

Neue Einsatzgebiete für SGLT-2-Hemmer?

Erste Erfahrungen zu Nephroprotektion und zu Typ-1-Diabetes

Die Substanzgruppe der SGLT-2-Inhibitoren stellt mit ihrem insulinunabhängigen Wirkmechanismus eine interessante und unkonventionelle Option in der Diabetestherapie dar. In der EMPA-REG-Studie brachte ein SGLT-2-Inhibitor eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Doch aktuelle Studien weisen auch in Richtung neuer Einsatzgebiete: Nephroprotektion und Erleichterung der Insulineinstellung beim Typ-1-Diabetes.

SGLT-2-Inhibitoren senken die Nierenschwelle und fördern damit die Glukoseausscheidung mit dem Harn. Aufgrund des renalen Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren hatte man zunächst die Sorge, dass diese Medikamente bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Probleme bereiten könnten. Diesbezüglich konnte jedoch nicht nur Entwarnung gegeben werden, mittlerweile wird auch eine nephroprotektive Wirkung der SGLT-2-Inhibitoren diskutiert. Dr. Kiyohide Nuno vom St. Mary's Hospital in Fukuoka (Japan) weist auf eine Reihe theoretischer Arbeiten hin, die für eine Rolle des Natrium-Glukose-Transporters im Rahmen der diabetischen Nephropathie sprechen. Nuno: «Allerdings haben wir nicht genügend klinische Daten zu einer möglichen nephroprotektiven Wirkung von SGLT-2-Inhibitoren. Wir wissen auch noch relativ wenig über die physiologischen und metabolischen Funktionen von SGLT-2, und wir kennen die Auswirkungen der SGLT-2-Inhibition auf Glomerulus und Tubulus nur unzureichend. Die Frage ist, ob diese Substanzen Potenzial in der Prävention und Behandlung der diabetischen Nephropathie haben. Da die diabetische

hinaus wurden zum Teil dramatische Reduktionen bei der Albuminausscheidung beobachtet. In G1 sank die UACR nur minimal, in den Gruppen G2 und G3 dafür sehr deutlich – um rund 50 Prozent – und damit in einem klinisch relevanten Ausmass. Am deutlichsten war die Verbesserung bei den Patienten mit Makroalbuminurie. Insgesamt fiel die Reduktion der Albuminausscheidung mit dem Harn umso deutlicher aus, je mehr Albumin bei Beginn der Studie ausgeschieden wurde. Die Senkung der UACR war in den Gruppen G1 und G2 positiv korreliert mit den Veränderungen des Nüchternzuckers, des Körpergewichts und des diastolischen Blutdrucks. Das werten die Autoren als Beleg für eine direkte und nicht über Blutdruck- und Glukosesenkung vermittelte Wirkung des SGLT-2-Inhibitors auf die diabetische Nephropathie. Bei den Patienten mit Makroalbuminurie verbesserten sich auch die Verhältnisse von Beta-2-Mikroglobulin zu Kreatinin (u-MG) sowie von N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase zu Kreatinin im Urin (u-NAG). Unter Therapie mit Tofogliflozin nahm die Nierenfunktion (eGFR) initial in allen Gruppen ab, besserte sich jedoch in G1 und G2 im Verlauf der Studie wieder. Nur bei Makroalbuminurie blieb sie konstant um 3,8 ml/min/173 m² erniedrigt. Interessanterweise war die Abnahme der eGFR mit einer Verbesserung der Harnparameter korre-

«Man kann spekulieren, dass es bei längerer Beobachtungsdauer möglicherweise zu einer Verbesserung der Nierenfunktion kommt.»

Nephropathie charakterisiert ist durch einen exponentiellen Anstieg der Albuminexkretion, gefolgt von einer Abnahme der Nierenfunktion, bietet sich die Albuminausscheidung als Endpunkt für Studien zur diabetischen Nephropathie an.» Nuno und seine Gruppe untersuchten in der Population der Phase-III-Studien zu dem gegenwärtig nur in Japan zugelassenen SGLT-2-Inhibitor Tofogliflozin dessen Wirkung auf die Albuminausscheidungsrate (1).

Deutlich reduzierte Albuminausschüttung unter SGLT-2-Inhibition

Insgesamt wurden 1044 Patienten aus dem Studienprogramm analysiert und in drei Gruppen mit normaler Albuminausscheidung (G1: UACR < 30 mg/gCr), Mikroalbuminurie (G2: UACR 30–299 mg/gCr) und Makroalbuminurie (G3: UACR ≥ 300 mg/gCr) eingeteilt. Patienten mit einer eGFR unter 30 wurden ausgeschlossen. In den Studien führte Tofogliflozin durch alle Gruppen zu signifikanten Reduktionen von HbA_{1c} (–0,76 bis –0,89%) und Körpergewicht (–2,72 bis –2,85 kg). Darüber

liert. Nuno: «Man kann spekulieren, dass es bei längerer Beobachtungsdauer möglicherweise zu einer Verbesserung der Nierenfunktion kommt.»

