

## Nebenwirkung Amputation

# Wie hoch ist das Risiko unter SGLT-2-Hemmern?

**Seit sich in der CANVAS-Studie eine höhere Amputationsrate mit dem SGLT-2-Hemmer Canagliflozin zeigte, geht man der Frage nach, ob ein ähnlicher Effekt auch in Real-World-Studien zu beobachten ist. Bis anhin sind die Resultate widersprüchlich. Welche Konsequenzen hat das für die Praxis?**

Vor fünf Jahren wurden die SGLT-2-Hemmer Canagliflozin (Invokana®), Dapagliflozin (Forxiga®) und Empagliflozin (Jardiance®) für die Behandlung von Typ-2-Diabetikern in der Schweiz zugelassen, letztes Jahr auch Ertugliflozin (Steglatro®). Alle SGLT-2-Hemmer sind auch in verschiedenen Fixkombinationen verfügbar.

Besorgnis erregten vor drei Jahren Ergebnisse der CANVAS-Studie mit Canagliflozin (1), in der das Amputationsrisiko mit diesem SGLT-2-Hemmer doppelt so hoch war wie in der Vergleichsgruppe mit Placebo. In erster Linie handelte es sich um Amputationen der Zehen oder in der Mittelfussregion. Während dies pro Jahr ohne Canagliflozin 34 von 10 000 Patienten\* betraf, betrug die Inzidenz mit Canagliflozin 63:10 000. Das relative Risiko war fast doppelt so hoch (HR: 1,97; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,41–2,75). In der Schweiz wurden die Ärzte vom Hersteller in Absprache mit Swissmedic über das Phänomen informiert (2). Die Amputation wurde als potenzielle, «gelegentliche» Nebenwirkung in die Fachinformation aufgenommen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA und die europäische EMA veranlassten entsprechende Warnungen in den Beipackzetteln und forderten weitere Untersuchungen.

Bis heute gibt es keine randomisierte, prospektive Studie, welche die Resultate der CANVAS-Studie bezüglich des Amputationsrisikos bestätigt. Erhöhte Amputationsraten mit

SGLT-2-Hemmern waren weder in anderen randomisierten Canagliflozinstudien noch in den Zulassungsstudien mit Dapagliflozin, Empagliflozin oder Ertugliflozin zu beobachten (3).

### Einige Real-World-Studien sprechen gegen ein erhöhtes Risiko

Im März 2018 publizierten Zhong et al. (4) eine Studie, die auf einer Auswahl von Patienten der Datenbank Truven MarketScan® Commercial Claims and Encounters (CCAE) beruhte, einer anonymisierten Datenbank auf der Grundlage von Informationen amerikanischer Krankenversicherer. Ausgewählt wurden die Daten von rund 120 000 Typ-2-Diabetikern, denen zwischen April 2013 und Oktober 2016 erstmals ein SGLT-2-Hemmer verordnet wurde (ca. 73 000 davon mit Canagliflozin), und von 230 000 Typ-2-Diabetikern mit Nicht-SGLT-2-Antidiabetika inklusive Insulin. Die 1-Jahres-Amputationsinzidenzen unterschieden sich in diesen Kollektiven kaum voneinander: 12:10 000 für alle SGLT-2-Hemmer zusammen oder für Canagliflozin alleine und 19:10 000 bei den Nicht-SGLT-2-Antidiabetika. Für die Risikoberechnung wurden rund 64 000 Patienten mit Canagliflozin mit der gleichen Anzahl ähnlicher Patienten mit anderen Nicht-SGLT-2-Antidiabetika verglichen («propensity score matching»). In diesem ausgewählten, statistisch bereinigten Kollektiv betrug die Inzidenz der Amputationen noch 11:10 000 mit oder ohne Canagliflozin. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Amputationsrisikos (4).

Im Oktober 2018 signalisierte Prof. Patrick Ryan am Europäischen Diabetologenkongress (EASD) in Berlin aufgrund einer weiteren Studie Entwarnung bezüglich eines erhöhten Amputationsrisikos unter Canagliflozin. Für die retrospektive OBSERVE-4D-Studie hatte man die Datenbasis um drei zusätzliche Datenbanken in den USA erweitert (5). Für die Analyse berücksichtigt wurde das gleiche Patientenkollektiv wie in der Studie von Zhong et al. (4). In allen vier Datenban-

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ In einer randomisierten Studie zeigte sich ein erhöhtes Amputationsrisiko mit Canagliflozin.
- ▶ Verschiedene Real-World-Studien liefern widersprüchliche Befunde bezüglich des Amputationsrisikos mit SGLT-2-Hemmern.
- ▶ Auf die für alle Typ-2-Diabetiker wichtige Fusspflege soll unter SGLT-2-Therapie besonders geachtet werden.
- ▶ Auch Diuretika könnten bei Typ-2-Diabetikern mit einem erhöhten Amputationsrisiko assoziiert sein.

