

Nephrologe 2021 · 16:241–255  
<https://doi.org/10.1007/s11560-021-00511-4>  
Angenommen: 25. Mai 2021  
Online publiziert: 30. Juni 2021  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2021

#### Wissenschaftliche Leitung

C. Erley, Berlin  
M. Haubitz, Fulda  
U. Heemann, München  
J. Hoyer, Marburg



# CME

## Zertifizierte Fortbildung

# SGLT2-Inhibitoren: Was gibt es Neues?

Eva Dumann<sup>1</sup> · Jan Menne<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Nephrologie, Angiologie, Hypertensiologie und Rheumatologie, KRH Klinikum Siloah, Hannover, Deutschland

### Zusammenfassung

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2i, Gliflozine) wurden ursprünglich zur Diabetestherapie entwickelt, zeigten jedoch in den Zulassungsstudien unerwartete positive Effekte auf Herz- und Nierenfunktion. Im vergangenen Jahr wurden die Ergebnisse mehrerer großer Phase-III-Studien publiziert, welche die Effekte dieser Medikamentenklasse bei chronischer Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz auch ohne diabetische Grunderkrankung untersuchten. Die überwiegend positiven Ergebnisse haben dazu geführt, dass sich der Einsatzbereich von SGLT2i stetig erweitert. Der vorliegende Artikel soll einen Überblick über die neuesten Endpunktstudien zu SGLT2i geben und Konsequenzen für die Praxis aufzeigen, den Wissensstand zu Risiken und Nebenwirkungen wiedergeben und aktuelle Hypothesen zum Wirkmechanismus dieser Medikamentenklasse zusammenfassen.

### Schlüsselwörter

Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren · Diabetes mellitus Typ 2 · Chronische Niereninsuffizienz · Chronische Herzinsuffizienz · Nephroprotektion

Online teilnehmen unter:  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit  
werden 3 Punkte vergeben.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

#### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden  
Sie im CME-Fragebogen am Ende des  
Beitrags.

### Lernziele

#### Nach Absolvieren dieser Fortbildungseinheit ...

- haben Sie einen Überblick über die aktuellen kardiovaskulären und renalen Endpunktstudien für SGLT2i.
- sind Ihnen die aktuellen Hypothesen zu den Wirkmechanismen von SGLT2i bekannt.
- kennen Sie die Rolle von SGLT2i in aktuellen Therapiealgorithmen des Diabetes mellitus und der diabetischen Nephropathie.
- können Sie die Zulassungsgrenzen für SGLT2i in Abhängigkeit vom Therapieziel einschätzen.
- wissen Sie, wie Sie Nebenwirkungen und Einschränkungen der Verordnung beachten.

## Einleitung

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 („sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors“, SGLT2i) stellen eine wichtige neue Medikamentenklasse dar. Die Datenlage zum kardio- und nephroprotektiven Nutzen von SGLT2i verändert sich rasch, wobei das Hauptinteresse momentan auf der Anwendung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz und der chronischen Niereninsuffizienz liegt, auch unabhängig vom blutzuckersenkenden Effekt. So untersuchten die CREDENCE- (2019) und die DAPA-CKD-Studie (2020) primär renale Endpunkte bei Patienten mit **chronischer Nierenerkrankung** („chronic kidney disease“, CKD) und Albuminurie. Die Studien DAPA-HF (2019), VERTIS-CV (2020), SCORED (2021), SOLOIST (2021) und EMPEROR-Reduced (2020) waren primär als kardiovaskuläre Endpunktstudien angelegt, schlossen jedoch auch CKD-Patienten (im Fall von SCORED auch über sämtliche Albuminuriestadien hinweg) ein (Abb. 1).

### SGLT2i bei chronischer Niereninsuffizienz: CREDENCE (2019) und DAPA-CKD (2020)

Die Studien CREDENCE [2] und DAPA-CKD [3] untersuchten den Effekt von SGLT2i bei Patienten mit CKD und Albuminurie. Im Fall von DAPA-CKD wurden auch Patienten ohne bekannten Diabetes randomisiert. Beide Studien wurden aufgrund von überragender Wirksamkeit des Verumpräparats vorzeitig abgebrochen.

Die **CREDENCE**-Studie zeigte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), CKD (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]: 30–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und Makroalbuminurie (>300–5000 mg/g Kreatinin), welche bereits mit RAAS(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Blockade behandelt waren, unter **Canagliflozin** eine deutliche Risikoreduktion für einen kombinierten renalen Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serumkreatinins oder renaler Mortalität (Hazard Ratio [HR]: 0,68; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,53–0,86;  $p = 0,002$ ). Die Risikoreduktion für das Erreichen einer **terminalen Niereninsuffizienz** fiel sogar noch deutlicher aus (siehe Tab. 1).

Für die Gesamtkohorte bestätigte sich das auch aus früheren Studien bekannte Muster einer initialen, schnellen eGFR-Reduktion in der SGLT2i-Gruppe im Vergleich zu Placebo, welche von einer anhaltenden Stabilisierung der Nierenfunktion und einem insgesamt geringeren Funktionsverlust gefolgt war. Außer einer eGFR-Reduktion war unter Canagliflozin in der Gesamtkohorte eine anhaltende Reduktion der Albuminurie um rund 30 % des Ausgangswertes über die Nachbeobachtungszeit von 26 Wochen zu beobachten. Eine Albuminuriederuktion um 30 % war zudem jeweils mit einem niedrigeren Risiko für den primären renalen Endpunkt (HR: 0,71; 95 %-KI: 0,67–0,76;  $p < 0,001$ ), für einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt aus Herzinsuffizienzhospitalisierung und kardiovaskulärer Mortalität (HR: 0,86; 95 %-KI: 0,81–0,90;  $p < 0,001$ ) und für **MACE** („major adverse cardiovascular events“, definiert als nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder kardiovaskuläre Mortalität; HR: 0,92; 95 %-KI: 0,88–0,96;  $p < 0,001$ ) assoziiert, während Patienten mit persistierender Albuminurie ein höheres Risiko hatten [9].

## SGLT2 inhibitors: What is new?

Sodium-glucose transport protein 2 inhibitors (SGLT2i, gliflozins) were originally developed for the treatment of type 2 diabetes; however, in mandatory approval studies, they demonstrated unexpected positive effects on cardiovascular endpoints and renal function. Several phase III studies published during the last year have investigated the effects of this drug class on chronic kidney disease and heart failure in diabetic and non-diabetic patients. The predominantly positive results have led to a continuing expansion of their clinical use. This article aims to provide an overview of the most recent endpoint studies on SGLT2i and show implications for practice, to present the state of knowledge on risks and side effects and to summarize current hypotheses on the mode of action of this class of drugs.