Auch zu einer möglichen nephroprotektiven Wirkung des in Europa zugelassenen SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin (DAPA) gibt es mittlerweile Daten, die im Rahmen des EASD-Kongresses 2015 präsentiert wurden. Sie stammen aus einer gepoolten Analyse zweier Studien, in denen Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikro- oder Makroalbuminurie sowie Hypertonie mit DAPA 5 mg (n = 87), 10 mg (n = 167) oder Plazebo behandelt wurden. Alle Patienten waren unter laufender und unveränderter Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker. Untersucht wurde die Wirkung von DAPA auf die Albuminurie sowie die glomeruläre Filtrationsrate. Nach zwölf Wochen zeigte sich in den DAPA-Gruppen eine deutlichere Senkung der UACR als unter Plazebo. Auch in dieser Arbeit wurde ein Abfall der eGFR beobachtet, die jedoch eine Woche nach dem Absetzen der Therapie wieder zum Ausgangswert zurückkehrte. Die günstige Wirkung auf

die UACR blieb auch erhalten, wenn in statistischen Analysen hinsichtlich der Veränderungen des HbA_{1c}, des systolischen Blutdrucks und der eGFR adjustiert wurde. Darüber hinaus konnte die renale Sicherheit von DAPA in dieser nierenkranken Population demonstriert werden. Es kam zu keinen ausgeprägteren Anstiegen des Serumkreatinins ($\geq 1,5 \times$ Baseline). Die Kaliumspiegel blieben in allen drei Gruppen vergleichbar, es traten keine schweren renalen Nebenwirkungen auf (2).

SGLT-2-Inhibitoren reduzieren Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikern

In Studien wird auch ein gänzlich neues Einsatzgebiet für die SGLT-2-Inhibitoren untersucht: Die Verwendung als Add-on zu Insulin. Damit sollen durch verstärkte Glukoseausscheidung über die Nieren Zuckerspitzen gekappt und die Insulintherapie vereinfacht werden. So wurden in der Phase-II-Studie EASE-1 Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin (EMPA) zusätzlich zur Insulintherapie in einem Kollektiv von 75 Typ-1-Diabetikern untersucht, die über 28 Tage randomisiert mit EMPA 2,5 mg, 10 mg, 25 mg oder Plazebo behandelt wurden (3). Die Insulindosis sollte zunächst für sieben Tage so stabil wie möglich gehalten werden und konnte danach frei an den Bedarf angepasst werden. Der primäre Endpunkt war die Glukoseausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Diese stieg unter Therapie mit EMPA erwartungsgemäss signifikant an. Damit verbunden waren jedoch auch klinische Verbesserungen. Am Tag 28 wurde im EMPA-Arm im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}, des Nüchternzuckers und der täglichen Insulindosis beobachtet (siehe *Abbildung*). Unter EMPA kam es auch zu einer Gewichtsabnahme. Ein Harnwegsinfekt als typische Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren wurde bei einem Patienten aus der EMPA-25-mg-Gruppe beobachtet. Es traten keine Genitalinfektionen auf. Hypoglykämien waren unter Plazebo (n = 19) häufiger als unter EMPA 2,5 mg (n = 8), 10 mg (n = 10) und 25 mg (n = 13). Bei einem Patienten aus der Plazebogruppe kam es zu einer Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderlich machte. In der Diskussion wurde betont, dass für Empagliflozin keine Zulassung in der Behandlung des Typ-1-Diabetes bestehe und die Resultate nicht als Empfehlung für den Einsatz in dieser Indikation verstanden werden sollten.

Aus der Studie EASE-1 wurden auch mit konstantem Glukosemonitoring (CGM) erhobene Daten präsentiert (4). Die CGM-Daten wurden ab Tag 7 der Studie aufgezeichnet. Sie zeigen in allen Verumgruppen eine signifikante Reduktion der Glukoseexposition, gemessen als «area under the curve» (AUC). Auch die Zeit, die die Patienten im Glukosezielbereich von > 3,9 mmol/l bis 10 mmol/l verbrachten, war unter Empagliflozin länger als unter Plazebo. Dieses Muster wurde auch während der Nachtstunden beobachtet. Die tägliche Zeit mit Glukosespiegeln unter 3,9 mmol/l war unter EMPA 10 mg und 25 mg initial höher als unter Plazebo, nach vier Wochen war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Insgesamt reduzierten alle Dosierungen von EMPA die Glukosevariabilität und die mittlere Amplitude der Glukoseexkursionen. Die Autoren schliessen aus diesen Daten, dass Empagliflozin als Add-on zur Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern die Glukoseexposition reduziert.

Nebenwirkung: Auf Ketoazidose achten!

