 4744 HFrEF-Patienten ( $EF \leq 40\%$ ,  $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) mit und ohne Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Nach 18 Monaten hatte Dapagliflozin den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung oder Arztkonsultation gegenüber Placebo um 26 Prozent signifikant gesenkt (Hazard Ratio [HR]: 0,74; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,65–0,85;  $p = 0,00001$ , NNT [number needed to treat] = 21) (8).

Am Kongress 2020 wurde mit EMPEROR-Reduced eine ähnliche Studie vorgestellt, bei der die Wirkung von Empagliflozin bei 3730 HFrEF-Patienten ( $EF \leq 40\%$ ,  $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) mit und ohne Typ-2-Diabetes untersucht wurde. Als primärer Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung definiert. Dieser wurde im Vergleich zu Placebo unter Empagliflozin nach 16 Monaten signifikant um 25 Prozent reduziert (HR: 0,75; 95%-KI: 0,65–0,86;  $p = 0,0001$ ) (9).

Die Resultate der Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced sind fast identisch, bei beiden erfolgte die Risikoreduktion unabhängig von der Typ-2-Diabetes-Erkrankung. Die damit gewonnenen Erkenntnisse hätten Einfluss auf die Praxis, so Darren: Im Fall von Dapagliflozin führte das zur Indikationserweiterung, bei Empagliflozin sei Ähnliches zu erwarten.

### Unabhängige Wirkung auf die Niere

Bei drei SGLT2-Hemmern (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin) seien nach renoprotektiven Hinweisen in den kardiovaskulären Outcomestudien separate Studien mit harten renalen Endpunkten durchgeführt worden, eine davon sei noch im Gang (EMPA-KIDNEY), erklärte Prof. Christoph Wanner, Nephrologie, Medizinisches Universitätsklinikum Würzburg (D). Die Teilnehmer der CREDENCE- beziehungsweise der DAPA-CKD-Studie waren Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR von durchschnittlich 56,4 respektive 43  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  und einer UACR (urinary albumin creatinin ratio) von 927 beziehungsweise 965 (10, 11). Als Endpunkte galten meist eine Verdopplung des Kreatininspiegels, ein anhaltender Abfall der eGFR, das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz oder ein renal bedingter Tod. In der DAPA-CKD-Studie erreichten die Patienten unter Dapagliflozin im Vergleich zu

Placebo eine signifikante Risikoreduktion von 44 Prozent (HR: 0,56; 95%-KI: 0,45–0,68;  $p < 0,001$ ), unabhängig davon, ob zusätzlich eine Diabeteserkrankung bestand (10). In der CREDENCE-Studie reduzierte Canagliflozin den primären Endpunkt um 34 Prozent (HR: 0,66; 95%-KI: 0,53–0,81;  $p < 0,001$ ) (11).

In allen Studien, ob kardiovaskuläre Outcome- oder Studien mit renalen Endpunkten, habe man unter den SGLT2-Hemmern im Vergleich zu Placebo eine Reduktion des renalen Risikos von etwa 40 Prozent gesehen, unabhängig vom Ausmass der Nierenfunktionsstörung, wie Wanner errechnete. «Das ist doppelt so viel, wie man mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-2-Rezeptor-Blockern erreichen kann.»

### Initialer «eGFR-Taucher» ist harmlos

Bei einer Therapie mit SGLT2-Hemmern ist zu bedenken, dass die eGFR in den ersten 4 Wochen einer SGLT2-Hemmer-Therapie sinkt, das im Gegensatz zu Placebo, um dann wieder anzusteigen, sich zu stabilisieren und im Endeffekt (nach 4 Jahren) weit weniger abzufallen als unter Placebo. Bei diesem initialen «Taucher» handle es sich um einen reversiblen hämodynamischen Effekt (11–14), der auch bei Renin-Angiotensin-Aldosteron-Hemmern zu beobachten sei, so Wanner. Dieser Anfangseffekt hat jedoch zu Bedenken geführt, dass das Patienten für eine akute Nierenschädigung prädisponieren könnte. Der Referent hat diesbezüglich Daten der EMPA-REG-OUTCOME-Studie auf eine initiale Senkung der eGFR  $> 10$  Prozent untersucht («dipping»): In der Placebogruppe sank die eGFR initial bei 13 Prozent der Teilnehmer, in der Empagliflozingruppe bei 28 Prozent, also bei mehr als doppelt so vielen. Die eGFR der «Dipper» habe sich nach 3 Monaten jedoch wieder erholt, es zeigten sich keine Unterschiede in den Endpunkten zwischen «Dippern» und «Non-Dippern», so Wanner. Deshalb sei es vernünftig, im Wissen dieses initialen «Tauchers» die eGFR nicht allzu oft zu messen: Eine Messung alle 3 Monate sei ausreichend, riet der Nierenspezialist abschliessend. ▲

### Valérie Herzog

Quelle: «Accumulated cv data from SGLT2 inhibitor outcome trials». Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 21. bis 25. September 2020, virtuell.

### Referenzen:

1. Zinman B et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
2. Neal B et al.: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
3. Perkovic V et al.: CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
5. Cannon CP et al.: Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Sep 23. doi: 10.1056/NEJMoa2004967. Epub ahead of print.
6. McGuire DK et al.: Metaanalysis SGLT2-inhibitors..., in press
7. Zelniker TA et al.: Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation* 2020;141(15):1227-1234.
8. McMurray JJV et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
9. Packer M et al.: EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Aug 29. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub ahead of print.
10. Heerspink HJL et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub ahead of print.
11. Perkovic V et al.: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
12. Wanner C et al.: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):323-334.
13. de Albuquerque Rocha N et al.: Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on the kidney. *Diab Vasc Dis Res.* 2018 Sep;15(5):375-386.
14. Herrington WG et al.: The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018;11(6):749-761.