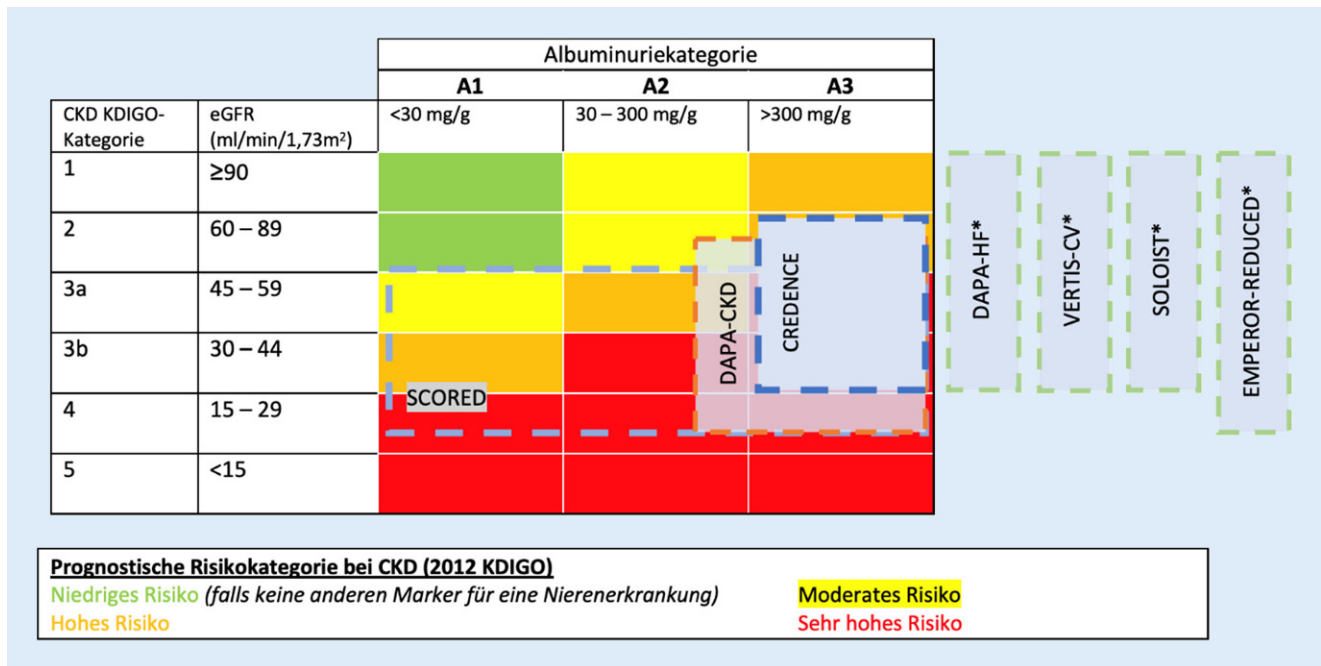
### Keywords

Sodium-glucose transport protein 2 inhibitors · Type 2 diabetes mellitus · Chronic kidney disease · Heart failure · Nephroprotective drugs

Der reversible eGFR-Abfall kann mit hämodynamischen Effekten durch **tubuloglomeruläres Feedback** erklärt werden: Die Inhibition von SGLT2 im S1-Segment des proximalen Tubulus führt zu einer erhöhten Natriummenge an der Macula densa des distalen Tubulus, welche über parakrine Signalwege eine Konstriktion der afferenten Arteriole und eine Reduktion des glomerulären Filtrationsdrucks bewirkt. Dieses Modell wird von experimentellen Daten im Tiermodell sowie von klinischen Studiendaten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) untermauert [10, 11]. Neue Studiendaten von T2DM-Patienten lassen zudem einen dilatierenden Effekt an der efferenten Arteriole mit gleichem Endeffekt der intraglomerulären Druckreduktion und abnehmender Hyperfiltration vermuten [12]. Eine Subgruppenanalyse der CREDENCE-Daten unterteilte die Teilnehmer in solche, die einen rapiden eGFR-Verlust innerhalb der ersten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn zeigten, und diejenigen, bei denen die Reduktion ausblieb. Der Effekt trat in der Canagliflozingruppe deutlich häufiger auf (die Odds Ratio [OR] für einen Nierenfunktionsverlust von >10 % [„decline“] lag unter Canagliflozin im Vergleich zu Placebo bei 3,03 [95 %-KI: 2,65–3,47]), stellte sich jedoch nicht bei allen Teilnehmern der Verumgruppe ein („non-decliners“). Die positiven Langzeiteffekte auf die Nierenfunktion waren jedoch auch in der Gruppe der „non-decliners“ feststellbar [13]. Eine Normalisierung der intraglomerulären Druckverhältnisse allein kann daher wahrscheinlich nicht die positiven Effekte auf die renale Funktion erklären. Ein Abfall um mehr als 30 % der initialen eGFR war in der Canagliflozingruppe sogar mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert. Die Autoren empfehlen daher, einen initialen eGFR-Abfall nur bis zu dieser Grenze zu tolerieren [13].

### ► Merke

- Ein eGFR-Abfall von bis zu 30 % des Ausgangswerts nach Beginn einer SGLT2i-Therapie ist aufgrund des tubuloglomerulären Wirkmechanismus zu erwarten und stellt keinen schädlichen Effekt dar.
- Bei eGFR-Abfall >30 % innerhalb von 3 Wochen sollte jedoch ein Pausieren oder Absetzen in Betracht gezogen werden.



**Abb. 1** ▲ Einschlusskriterien von aktuellen SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Studien nach KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)-Risikokategorie für chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“ [CKD]; \*Baseline-Albuminurie nicht definiert, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate). (Nach [1])

Die **DAPA-CKD-Studie** [3] schloss Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unterschiedlicher, auch nichtdiabetischer Ätiologie mit einer eGFR von 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer UACR („urine albumin-to-creatinine ratio“) von 200–5000 mg/g Kreatinin ein. Insgesamt hatten 67 % der Patienten eine diabetische Grunderkrankung, der Rest verteilte sich auf primäre Glomerulonephritiden einschließlich IgA (Immunglobulin A)-Nephropathie, ischämische oder hypertensive Nierenerkrankung und Patienten mit CKD „sonstiger oder unbekannter“ Ursache. Die Ausschlusskriterien umfassten unter anderem autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), Lupusnephritis, ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierte Vaskulitiden und T1DM.

Der primäre Endpunkt, ein Kompositum aus mindestens 50 % Nierenfunktionsverlust, terminaler Niereninsuffizienz oder kardialen bzw. renalem Tod, trat unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo signifikant weniger häufig auf (HR: 0,61; 95 %-KI: 0,45–0,72;  $p < 0,001$ ). Die absolute Risikoreduktion für den primären Endpunkt lag bei 5,3 %, woraus sich über die mittlere Studiendauer von 2,4 Jahren eine NNT („number needed to treat“; definiert als 1/absolute Risikoreduktion) von 19 Patienten ergibt. Für einen kombinierten renalen Endpunkt aus eGFR-Abfall um 50 % oder mehr, Niereninsuffizienz im Endstadium oder renale Mortalität konnte sogar eine relative Risikoreduktion von 44 % erreicht werden (HR: 0,56; 95 %-KI: 0,45–0,68;  $p < 0,001$ ). Patienten mit oder ohne T2DM zeigten eine vergleichbare Effektstärke. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie betrug die relative Risikoreduktion 37 %, bei hypertensiver/ischämischer Nierenschädigung 23 %, bei unklarer unbekannter Nierenerkrankung 42 % und bei Patienten mit Glomerulonephritis sogar 57 % [14, 15].

