

SGLT2-Hemmer

Kardiovaskuläre und renale Wirkungen jenseits der Blutzuckersenkung

Herz und Niere gehören zu den Organen, die bei Typ-2-Diabetikern infolge erhöhter Blutzuckerwerte Schaden nehmen können. Eine neutrale oder besser noch protektive Wirkung auf diese Organe ist daher wünschenswert. Wie die häufig eingesetzten SGLT2-Hemmer und DPP-4-Hemmer sich hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Endpunkte verhalten, wurde am EASD-Kongress referiert.



Prof. Eleterio Ferranini

SGLT2-Hemmer hätten in verschiedenen randomisierten, kontrollierten Studien (Empagliflozin in der Studie EMPA-REG-OUTCOME [1], Canagliflozin in der Studie CANVAS [2, 3]) gezeigt, dass sie bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senken könnten, konstatiert Prof. Eleterio Ferranini, Institut für klinische Physiologie, Universität Pisa (I). Das dem auch im alltäglichen Gebrauch so ist, zeigen die Real-World-Daten der CVD-Real-2-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten aus Asien, dem Mittleren Osten und Nordamerika. Die Studie verglich bei über 470 000 Patienten mit De-novo-Gebrauch von SGLT2-Hemmern (Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin u.a.) oder anderen Antidiabetika den kardiovaskulären Outcome. Dabei zeigte sich ein ähnliches Bild: Das Risiko für Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Hirnschlag war durchgehend signifikant tiefer



Prof. Michael Nauck

als in der Vergleichsgruppe. Die Resultate waren auch konsistent bezüglich Weltregionen, Patientensubgruppen und Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung (4).

Die Niere nicht zusätzlich belasten

Viele Typ-2-Diabetiker haben mit zunehmender Krankheitsdauer Komorbiditäten wie beispielsweise eine eingeschränkte Nierenfunktion. Da ist es sinnvoll, zur glykämischen Kontrolle Antidiabetika einzusetzen, die die Nierenfunktion nicht weiter verschlechtern oder im Gegenteil sogar verbessern. Dazu gehört beispielsweise der SGLT2-Hemmer Canagliflozin. Die Phase-3-Studie CREDENCE diente zum Nachweis

einer präventiven Wirkung auf renale und kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Dazu erhielten 4400 Teilnehmer mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 30 und < 90 ml/min/1,73m² und dokumentierter Albuminurie (> 300 bis 5000 mg/g), Canagliflozin 100 mg/Tag oder Plazebo zusätzlich zur Standardtherapie. Als primärer Endpunkt war die Kombination aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdoppelung des Serumkreatinins und renal oder kardiovaskulär bedingter Tod definiert (5). Die auf 5½ Jahre angelegte Studie sei im vergangenen Sommer ein Jahr früher gestoppt worden, weil gemäss Zwischenanalyse ein nach präspezifizierten Kriterien definierter Unterschied zugunsten von Canagliflozin vorzeitig erreicht worden sei, berichtete Prof. Michael Nauck, St.-Josefs-Hospital, Ruhr-Universität Bochum (D). Bereits bei früheren Studien im CANVAS-Studienprogramm zeichnete sich für Canagliflozin mit reduziertem Nierenfunktionsverlust, verlangsamtem eGFR-Abfall und einer Verringerung der Albuminurie ein renoprotektiver Effekt ab (6).

Auch Empagliflozin belegte in der vordefinierten Subanalyse von Nierenpatienten (eGFR ≥ 30) aus der EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine günstige Langzeitwirkung auf die Niere. Unter Empagliflozin trat im Vergleich zu Plazebo eine signifikant verlangsamte Progression der Nephropathie um 39 Prozent ein (Hazard Ratio [HR]: 0,61). Ein Fortschreiten der Makroalbuminurie sowie eine Verdoppelung des Serumkreatininspiegels waren in der Empagliflozingruppe signifikant seltener, und der Abfall der Nierenfunktion war unter Empagliflozin im Vergleich zu Plazebo anhand der eGFR um 4,7 ml/min/1,73 m² signifikant geringer (7).

Zurzeit laufen Studien mit der Frage zur Auswirkung auf die Niere mit den SGLT2-Hemmern Empagliflozin (EMPA-KIDNEY [8]) und Dapagliflozin (DAPA-CKD [9]) bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Dabei sind sekundär auch kardiovaskuläre Endpunkte definiert. Interessant an diesen Studien ist die Tatsache, dass die Patienten nicht unbedingt an Typ-2-Diabetes erkrankt sein müssen. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «CVD Real», «SGLT2 and DPP4 inhibitors», Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018, 1. bis 5. Oktober in Berlin.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ SGLT2-Hemmer können kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren, die Albuminurie senken und die eGFR erhalten.
- ▶ SGLT2-Hemmer werden aktuell bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung untersucht, die nicht zwingend an Typ-2-Diabetes erkrankt sind.

Referenzen:

1. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
2. Neal B et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
3. Mahaffey KW et al.: Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137: 323–334.
4. Kosiborod M et al.: Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2628–2639.
5. Jardine MJ et al.: The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* 2017; 46: 462–472.
6. Perkovic et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704.
7. Wanner C et al.: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 323–334.
8. www.clinicaltrials.gov. NCT03594110.
9. www.clinicaltrials.gov. NCT03036150.