

SGLT2-Hemmer und Nierenkomplikationen beim Typ-2-Diabetes [CME]

Zusammenfassung: In der CREDENCE-Studie senkte der SGLT2-Inhibitor Canagliflozin in Kombination mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und relevanter Proteinurie die Wahrscheinlichkeit für renale Komplikationen. Dieser Effekt trat unabhängig vom Ausmaß der Senkung von Blutzucker, Blutdruck und Körpergewicht auf. Auch eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse war nachweisbar. Gleichsinnige Ergebnisse gibt es auch für andere SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin, Empagliflozin). Somit dürfte es sich bei der Reduktion kardiorespinaler Ereignisse um einen Klasseneffekt der SGLT2-Inhibitoren handeln. Auch in der CREDENCE-Studie wurden vermehrt euglykämische Ketoazidosen und Genitalinfektionen beobachtet. Während die Nutzen-Risiko-Relation unter Studienbedingungen günstig erscheint, könnte die breite Anwendung dieser Wirkstoffgruppe bei älteren und morbidem Patienten im „realen Leben“ wesentlich problematischer sein.

Eine gute Kontrolle von Blutzucker und Blutdruck verlangsamt, aber verhindert nicht Nierenschäden bei Diabetikern. Als evidenzbasierter Behandlungsansatz zur Verzögerung einer diabetischen Nephropathie (sog. „Nephroprotektion“) stehen bislang nur Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zur Verfügung (1). Seit längerem gibt es Hinweise darauf, dass auch das Inkretinmimetikum Liraglutid und Inhibitoren des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2-Inhibitoren) nicht nur die kardiovaskulären, sondern auch die renalen Komplikationen bei Typ-2-Diabetikern senken (2). So zeigte sich in der 2017 publizierten CANVAS-Studie (3) mit über 10.000 Typ-2-Diabetikern (primärer Studienendpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall), dass mit Canagliflozin (Can) im Vergleich zu Placebo signifikant seltener ein vordefinierter kombinierter nierenspezifischer Endpunkt auftrat (40%ige Minderung der GFR, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Tod aus renalen Ursachen: Hazard Ratio = HR: 0,60; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,47-0,77) und dass die Albuminurie seltener zunahm (HR: 0,73; CI: 0,67-0,79).

Diesen positiven Effekten stehen jedoch bedeutsame Nebenwirkungen gegenüber: Bei SGLT2-Inhibitoren betragen die Therapie-Abbruchraten 25-30%, und es gibt Rote-Hand-Briefe und Risikosignale zu vermehrten genitalen Infektionen, Fournier-Gangrän (4), euglykämischen Ketoazidosen (5) sowie Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten (6). Deshalb war für uns die Nutzen-Risiko-Relation weiterhin unklar (7).

Nun wurde im N. Engl. J. Med. die multizentrische CREDENCE-Studie publiziert (8), in der die Beobachtungen

Inhalt

SGLT2-Hemmer und Nierenkomplikationen beim Typ-2-Diabetes	41
Sotagliflozin – ein weiterer SGLT-Hemmer bei Diabetes mellitus Typ I zugelassen	43
Erhöhtes Blutungsrisiko unter häufig nicht indizierter Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure und oralem Antikoagulans	44
Lanadelumab – ein neues Arzneimittel zur Langzeitprophylaxe des Hereditären Angioödems	45
Rekordhoch bei den von der FDA in den USA neu zugelassenen Arzneimitteln im Jahr 2018.	46
Hinweise zum Verständnis und zur Bewertung von Metaanalysen	47

Dosisangaben ohne Gewähr.

aus der CANVAS-Studie aufgenommen und speziell die Wirkungen des SGLT2-Inhibitors Can auf die Nierenfunktion von Typ-2-Diabetikern untersucht wurden. Die Studie wurde vom Zulassungsinhaber Janssen Cilag finanziert. Die Bedeutung dieser Studie für Patienten und ihre behandelnden Ärzte könne laut der beiden Kommentatoren Julie Ingelfinger von der Tufts University in Boston und Clifford Rosen vom Center for Clinical and Translational Research in Scarborough nicht überbewertet werden (9).

Can wurde 2014 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als zweiter SGLT2-Inhibitor nach Dapagliflozin zur Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen. Can hat jedoch nach gültiger Beschlusslage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keinen Zusatznutzen (10). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) Janssen Cilag konnte keine Belege vorlegen, dass Can als Monotherapie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe) Vorteile hat. Dieser Beschluss hat dazu geführt, dass der Janssen Cilag nicht den erhofften Preis erzielen konnte und das Medikament in Deutschland wieder vom Markt genommen hat. In Österreich befindet sich Can in der gelben Box, d.h. es muss im Einzelfall bewilligt werden. Andere SGLT2-Hemmer wurden in der Nutzenbewertung des G-BA ähnlich eingestuft wie Can, jedoch haben sich deren pU mit einem um 40-50% geringeren Preis abgefunden (11).

Can darf – wie alle SGLT2-Inhibitoren – laut Fachinformationen nur bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 60 ml/min und somit bislang nicht bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz angewendet werden. Bei Patienten, die bereits auf Can eingestellt sind, dieses vertragen und deren CrCl auf < 60 ml/min abfällt, soll die Dosis 100 mg/d nicht überschreiten. Bei einer anhaltenden CrCl < 45 ml/min muss Can abgesetzt werden. Bei Patienten mit terminaler