

SLGT2-Hemmer bei chronischer Nierenerkrankung

Die Progression kann gebremst werden

Als einfache Antidiabetika gestartet, haben die SGLT2-Hemmer eine erstaunliche Entwicklung vollzogen. Mittlerweile sind sie von der Behandlung des kardiometabolischen Syndroms nicht mehr wegzudenken. Bei chronischer Nierenerkrankung bremsen sie die Progression und bei Patienten ohne Diabetesvorerkrankung die Neuerkrankungsrate an Typ-2-Diabetes, wie neue Daten der DAPA-CKD-Studie zeigen.



Prof. Hiddo Heerspink

In den KDIGO-Empfehlungen 2020 (KDIGO: Kidney Disease – Improving Global Outcomes) besteht die First-Line-Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung zur Verbesserung des kardiorespiratorischen Outcomes nach Lebensstilmaßnahmen aus Metformin plus SGLT2-Hemmer bis zu einer eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) ≥ 30 ml/min/1,73 m² (Dapagliflozin: eGFR > 25 ; Canagliflozin eGFR: > 30) (1). Sinkt sie unter 20, müssen die SGLT2-Hemmer aber nicht

abgesetzt werden, erklärte Prof. Hiddo Heerspink, University Medical Center Groningen (NL) am virtuellen Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD). Die renoprotektive Wirkung der SGLT2-Hemmer beruht laut Heerspink auf der Prävention der Hyperfiltration durch Restoration des tubuloglomerulären Feedbacks und der Reduktion des erhöhten intraglomerulären Drucks.

Die intraglomeruläre Hypertonie trete aber nicht nur bei Patienten mit diabetischer Nephropathie auf, sondern auch bei hypertensiver Nephrosklerose, adipositasinduzierter chronischer Nierenerkrankung oder fokaler segmentaler Glomerulosklerose, so Heerspink. Die intraglomeruläre Hypertonie fördert die Progression der chronischen Nierenerkrankung. Eine Druckentlastung durch die natriuretische und glukosurische Wirkung der SGLT2-Hemmer ist demnach von Vorteil.

Wirkung unabhängig vom Albuminuriegrad

Diese Erkenntnis bildete die Ausgangslage für die DAPA-CKD-Studie. Sie untersuchte die Wirkung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (eGFR 25–75 ml/min/1,73 m² und Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [UACR] 200–5000 mg/g) mit und ohne Typ-2-Diabetes. Es zeigte sich, dass Dapagliflozin den primären Endpunkt (anhaltender eGFR-Abfall $> 50\%$, terminale Niereninsuffizienz, renal oder kardiovaskulär bedingter Tod) gegenüber Placebo um 39 Prozent unabhängig von einer Diabeteserkrankung reduzierte, ohne zu mehr schweren Nebenwirkungen zu führen als unter Placebo (2).

In der am EASD-Kongress von Heerspink präsentierten vordefinierten sekundären Analyse der DAPA-CKD-Studie ging es um die Frage, ob der positive Effekt des SGLT2-Hemmers unabhängig vom Schweregrad der Albuminurie gleich stark

ist. Dabei waren die Teilnehmer in 3 UACR-Kategorien unterteilt: ≤ 1000 mg/g, 1000–3500 mg/g und > 3500 mg/g. Die Analyse ergab, dass die Ereignisrate zwar mit zunehmender Albuminurieschwere steigt, unter Dapagliflozin jedoch ungeachtet des Schweregrads tiefer war als unter Placebo. Die absolute Risikoreduktion lag bei 3,5 Prozent. Das gilt für Patienten mit wie auch ohne Typ-2-Diabetes. Diese Ergebnisse legten einen Therapiebeginn bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 2 bis 4 nahe, unabhängig davon, ob eine Albuminurie oder ein Typ-2-Diabetes vorliege, so Heerspink abschließend.

Weniger Diabetes-Neuerkrankungen

Die Resultate der DAPA-CKD-Studie zeigten ausserdem, dass unter Dapagliflozin weniger Typ-2-Diabetes-Neuerkrankungen auftraten als in der Placebogruppe. Das führe zu der Vermutung, dass Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung anfälliger für eine Typ-2-Diabetes-Entwicklung und durch eine Behandlung mit Dapagliflozin eher davor geschützt seien, weil es möglicherweise die Betazellfunktion verbessere, so Heerspink.

Ebenfalls an diesem Kongress wurden die gepoolten Ergebnisse der bereits 2019 präsentierten Herzinsuffizienzstudie DAPA-HF, an der auch Patienten mit und ohne Diabetes beteiligt waren, und der DAPA-CKD-Studie vorgestellt. Während Dapagliflozin in der DAPA-HF-Studie hauptsächlich die Mortalität (um 17%) und die Verschlechterung der Herzinsuffizienz reduzierte (um 30%) (3), bremste der SGLT2-Hemmer in der DAPA-CKD-Studie die Progression der Nierenerkrankung um 39 Prozent (2).

In der Zusammenschau der beiden Studien wurde das Auftreten einer Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei den anfangs 4003 diabetesfreien Patienten im Vergleich zu Placebo signifikant um 33 Prozent gesenkt. Da beiden Erkrankungen – Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung – ein erhöhtes Risiko für eine Typ-2-Diabetes-Entwicklung zugeschrieben wird, kann ein Einsatz des SGLT2-Hemmers deshalb von Nutzen sein. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «SGLT2-Inhibitor Trials». Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 27. September bis 1. Oktober 2021, virtuell.

Referenzen:

1. de Boer IH et al.: Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98(4):839-848. doi:10.1016/j.kint.2020.06.024
2. Heerspink HJL et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
3. McMurray JJV et al.: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303