Besonders hervorzuheben ist, dass die in DAPA-CKD eingeschlossene Anzahl von Patienten mit **IgA-Nephropathie**, der häufigsten primären Glomerulonephritis, mit 270 mit der Patientenzahl von IgA-Studien wie TESTING [16] oder STOP IgA [17] vergleichbar ist. Auch in dieser Patientengruppe konnte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Risikoreduktion für den primären Endpunkt erzielt werden (HR: 0,29; 95 %-KI: 0,12–0,73; [14]). Dies ist von besonderer Bedeutung, da für die IgA-Nephropathie bislang kein eindeutiger Nutzen einer Immunsuppression, bei klaren Risiken, gezeigt werden konnte. Mit SGLT2i steht nun neben der RAAS-Blockade womöglich eine gut verträgliche Medikamentenklasse zur Verfügung, um den Nierenfunktionsverlust zu verlangsamen und das Eintreten der Dialysepflicht hinauszuzögern bzw. zu vermeiden.

Neben diesen großen, randomisierten Endpunktstudien untermauern auch mehrere Real-life-Kohortenstudien die positiven Auswirkungen von SGLT2i auf die Progression einer CKD. Im Vergleich zu anderen antidiabetischen Substanzklassen zeigten SGLT2i und GLP („glucagon-like peptide“)-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) in einer prospektiven Studie an U.S.-Veteranen mit T2DM im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen oder DPP (Dipeptidylpeptidase)-4-Antagonisten (**Gliptine**, DPP-4-Inhibitoren [DPP4i]) nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit ein niedrigeres Risiko für einen kombinierten renalen Endpunkt aus mehr als 50 % eGFR-Verlust, terminaler Niereninsuffizienz und Gesamtmortalität [18]. Eine Analyse von skandinavischen Krankenkassendaten konnte ebenfalls eine niedrigere Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz und Hospitalisierung aufgrund von Nierenerkrankungen bei mit SGLT2i behandelten T2DM-Patienten im Vergleich zu DPP4i feststellen [19]. Eine Analyse von Krankenkassendaten aus Korea im Rahmen der CVD-REAL-3-Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen: Hier zeigte sich bei mit

Tab. 1 Neue SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Studien (2019–2021)			
Studie	Population	Kardiale Endpunkte	Renale Endpunkte
CREDESCE (2019; [2])	Canagliflozin vs. Placebo	Reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (kombinierter sekundärer Endpunkt; HR: 0,80; 95 %-KI: 0,67–0,95; $p = 0,01$ )	<sup>a</sup> Reduziertes Risiko für Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), renalen oder kardiovaskulären Tod (HR: 0,70, 95 %-KI: 0,59–0,82; $p < 0,001$ ) Absolute Risikoreduktion: 4,4 % NNT = 23
	4401 Patienten mit T2DM, CKD und Albuminurie	Reduziertes Risiko für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,61; 95 %-KI: 0,47–0,80; $p < 0,001$ )	Risikoreduktion für kombinierten renalen Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdoppelung des Serumkreatinins und renaler Mortalität (HR: 0,66; 95 %-KI: 0,53–0,81; $p < 0,001$ )
	2,62 Jahre (vorzeitig abgebrochen)		Risikoreduktion für terminale Niereninsuffizienz (HR: 0,68; 95 %-KI: 0,54–0,86; $p = 0,002$ )
	eGFR: 30–89 ml/min mit Makroalbuminurie $\geq 300$ mg/g (mittlere eGFR: 56 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		Reduktion von Makroalbuminurie und nephrotischer Proteinurie, Effekt auch bei niedriger Nierenfunktion erhalten
	RAAS-Blockade		
DAPA-HF (2019; [4])	Dapagliflozin vs. Placebo	<sup>a</sup> Reduktion des Risikos für Herzinsuffizienzverschlechterungen (Hospitalisierung, i.v. Therapie) und kardiovaskuläre Mortalität (HR: 0,74; 95 %-KI: 0,65–0,85; $p < 0,001$ )	Tendenz zur Risikoreduktion für Nierenfunktionsverschlechterung, definiert als anhaltende eGFR-Reduktion von > 50 %, terminale Niereninsuffizienz oder renale Mortalität (HR: 0,71; 95 %-KI: 0,44–1,16)
	4744 Patienten mit Herzinsuffizienz und EF $\leq 40$ %, NYHA II–IV, mit oder ohne T2DM	Reduzierte Gesamt mortalität (HR: 0,83; 95 %-KI: 0,71–0,97)	Leichter Kreatininanstieg zwischen Baseline und Monat 8 (0,07 mg/dl [Dapagliflozingruppe] vs. 0,04 mg/dl [Placebogruppe]; $p < 0,007$ )
	eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit und ohne T2DM	
	Follow-up: 18,2 Monate		
DAPA-CKD (2020; [3])	Dapagliflozin vs. Placebo	Risikoreduktion für kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; HR: 0,71; 95 %-KI: 0,55–0,92; $p = 0,009$ )	Risikoreduktion für <sup>a</sup> $\geq 50$ % Nierenfunktionsverlust, terminale Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre oder renale Mortalität (HR: 0,61; 95 %-KI: 0,51–0,72; $p < 0,001$ ) Absolute Risikoreduktion 5,3 % NNT = 19
	4304 Patienten mit CKD mit oder ohne Diabetes		Risikoreduktion für kombinierten renalen Endpunkt aus eGFR-Abfall $\geq 50$ %, terminale Niereninsuffizienz oder renale Mortalität (HR: 0,56; 95 %-KI: 0,45–0,68; $p < 0,001$ )
	eGFR: 25–75 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> und UACR: 200–5000 mg/g		Vergleichbare Effekte bei Patienten mit oder ohne T2DM
	Follow-up: 2,4 Jahre (vorzeitig abgebrochen)		Patienten mit IgA-Glomerulonephritis profitieren besonders stark
EMPEROR-Reduced (2020; [5])	Empagliflozin vs. Placebo	Risikoreduktion für <sup>a</sup> kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,75; 95 %-KI: 0,65–0,86; $p < 0,001$ )	Reduktion des jährlichen eGFR-Verlustes (–0,55 vs. –2,28 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; $p < 0,001$ ) Risikoreduktion für renalen Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz oder schwerer dauerhafter eGFR-Reduktion (HR: 0,50; 95 %-KI: 0,32–0,77)
	3730 Patienten mit HFrEF (NYHA II–IV und EF $\leq 40$ %)	Risikoreduktion für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,70; 95 %-KI: 0,58–0,85; $p < 0,001$ )	
	eGFR > 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (Durchschnitt: 62 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Effekt unabhängig von Diabetesstatus	
	Follow-up: 16 Monate (Median)		

SGLT2i behandelten Diabetespatienten ein niedrigeres Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz (HR: 0,47; 95 %-KI: 0,34–0,65) im Vergleich zu gematchten Kontrollpatienten [20].