\* Alle Inzidenzen in diesem Artikel beziehen auf die Anzahl der Fälle pro Jahr pro 10 000 Patienten, gerundet auf volle Zahlen. Alle Angaben beziehen sich auf die Intention-to-treat-Resultate in den genannten Studien.

ken waren dies insgesamt rund 143 000 Patienten mit Canagliflozin, 111 000 mit anderen SGLT-2-Hemmern und 346 000 mit Nicht-SGLT-2-Antidiabetika. Gut ein Viertel aller Patienten hatten kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die generellen Amputationsinzidenzen waren je nach Datenbank recht unterschiedlich. Sie reichten von 15:10 000 bis 50:10 000 pro Jahr. Auch hinsichtlich Vormedikation, der Anteile der Patienten mit SGLT-2-Hemmern und verschiedener medizinischer Parameter bestanden zwischen den vier Datenbanken erhebliche Unterschiede, die für den Risikovergleich mithilfe statistischer Verfahren herausgerechnet wurden. Das Resultat: Das Amputationsrisiko war, über alle Datenbanken hinweg betrachtet, weder mit Canagliflozin im Vergleich mit anderen SGLT-2-Hemmern noch im Vergleich mit anderen Nicht-SGLT-2-Antidiabetika erhöht (5). Die Beobachtungsdauer betrug in dieser Studie im Mittel jedoch weniger als 6 Monate, was ihre Aussagekraft einschränkte, so Erstautor Ryan am EASD-Kongress. Das erhöhte Amputationsrisiko war in der CANVAS-Studie erst in den Behandlungsmonaten 6 bis 12 deutlich, ein Zeitraum, der in OBSERVE-4D nicht abgedeckt wurde (5).

### **Andere Studien sprechen hingegen für ein erhöhtes Risiko**

Ebenfalls unter 6 Monaten lag der Beobachtungszeitraum einer Real-World-Studie, derzufolge SGLT-2-Hemmer doch mit einem erhöhten Amputationsrisiko assoziiert sein könnten (6). Sie umfasst Patienten, denen von Ende März 2013 bis Oktober 2015 mindestens ein Antidiabetikum neu verordnet wurde. Die Autoren bezogen ihre Datensätze aus der gleichen Datenbank, die auch in den beiden oben genannten Studien den grössten Teil der Datensätze stellte (Truven MarketScan® Commercial Claims and Encounters [CCAЕ]). Sie wählten die Datensätze und Gruppenvergleiche jedoch nach anderen Kriterien aus. So schlossen sie beispielsweise alle Patienten mit Insulin aus, nahmen aber Patienten hinein, denen erstmalig Metformin verordnet wurde (d.h. eher früher im Diabetesverlauf). In die Auswertung gingen die Daten von rund 954 000 Patienten ein (40 000 SGLT-2-Hemmer, 105 000 DPP-4-Inhibitor, 40 000 GLP-1-Agonist, 770 000 Metformin, Sulfonylharnstoff oder Glitazon).

Die Amputationsinzidenzen betragen 5:10 000 mit einem älteren Diabetikum, 9:10 000 bei den DPP-4-Hemmern, 7:10 000 bei GLP-1-Agonisten und 11:10 000 bei SGLT-2-Hemmern. Für den statistisch korrekten Risikovergleich wurden wie üblich passende Patienten mit ähnlichen Eigenschaften verglichen, die sich im Wesentlichen nur durch den Gebrauch oder Nichtgebrauch der jeweiligen Substanzgruppen unterschieden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Amputationsrisiko zwischen SGLT-2-Hemmern und DPP-4-Hemmern oder zwischen SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Agonisten. Verglich man die SGLT-2-Hemmer hingegen mit allen alten Antidiabetika zusammen, war das relative Risiko einer Amputation nach der Erstverordnung etwa doppelt so hoch (HR: 2,12; 95%-KI: 1,19–3,77). Trotz der hohen Zahl in die Studie eingeschlossener Patienten sind diese Zahlen mit Vorsicht zu interpretieren, denn die Anzahl von Amputationen war insgesamt recht klein (301, davon 18 in der SGLT-2-Gruppe) und die Beobachtungszeit mit 3 bis 4 Monaten kurz (6).