Während SGLT-2-Inhibitoren in der Regel gut vertragen werden, bestehen doch gewisse Sorgen hinsichtlich bestimmter Nebenwirkungen. Das betrifft einmal die in der Praxis gut be-

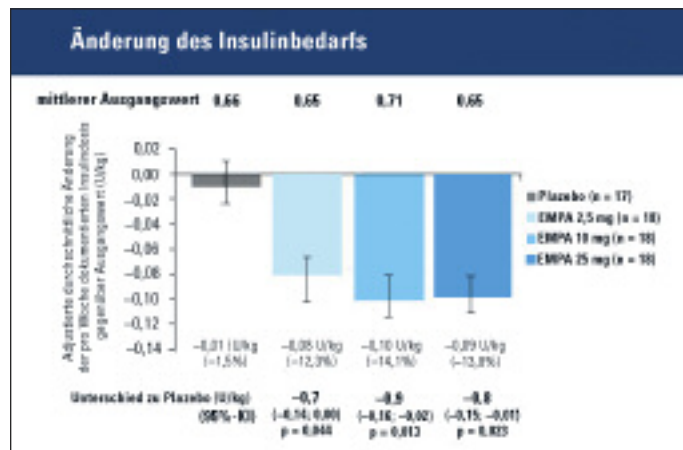


Abbildung: Änderung der in Woche 4 dokumentierten Insulindosis gegenüber dem Bedarf bei Studienbeginn. (Quelle: Pieper et al.: EASD 2015; Abstract 181)

herrschbaren Harnwegsinfekte, darüber hinaus jedoch das Risiko einer Ketoazidose, das besonders dann relevant werden könnte, wenn diese Substanzen auch beim Typ-1-Diabetes Anwendung finden. Die Hintergründe sind unklar. Vermutet wird eine verstärkte Glukagonausschüttung, die zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Insulin zu Glukagon führen kann. Prof. Anne Peters von der Keck School of Medicine verweist auf eine von ihr publizierte Fallserie von Patienten, bei denen unter Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren eine euglykämische Ketoazidose aufgetreten ist (5). Von den insgesamt neun Patienten waren allerdings sieben Typ-1-Diabetiker mit Off-label-Einnahme eines SGLT-2-Inhibitors. Dies ist insofern besonders problematisch, da amerikanische Diabetologen, darunter sie selbst, mit diesem Off-label-Einsatz sehr gute Erfolge bei schwer einstellbaren Patienten erzielen. Allerdings kam es auch unter ihren Patienten bereits zum Auftreten von Ketoazidose. In diesen individuellen Fällen sei es jedoch gelungen, durch Lebensstilmassnahmen das Risiko zu minimieren. Peters berichtete von einer Patientin, die ihren SGLT-2-Inhibitor immer dann absetzt, wenn sie mit Freunden ausgeht und Alkohol konsumiert. Generell habe sich auch in den bis anhin mit Typ-1-Diabetikern durchgeführten Studien gezeigt, dass sich eine Ketoazidose unter Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren in der Regel als Folge besonderer Lebensereignisse wie zum Beispiel schwerer Infektionen beziehungsweise bei unzureichender Insulintherapie – etwa aufgrund des Versagens der Insulinpumpe – einstelle.

Beim Typ-2-Diabetes ist das Risiko einer Ketoazidose sehr viel geringer. Eine Analyse des Studienprogramms zu Canagliflozin mit mehr als 17 000 Patienten ergab eine Inzidenz für Ketoazidose von weniger als 0,1 Prozent. Betroffen waren Patienten, die auch mit Insulin behandelt wurden, und auch in dieser Population waren in der Regel auslösende Faktoren wie schwere Infektionen im Spiel (6). Peters: «Das sind sehr seltene Ereignisse, aber sie kommen vor.» Vorsicht sei beispielsweise nach operativen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie geboten.

Reno Barth

Quelle: Oral Presentations «Renal rounds: diabetes and the kidney» und «Understanding the effects of SGLT inhibitors», Poster Event «SGLT-2 inhibitors: new insights, new uses» am 51. Jahrestreffen der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 14. bis 18. September 2015 in Stockholm.

Referenzen:

1. Nuno K et al.: The effect of SGLT-2 inhibitor, tofogliflozin on the urinary albumin excretion rate by the degree of albuminuria in Japanese type 2 diabetes. EASD 2015, Abstract 164.
2. Lambers Heerspink HJ et al.: Dapagliflozin reduces albuminuria on top of renin-angiotensin system blockade in hypersensitive patients with diabetes. EASD 2015, Abstract 185.
3. Pieber TR et al.: Empagliflozin reduces HbA_{1c} with lower insulin doses in patients with type 1 diabetes: a 4-week placebo-controlled trial (EASE-1). EASD 2015, Abstract 181.
4. Kaspers S et al.: Empagliflozin decreases glucose exposure and variability in patients with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring data (EASE-1). EASD 2015, Abstract 763.
5. Peters AL et al.: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1687–1693.
6. Erondu N et al.: Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1680–1686.