► **Merke**

**Dapagliflozin zeigte in der DAPA-CKD-Studie eine signifikante Risikoreduktion für einen primären Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz,  $\geq 50$  % Nierenfunktionsverlust und renaler/kardialer Mortalität, unabhängig vom Diabetesstatus der Patienten.**

Tab. 1 (Fortsetzung)			
Studie	Population	Kardiale Endpunkte	Renale Endpunkte
VERTIS CV (2020; [6])	Ertugliflozin vs Placebo	<sup>a</sup> Nichtunterlegenheit für MACE (kardiovaskuläre Mortalität, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall; HR: 0,97; 95,6 %-KI: 0,85–1,11; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit)	Keine signifikante Risikoreduktion für kombinierten renalen Endpunkt aus renaler Mortalität, Verdopplung des Serumkreatinins oder Dialysepflichtigkeit (HR: 0,81; 95,8 %-KI: 0,63–1,04)
	8246 Patienten mit T2DM und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen	Keine signifikante Risikoreduktion für Kompositum aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,88; 95,8 %-KI: 0,75–1,03; $p = 0,11$ )	
	eGFR > 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
	Follow-up: 3,5 Jahre (Durchschnitt)		
SCORED (2021; [7])	Sotagliflozin vs. Placebo	<sup>a</sup> Relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung oder notfallmäßige Behandlung wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,74; 95 %-KI: 0,63–0,88; $p < 0,001$ )	Kein Unterschied für den kombinierten renalen Endpunkt ( $\geq 50\%$ eGFR-Verlust, terminale Niereninsuffizienz, dauerhafter eGFR-Abfall auf < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; HR: 0,71; 95 %-KI: 0,46–1,08)
	10584 Patienten mit T2DM, chronischer Niereninsuffizienz (eGFR: 25–60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , unabhängig von UACR) und kardiovaskulären Risikofaktoren	Keine signifikante Risikoreduktion für kardiovaskuläre Sterblichkeit ( $p = 0,35$ )	
	Follow-up: 16 Monate (Median; frühzeitig beendet)		
SOLOIST (2021; [8])	Sotagliflozin vs. Placebo	<sup>a</sup> Risikoreduktion für Kompositum aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung oder notfallmäßiger Behandlung wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,67; 95 %-KI: 0,52–0,85; $p < 0,001$ )	Keine renalen Endpunkte untersucht
	1222 Patienten mit T2DM, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und erhöhtem NTproBNP (> 600 pg/ml)		Kein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen (4,1 % [Sotagliflozingruppe] vs. 4,4 % [Placebogruppe])
	Follow-up: 9 Monate (Median; frühzeitig beendet)		Erhöhte Rate von Durchfallbeschwerden (6,1 % vs. 3,4 %) und schwerer Hypoglykämie (1,5 % vs. 0,3 %) unter Sotagliflozin

CKD „chronic kidney disease“, EF Ejektionsfraktion, eGFR „estimated glomerular filtration rate“, HFrEF „heart failure with reduced ejection fraction“, HR Hazard Ratio, IgA Immunglobulin A, KI Konfidenzintervall, MACE „major adverse cardiovascular events“, NNT „number needed to treat“, NYHA New York Heart Association, RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, T2DM Diabetes mellitus Typ 2, UACR „urine albumin-to-creatinine ratio“

<sup>a</sup>primärer Endpunkt

## Renale Endpunkte in Herzinsuffizienzstudien: DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SCORED und SOLOIST

Mehrere weitere kürzlich publizierte Studien untersuchten die bereits in den Zulassungsstudien festgestellten positiven Effekte von SGLT2i auf kardiovaskuläre Endpunkte, insbesondere Herzinsuffizienz.

Die **DAPA-HF-Studie** [4] verglich den Einsatz von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion („heart failure with reduced ejection fraction“ [HFrEF]); linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF]  $\leq 40\%$  mit Placebo. Für einen primären Endpunkt aus Herzinsuffizienzverschlechterungen (Hospitalisierung oder intravenöse Therapie) oder kardiovaskulärer Mortalität konnte eine signifikante Risikoreduktion gezeigt werden (HR: 0,74; 95 %-KI: 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ). Die positiven Auswirkungen auf den primären Endpunkt konnten unabhängig von der Baseline-eGFR, insbesondere auch bei der Gruppe mit einer eGFR von weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (bei Einschluss bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) beobachtet werden. Dieses Ergebnis ist von besonderer Bedeutung, da bei Patienten mit

chronischer Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz Medikamenten wie **ACE („angiotensin-converting enzyme“-) Inhibitoren** und **Mineralokortikoidrezeptorantagonisten** aufgrund des Hyperkaliämierisikos oft nicht voll ausdosiert werden können. In der DAPA-HF-Studie zeigte sich keine erhöhte Komplikationsrate bei der Kombination von SGLT2i mit Diuretika, RAAS-Antagonisten und Spironolacton. Eine sekundäre Analyse zeigte bei mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten behandelten Patienten unter Dapagliflozin sogar eine Reduktion der Rate von moderaten bis schweren **Hyperkaliämien** (HR: 0,50; 95 %-KI: 0,29–0,85; [21]).

Die Patienten der DAPA-HF-Studie hatten eine mittlere eGFR von 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (40 % mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Für einen sekundären renalen Endpunkt aus mindestens 50 % eGFR-Reduktion, terminaler Niereninsuffizienz oder renaler Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch eine Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes über einen Nachbeobachtungszeitraum von 720 Tagen (eGFR-Abfall: –1,09 vs. –2,85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr in der Dapagliflozingruppe, verglichen mit Placebo). Der Effekt war auch bei nichtdiabetischen Studienteilnehmern zu beobachten [22].

## ► Merke

Die DAPA-HF Studie zeigte bei Patienten mit HFrEF und eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unter Dapagliflozin unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes eine signifikante Risikoreduktion für Herzinsuffizienzverschlechterungen oder kardiovaskuläre Mortalität.

Die **EMPEROR-Reduced-Studie** [5] rekrutierte ebenfalls Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA [New York Heart Association] II–IV) mit reduzierter EF ( $\leq 40$  %), stabiler leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie und einer eGFR von mehr als 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, um die Effekte von **Empagliflozin** auf einen primären Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zu untersuchen. Die mittlere eGFR der Teilnehmer lag bei rund 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wobei knapp die Hälfte der Patienten eine eGFR von weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwies. Neben einer deutlichen Risikoreduktion für den primären Endpunkt (HR: 0,75; 95 %-KI: 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ) konnten auch eine Reduktion des jährlichen eGFR-Verlusts und eine signifikante Risikoreduktion für einen kombinierten renalen Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz oder schwerer dauerhafter eGFR-Reduktion (HR: 0,50; 95 %-KI: 0,32–0,77) gezeigt werden.

Die **VERTIS-CV-Studie** [6] untersuchte die Effekte von **Ertugliflozin** an über 8000 Patienten mit einem umfangreichen Risikoprofil aus Herzinsuffizienz, T2DM und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen sowie einer eGFR von mehr als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. VERTIS-CV war als Sicherheits- und Nichtunterlegenheitsstudie für diesen neuen SGLT2i angelegt, und der primäre Endpunkt einer Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo in Bezug auf MACE konnte erreicht werden. Es zeigte sich jedoch kein Vorteil in der Behandlungsgruppe, und auch für einen sekundären renalen Endpunkt (definiert als renale Mortalität, Verdopplung des Serumkreatinins oder Eintreten einer Dialysepflichtigkeit) konnte keine signifikante Risikoreduktion festgestellt werden (HR: 0,81; 95 %-KI: 0,64–1,04). Ebenso hatte die Ertugliflozingruppe keinen Vorteil für einen kombinierten sekundären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung für Herzinsuffizienz (HR: 0,88; 95 %-KI: 0,75–1,03;  $p = 0,11$ ). Einzig für Herzinsuffizienzhospitalisierungen konnte eine signifikante Risikoreduktion gezeigt werden (HR: 0,70, 95 %-KI: 0,54–0,90). Die Gründe für das im Vergleich zu den anderen SGLT2i-Studien schlechtere Abschneiden sind aktuell unklar.