Ebenfalls recht klein war die absolute Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmassen in der bereits 2017 publizierten EASEL-Studie (7) mit einer längeren Beobachtungszeit von etwa 18 Monaten. Die Patientendaten stammten aus der Krankenversicherung des US-Militärs von April 2013 bis Ende Dezember 2016. Hier entsprachen die Auswahlkriterien im Wesentlichen den Kriterien der Studien von Zhong et al. und Ryan et al. (4, 5), mit dem Unterschied, dass in EASEL alle Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten, weil dies ein Einschlusskriterium für die Studie war. Verglichen wurden knapp 13 000 Patienten mit neuer SGLT-2-Medikation (die meisten mit Canagliflozin) mit derselben Anzahl ähnlicher Patienten, denen ein Nicht-SGLT-2-Antidiabetikum neu verordnet worden war. Insgesamt kamen in diesem Kollektiv 53 Amputationen vor, 35 davon in der SGLT-2-Gruppe und 18 bei den Nicht-SGLT-2-Antidiabetika. Hochgerechnet entspricht das einer Inzidenz von 17:10 000 mit den SGLT-2-Hemmern und 9:10 000 mit Nicht-SGLT-2-Antidiabetika. Der Unterschied war statistisch signifikant und das relative Risiko unter den SGLT-2-Hemmern etwa doppelt so hoch (HR: 1,99; 95%-KI: 1,12–3,51) (7).

Die Autoren einer neuen, im November 2018 publizierten Kohortenstudie beziehen sich auf landesweite Patientenregister der Spitäler in Dänemark und Schweden (8). Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetiker mit der erstmaligen Verordnung eines SGLT-2-Hemmers oder eines GLP-1-Agonisten von Juli 2013 bis Dezember 2016. Man habe die GLP-1-Agonisten als Vergleich gewählt, weil diese Substanzklasse in ähnlichen klinischen Situationen verordnet werde, für die GLP-1-Agonisten jedoch keine bekannten Assoziationen mit den ausgewählten Nebenwirkungen bekannt seien, so die Studienautoren. Verglichen wurden rund 17 000 Patienten mit SGLT-2-Hemmern mit derselben Anzahl ähnlicher Patienten mit GLP-1-Agonisten. Insgesamt zählte man 62 Amputationen: 40 in der SGLT-2-Hemmer- und 22 in der GLP-1-Agonisten-Gruppe. Dies entspricht einer Inzidenz von 27:10 000 mit SGLT-2-Hemmern und 11:10 000 mit GLP-1-Agonisten. Das relative Risiko mit SGLT-2-Hemmern war doppelt so hoch (HR: 2,32; 95%-KI: 1,37–3,91) (8).

### **Wie häufig sind diese Amputationen im Allgemeinen?**

In der Schweiz wird die Anzahl diabetesbedingter Amputationen auf rund 1500 pro Jahr beziffert. Meist handelt es sich dabei um sogenannte Minoramputationen (Zehen bis Höhe Knöchel), in etwa 200 Fällen pro Jahr muss die Amputation höher erfolgen (Majoramputation zwischen Knöchel und Knie) (9). Bei geschätzt 500 000 Diabetikern in der Schweiz entspräche das einer jährlichen Inzidenz von zirka 30:10 000 in der Schweiz.

Exaktere Zahlen sind aus Deutschland bekannt, sie liegen in der gleichen Grössenordnung. Gemäss einer Auswertung der Daten von rund 34 Millionen Versicherten aus dem Jahr 2012 betrug die jährliche Inzidenz bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland 24:10 000 (10); davon waren die meisten Minoramputationen (18:10 000).

In einer breit gestreuten Grössenordnung bewegen sich die Angaben der WHO, wonach pro Jahr in den Industrienationen bei 10 bis 35 von 100 000 Diabetikern Amputationen der unteren Gliedmassen erfolgen (11).

## Neuerdings im Visier: Diuretika

Eine französische Studie deckte auf, dass Diuretika bei Typ-2-Diabetikern schwere Probleme bei den unteren Extremitäten auslösen, die zu einer Revaskularisierung oder im schlimmsten Fall zu einer Amputation führen können. Grund dafür könnte die durch Diuretika induzierte Hypovolämie sein.

An der 7 Jahre laufenden Beobachtungsstudie SURDIAGENE nahmen 1459 Typ-2-Diabetiker teil, 670 von ihnen standen auch unter Diuretika. Als primärer Endpunkt waren Ereignisse in den unteren Gliedmassen definiert (lower limb events, LLE), bestehend aus Revaskularisierungen oder Amputationen.