Auch die Ergebnisse der Anfang 2021 veröffentlichten Studien SCORED [7] und SOLOIST [8] blieben hinter den Erwartungen zurück. Beide Studien sollten den Effekt von **Sotagliflozin** auf kardiovaskuläre Endpunkte untersuchen, mussten jedoch aufgrund einer schleppenden Rekrutierung und des Verlusts von Fördermitteln im Rahmen der COVID-19 („coronavirus disease 2019“)-Pandemie frühzeitig abgebrochen werden. Im Fall der SCORED-Studie wurde aufgrund von Bedenken über die statistische Aussagekraft der primäre Endpunkt von 3-Punkt-MACE zu einem Kompositum aus kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienzexazerbationen adjustiert. Diese Kombination stellte auch den primären Endpunkt von SOLOIST dar. Sotagliflozin hemmt zusätzlich zu SGLT2 auch den SGLT1-Transporter im S3-Segment der Niere und im Dünndarm.

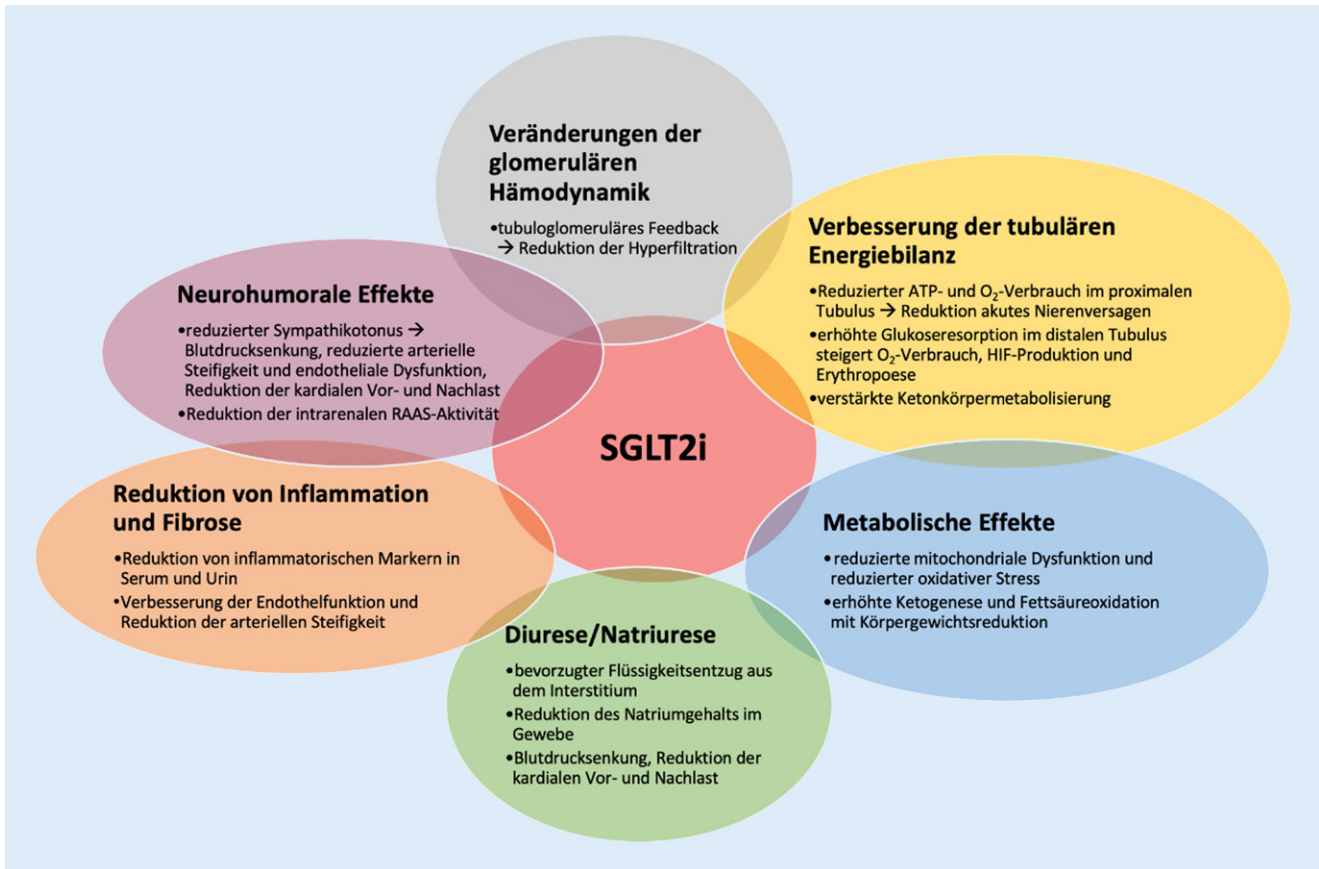
SCORED untersuchte die Effekte von Sotagliflozin bei Patienten mit T2DM, kardiovaskulären Risikofaktoren und chronischer Niereninsuffizienz mit eGFR von 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder mehr, unabhängig von der Baseline-Albuminurie. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf den modifizierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienzverschlechterungen (HR: 0,74;  $p < 0,001$ ), jedoch keine Auswirkung auf die Gesamtmortalität. Für einen kombinierten renalen Endpunkt aus mindestens 50 % eGFR-Verlust, terminaler Niereninsuffizienz oder dauerhaftem eGFR-Abfall unter 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ergab sich eine numerisch niedrigere Anzahl in der Verumgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz. SOLOIST untersuchte keine renalen Endpunkte. Der Grund für die fehlende Signifikanz des renalen Endpunkts in SCORED verbleibt aktuell unklar, über einen Zusammenhang mit dem verkürzten Studienzeitraum wurde spekuliert [23].

Zusammenfassend haben die von 2019 bis 2021 veröffentlichten Endpunktstudien die kardio- und nephroprotektiven Effekte der SGLT2i Dapagliflozin, Empagliflozin und Canagliflozin weiter untermauert und zusätzliche Evidenz zum Einsatz dieser Medikamentenklasse in der Therapie der Herzinsuffizienz und der chronischen Niereninsuffizienz geliefert.

### Mechanismen der kardiovaskulären und renalen Protektion

Trotz der robusten Datenlage zu den kardiovaskulären und renalen Effekten von SGLT2i sind die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden. Die Effekte scheinen größtenteils unabhängig von der Blutzuckersenkung aufzutreten, da die kardiovaskuläre und renale Risikoreduktion auch bei Patienten ohne Diabetes beobachtet werden kann und die positiven Langzeiteffekte auch bei Patienten mit einer eGFR von weniger als 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auftreten, bei denen aufgrund der reduzierten Glukosefiltration der blutzuckersenkende Effekt von SGLT2i vernachlässigbar gering ist. Ebenso können die unter SGLT2i messbaren, aber vergleichsweise geringen Verbesserungen von konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Blutdruck und Körpergewicht nur einen Teil der Effekte erklären.

Am wahrscheinlichsten erscheint ein **multifaktorieller Wirkmechanismus** mit Beeinflussung von lokalen und systemischen pathogenen Mechanismen, wobei möglicherweise in verschiedenen Patientengruppen verschiedene Faktoren eine unterschiedlich große Rolle spielen. Selbst bei Diabetespatienten mit CKD leiden nur schätzungsweise 30–50 % an einer „puren“ diabetischen Nephropathie, während beim Rest andere Faktoren (z. B. **vaskuläre oder tubulointerstitielle Schäden**) eine Rolle spielen [24]. In **Abb. 2** sind einige der aktuell postulierten renalen und systemischen Wirkmechanismen zusammengestellt. Zur Erklärung der kardiovaskulären Effekte wird zudem eine Vielzahl von myokardialen und endothelialen Signalwegen postuliert, welche hier nicht aufgelistet sind (siehe [25]). Bereits jetzt haben SGLT2i das Verständnis von Systemerkrankungen wie dem Diabetes nachhaltig beeinflusst: Anstelle eines klassischen Modells von makro- und mikrovaskulären Komplikationen, welche durch Blutzuckereinstellung nur bedingt kontrolliert werden können, entwickelt sich ein differenzierteres Bild der komplexen metabolischen, inflammatori-



**Abb. 2** ▲ Postulierte renale und systemische Wirkmechanismen von *SGLT2i* („sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors“; RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, *HIF* hypoxieinduzierender Faktor). (Nach [24, 25, 26, 27, 28])

schen und neurohumoralen Krankheitsmechanismen, welche beim T2DM genauso wie bei anderen chronischen Systemerkrankungen wie der Herzinsuffizienz oder der chronischen Niereninsuffizienz eine Rolle spielen und durch SGLT2i günstig beeinflusst werden können.

#### ► Merke

**Neben positiven Effekten auf klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutzucker, Blutdruck oder Körpergewicht beeinflussen SGLT2i eine Reihe von metabolischen, inflammatorischen und neurohumoralen Faktoren mit einem kardio- und nephroprotektiven Gesamteffekt.**

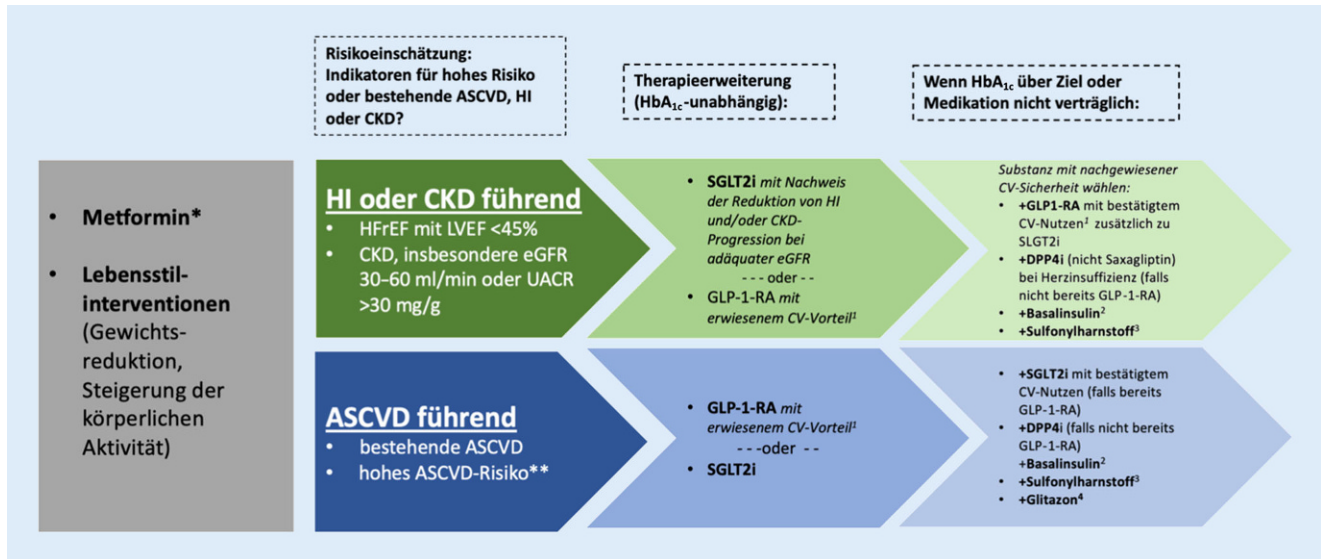
### Risiken und Nebenwirkungen

Die neuen Endpunktstudien erbrachten auch neue Daten zum **Sicherheitsprofil** von SGLT2i, welches insgesamt gut verträglich ausfällt. Eine Metaanalyse stellte für SGLT2i im Vergleich zu anderen Antidiabetika ein erhöhtes Risiko für Volumendepletion und **genitale Mykosen** fest [29]. Die gleiche Analyse konnte keine eindeutige Evidenz für ein erhöhtes Risiko von diabetischer Ketoazidose (DKA) unter SGLT2i finden (moderate Evidenzstärke); mehrere retrospektive Kohortenstudien beschreiben jedoch eine Häufung von **euglykämischer DKA** unter SGLT2i, v. a. in Kombination mit Insulintherapie [30, 31, 32]. Ein erhöhtes DKA-Risiko trat sowohl in CREDENCE (HR: 10,8, 95%-KI: 1,39–83,6) als auch in SCORED

(0,6% in der Sotagliflozingrouppe vs. 0,3% in der Placebogruppe;  $p=0,02$ ) auf, jedoch mit jeweils nur geringen Fallzahlen. Zur Vermeidung dieser seltenen, aber gefährlichen Komplikation wird daher in FDA (Food and Drug Administration)- und EMA (European Medicines Agency)-Leitlinien empfohlen, die Therapie mit SGLT2i während einer akuten Erkrankung oder vor operativen Eingriffen zu pausieren und bei Auftreten von suggestiven Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Übelkeit oder Bauchschmerzen eine Blutgasanalyse und eine Bestimmung der Serum-Ketonkörper, unabhängig vom Blutzucker, vorzunehmen [33].

Sowohl SCORED als auch SOLOIST zeigten eine erhöhte Rate von **Durchfallkomplikationen**, am ehesten aufgrund der kombinierten SGLT1- und SGLT2-Inhibition durch Sotagliflozin. Trotz dieses Effekts und der Tatsache, dass für die SOLOIST-Patienten der Beginn der SGLT2i-Therapie im Rahmen der akuten Herzinsuffizienzdekompensation erfolgte, kam es nicht zu einer erhöhten Rate von akutem Nierenversagen (AKI). Insgesamt ist ein initial vermutetes erhöhtes AKI-Risiko unter SGLT2i inzwischen überzeugend widerlegt [34, 35]. In einer aktuellen Metaanalyse zeigten Patienten mit SGLT2i im Vergleich sowohl zu Placebo als auch zu anderen Antidiabetika (GLP-1-RA, DPP-4-Inhibitoren) insgesamt ein niedrigeres AKI-Risiko (OR im Vergleich zu Placebo: 0,76; 95%-KI: 0,66–0,88; [36]).