Während der 7-jährigen Beobachtungsphase traten 85 (13%) LLE in der Diuretikagruppe und 57 (7%) in der Gruppe ohne Diuretika auf. Dieses fast doppelt so hohe Risiko für LLE bestand vor allem in einem 2,3-fach erhöhten Risiko für Amputationen. Das Risiko für Revaskularisationen war in der Diuretikagruppe dagegen nicht erhöht. Demnach sollten Diuretika bei Typ-2-Diabetikern mit Vorsicht eingesetzt werden, so das Fazit des Studienleiters Dr. Louis Potier, Department of Diabetology, Endocrinology and Nutrition, Bichat Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, am Kongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Berlin 2018. VH

### Konsequenzen für die Praxis

Die Amputation an den unteren Gliedmassen ist eine gefürchtete, aber insgesamt relativ seltene Komplikation bei Typ-2-Diabetes.

Da ein erhöhtes Amputationsrisiko mit SGLT-2-Hemmern derzeit weder bewiesen noch ausgeschlossen werden kann, gelten weiterhin die Vorgaben, die bereits 2016 in der ersten Information zum Canagliflozin genannt wurden:

- ▲ routinemässige, präventive Fusspflege ist besonders wichtig
- ▲ Patienten mit erhöhtem Risiko (z.B. bereits amputiert, periphere Gefässkrankheit, Neuropathie) besonders engmaschig überwachen
- ▲ Dehydrierung vermeiden.

Anders als in der Schweiz forderten das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) in Deutschland sowie die EMA einen entsprechenden Warnhinweis nicht nur im Beipackzettel von Canagliflozin, sondern bei allen SGLT-2-Hemmern, da ein Klasseneffekt nicht ausgeschlossen werden könne (12, 13). In den schweizerischen Fachinformationen der beiden älteren SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin findet sich kein Hinweis auf mögliche Klasseneffekte, bei Ertugliflozin ist er vorhanden (14).

Man geht davon aus, dass für das Amputationsrisiko eine Hypovolämie wegen des diuretischen Effekts von SGLT-2-Hemmern eine Rolle spielen könnte. Neuerdings stehen auch Diuretika als Risikofaktor bezüglich Amputationen bei Typ-2-Diabetikern unter Verdacht (siehe *Kasten*). Manche Diabetologen meinen gar, dass SGLT-2-Hemmer im Grunde «nur teure Diuretika» seien und der kardiologisch günstige Effekt der Gliflozine grösstenteils auf deren diuretischen Effekt beruhen könnte (15). ▲

Renate Bonifer

Quellen:

1. Neal B et al.: CANVAS program collaborative group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
2. Firmenschriften vom 11. Mai 2016; <https://www.swissmedic.ch/>, abgerufen am 30.1.2019.
3. Kovach N: Ertugliflozin (Steglatro): A new option for SGLT2 inhibition. *PT* 2018; 43(12): 736–742.
4. Zhon Y et al.: Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 582–589.
5. Ryan BP et al.: Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2585–2597.
6. Chang HY et al.: Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2018; 178(9): 1190–1198.
7. Udell JA et al.: Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study. *Circulation* 2017; 137: 1450–1459.
8. Ueda P et al.: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4365.
9. SRF-Bericht vom 18. April 2018; <https://www.srf.ch/news/schweiz/schlechte-praevention-zu-viele-fuss-amputationen-bei-diabetikern>, abgerufen am 28.1.2019.
10. Claessen H et al.: Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008–2012 – an analysis of more than 30 million inhabitants. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 475–488.
11. World Health Organization: Global report on diabetes. 1. Diabetes mellitus – epidemiology. 2. Diabetes mellitus – prevention and control. 3. Diabetes, gestational. 4. Chronic disease. 5. Public Health. ISBN 978 92 4 156525 7; WHO 2016.
12. BfArM: SGLT-2-Inhibitoren, Ergebnis der Risikobewertung zum möglicherweise erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten (insb. Zehen) Verfahren nach Art. 20 der VO (EG) 726/2004; 80. Routine-sitzung, 16. Mai 2017; [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Routinesitzung-Par63AMG/80Sitzung/pkt-3-1-4.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Routinesitzung-Par63AMG/80Sitzung/pkt-3-1-4.pdf?__blob=publicationFile&v=2), abgerufen am 28.1.2019.
13. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information Diabetes patients reminded of importance of prevent ative foot care. EMA EMA/118223/2017; [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/SGLT-2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-SGLT-2-inhibitors-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/SGLT-2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-SGLT-2-inhibitors-information_en.pdf), abgerufen am 30.1.2019.
14. Fachinformationen gemäss [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch), abgerufen am 29.1.2019.
15. <https://blog.endokrinologie.net/declare-timi-58-studie-3933/>