Ein aufgrund von früheren Zulassungsstudien vermutetes erhöhtes Risiko von Amputationen und Frakturen unter Canagliflozin



**Abb. 3** ▲ ADA (American Diabetes Association) / EASD (European Association for the Study of Diabetes) -Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Auszug; \*geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] beachten: Metformindosis bei eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> reduzieren, bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> absetzen; \*\*Indikatoren für hohes ASCVD [atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung]-Risiko: Alter ≥ 55 Jahre mit Koronar-, Karotiden- oder Extremitätenarterienstenose > 50 %, linksventrikuläre Hypertrophie [LVH]; <sup>1</sup>z. B. Semaglutid [cave: Kontraindikation bei terminaler Niereninsuffizienz]; <sup>2</sup>für Insulin degludec oder Insulin glargin U100 wurde die kardiovaskuläre Verträglichkeit gezeigt; <sup>3</sup>sulfonylharnstoffe der nächsten Generation mit niedrigerem Risiko für Hypoglykämien auswählen, Glimepirid hat eine ähnliche kardiovaskuläre Verträglichkeit wie DPP [Dipeptidylpeptidase]-4-Inhibitoren (DPP4i) gezeigt [cave: Kontraindikation bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung]; <sup>4</sup>bei Herzinsuffizienz (HI) Glitazone vermeiden; HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, CKD chronische Nierenerkrankung, UACR Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin, SGLT2i SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren HbA<sub>1c</sub> Hämoglobin A<sub>1c</sub>, GLP-1-RA GLP („glucagon-like peptide“-1)-Rezeptor-Agonisten, CV kardiovaskulär). (Nach [38])

konnte in CREDENCE nicht bestätigt werden (HR für Frakturen: 0,98 [95 %-KI: 0,7–1,37]; HR für Amputationen: 1,11 [95 %-KI: 0,79–1,56]). Weitere Langzeitdaten zu diesem Endpunkt fehlen zum gegenwärtigen Zeitpunkt, sodass eine abschließende Beurteilung nicht erfolgen kann. Ein Konsensusreport der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfiehlt, den Beginn von SGLT2i bei Patienten mit bekannten Fußulzera oder hohem Amputationsrisiko kritisch zu prüfen [37]. Die Datenlage zu einem möglicherweise erhöhten Risiko von **Fournier-Gangrän** kann, auch aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbilds, nicht abschließend beurteilt werden. Patienten mit einer seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glukose-/Galaktosemalabsorption sollten SGLT2i nicht einnehmen. Ebenso gibt es keine Erfahrungen zum Einsatz bei schwerer Leberfunktionsstörung.

#### ► Merke

- Die häufigsten Nebenwirkungen von SGLT2i sind **genitale Infektionen und Volumendepletion** und sollten beim Verschreiben für Risikogruppen (z. B. Patienten > 75 Jahre, Komedikation mit Diuretika) bedacht werden.
- Die **diabetische Ketoazidose**, welche auch bei Normoglykämie auftreten kann, stellt eine seltene, aber schwere Nebenwirkung dar.
- Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Amputationsrisikos ist beim Einsatz von SGLT2i bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom **Vorsicht** angebracht.

#### Aktueller Zulassungsstatus von SGLT2i

Die Rolle von SGLT2i in der Therapie des T2DM ist mittlerweile gut gesichert. In der 2020 aktualisierten ADA/EASD-Leitlinie zur Therapie des T2DM kommt der **kardiovaskulären und renalen Prävention** eine entscheidende Bedeutung zu. Nach Basistherapie mit Metformin und Lebensstilinterventionen wird eine Einschätzung des kardiovaskulären und renalen Risikoprofils empfohlen, mit Hinzunahme von SGLT2i oder GLP1-RA bei hohem renalen oder kardiovaskulären Risiko auch unabhängig vom Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>). Bei führender Herzinsuffizienz oder CKD werden SGLT2i (mit erwiesenem kardiovaskulären Vorteil) bevorzugt, während bei führendem atherosklerotischen kardiovaskulären Krankheitsbild GLP-1-RA als Erstlinientherapie (mit SGLT2i als Alternative) empfohlen werden. Eine weitere Therapieeskalation auf Basis des HbA<sub>1c</sub>-Ziels erfolgt erst in einem zweiten Schritt (siehe **Abb. 3**; [38]). Diese Priorisierung ähnelt der im Oktober 2020 aktualisierten KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)-Leitlinie zur Diabetes therapie bei CKD, welche empfiehlt, Patienten mit Diabetes, CKD und einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder mehr mit SGLT2i zu behandeln (1A-Empfehlung; [39]). Auch die im März 2021 erschienene Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung empfiehlt den Einsatz von SGLT2i zusätzlich zu Metformin und Lebensstilinterventionen bei Patienten mit klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankungen [40].



**Tab. 2** Aktueller Zulassungsstatus von Dapagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin in Deutschland (Stand 06/2021). Canagliflozin ist, außer in Fixkombination mit Metformin, aktuell nicht auf dem deutschen Markt, Sotagliflozin ist ebenfalls in Deutschland nicht verfügbar

	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Indikationen (Rote Liste)	Zugelassen bei Erwachsenen ( $\geq 18$ Jahre) mit T2DM zur Verbesserung der BZ-Kontrolle als: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Monotherapie, wenn BZ unter Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert und Metformin ungeeignet ist</li> <li>– Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika inkl. Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den BZ nicht ausreichend kontrollieren</li> </ul> Zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Dapagliflozin; Zulassung für Empagliflozin vom EMA empfohlen)		In D nur als Fixkombination mit Sitaagliptin erhältlich Zugelassen bei Erwachsenen ( $\geq 18$ Jahre) mit T2DM zur Verbesserung der BZ-Kontrolle zusätzlich zu Diät und Bewegung: <ul style="list-style-type: none"> <li>– als Kombinationstherapie bei Patienten, deren BZ unter Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen und einem der im Kombinationspräparat enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann</li> </ul>
	Bei erwachsenen Patienten mit BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> mit unzureichend kontrolliertem T1DM zusätzlich zu Insulin, wenn Insulin allein den BZ trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert <i>Bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion – G-BA-Nutzenbewertungsverfahren aussehend [43]</i>	Keine Zulassung bei T1DM Keine Zulassung bei Herzinsuffizienz	Keine Zulassung bei T1DM Keine Zulassung bei Herzinsuffizienz
Zulassungsgrenze eGFR	Diabetestherapie: bei eGFR $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> nicht beginnen; bei eGFR dauerhaft $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> absetzen Herzinsuffizienztherapie: bei eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> nicht beginnen, da nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung bei eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> vorliegen; bei gleichzeitigem Diabetes sollte bei eGFR $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> eine zusätzliche glukosesenkende Behandlung erwogen werden	Diabetestherapie: Bei eGFR $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> nicht beginnen Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> fällt, Dosis auf 10 mg 1-mal/Tag reduzieren Bei persistierender eGFR $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> absetzen	Bei eGFR $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> nicht beginnen; bei eGFR $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> absetzen
Zusatznutzen (G-BA-Bewertung, Stand 06/2021)	<b>Geringer</b> Zusatznutzen für Patienten mit T2DM mit <b>hohem kardiovaskulären Risiko</b> , die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten [47] <b>Geringer</b> Zusatznutzen für Patienten mit T1DM <b>Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen</b> bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [43]	<b>Geringer</b> Zusatznutzen zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei Patienten <b>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</b></li> </ul> <b>Beträchtlicher</b> Zusatznutzen zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei Patienten mit <b>manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</b> (Myokardinfarkt, relevante koronare Eingefäßerkrankung, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, pAVK; [48])</li> </ul>	Nicht nachgewiesen

*BMI* Body-Mass-Index, *BZ* Blutzucker, *D* Deutschland, *eGFR* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, *G-BA* Gemeinsamer Bundesausschuss, *pAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit, *T1DM* Diabetes mellitus Typ 1, *T2DM* Diabetes mellitus Typ 2

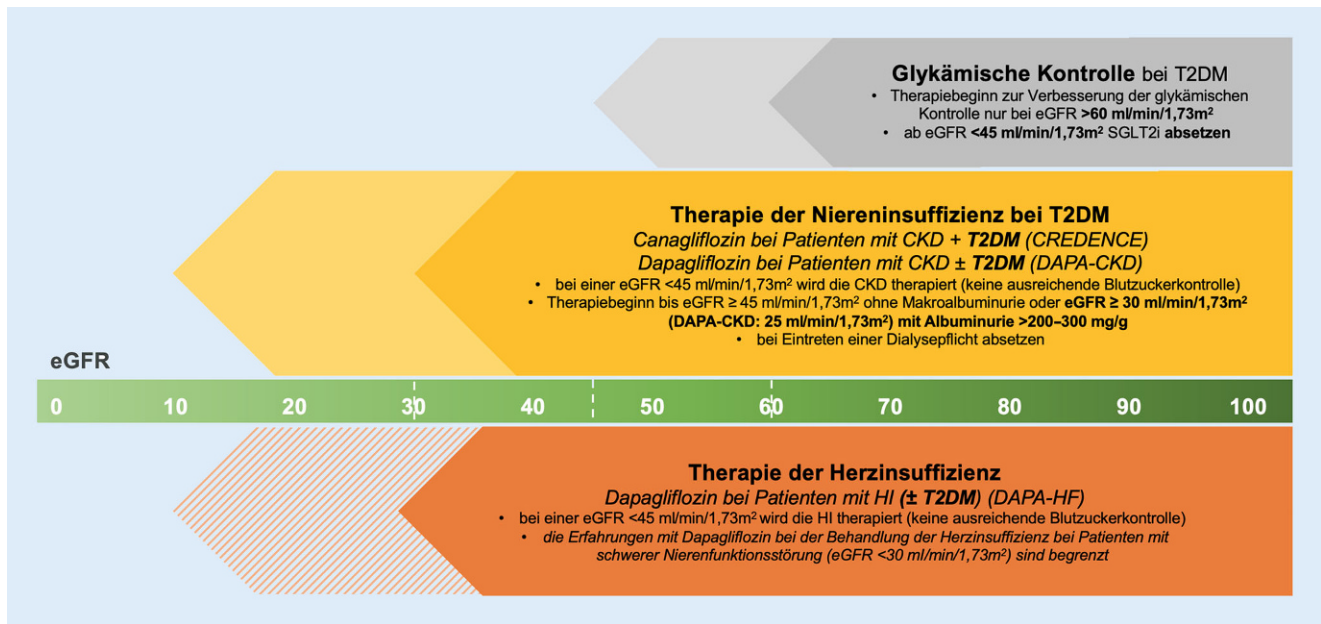
► **Merke**

- Die ASA/EASD-Leitlinien empfehlen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären und renalen Risiko, insbesondere bei HFrEF oder CKD, den Einsatz von SGLT2i unabhängig vom HbA<sub>1c</sub>-Wert.
- KDIGO empfiehlt bei Patienten mit CKD (eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und Diabetes ebenfalls den Einsatz von SGLT2i.

- Die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes spricht eine Empfehlung für den Einsatz von SGLT2i bei Diabetespatienten mit klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankungen aus.

### G-BA-Zulassungsstatus

Trotz der mittlerweile in großen Endpunktstudien gesicherten positiven Effekte von SGLT2i auf Herz- und Nierenfunktion auch bei Patienten ohne bekannten Diabetes ist die Zulassung für den



**Abb. 4** ▲ Erteilte bzw. zu erwartende Zulassung von SGLT2i („sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors“) in Abhängigkeit von Indikation und Nierenfunktion. Einsatz von SGLT2i zur Therapie der CKD aktuell noch „off-label“. (T2DM Diabetes mellitus Typ 2, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

deutschen Markt noch begrenzt. Aktuell sind Dapagliflozin und Empagliflozin sowie Ertugliflozin in Fixkombination mit Sitagliptin verfügbar.

Für die Diabetestherapie sind SGLT2i als „add-on“ zu Metformin und Lebensstilinterventionen sowie zur Erstlinientherapie bei **Metforminunverträglichkeit** zugelassen. Unterhalb einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist aufgrund der abnehmenden Glukosurie kein signifikanter HbA<sub>1c</sub>-senkender Effekt mehr zu erwarten, sodass bei Patienten, die nur mit dem Ziel der Diabeteskontrolle behandelt werden, für sämtliche SGLT2i ab einer eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder weniger ein Therapiebeginn nicht empfohlen wird und das Präparat bei einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder weniger abgesetzt werden sollte [41].

Auf Basis der DAPA-HF-Studiendaten empfiehlt ein ACC (American College of Cardiology)-Expertenkonsens Dapagliflozin unabhängig vom Diabetesstatus auch als Teil der Erstlinienbehandlung bei HFrEF [42]. Die kürzlich erschienene G-BA-Nutzenbewertung für den Einsatz von Dapagliflozin zur Herzinsuffizienztherapie erkennt bei Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40%), welche unter einer optimierten Basistherapie (ACEi/Aldosteronantagonisten, Betablocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) weiterhin symptomatisch sind, einen Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) an, mit Vorteilen bei Gesamthospitalisierung und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie bei Patienten in der NYHA-Klasse II auch in Bezug auf Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität [43]. Die Einschränkung eines „Anhaltspunkts“ für einen Nutzen besteht, da Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der Basistherapie (z. B. Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren) verbleiben [44]. Laut EMA-Zulassungsdokument ist für die Indikation der symptomatischen HFrEF, entsprechend den DAPA-HF-Einschlusskriterien, eine

Therapie bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erlaubt, wobei für eine eGFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ein Nutzen nicht ausgeschlossen werden kann, die Erfahrungen jedoch begrenzt sind. Bei Patienten, die Dapagliflozin für die Behandlung von sowohl Herzinsuffizienz als auch T2DM erhalten, sollte bei einer eGFR von weniger als 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eine zusätzliche glukosesenkende Behandlung erwogen werden [45].

Für Empagliflozin ist auf Basis der EMPEROR-Reduced-Daten mit einer ähnlichen Zulassungserweiterung für die Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, auch ohne diabetische Grunderkrankung, zu rechnen. In einem aktuellem Beschluss der Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) vom Juni 2021 wird eine entsprechende Zulassung bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erteilt [46]; das G-BA-Nutzenbewertungsverfahren steht noch aus.

**Abb. 4** fasst den Zulassungsstatus von SGLT2i in Abhängigkeit von der eGFR zusammen: Zur glykämischen Kontrolle bei T2DM sollten SGLT2i nur bis zu einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zum Einsatz kommen. Laut aktueller G-BA-Bewertung kann Dapagliflozin als Bestandteil der **HFrEF-Therapie** auch bei Patienten ohne Diabetes bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> verschrieben werden. Zum Vergleich der Zulassungsbereich für Canagliflozin bei bestehender CKD, welchen die EMA auf Basis der CREDESCENCE-Daten vorschlägt: Der Einsatz von Canagliflozin soll bis zu einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erfolgen, bei Makroalbuminurie sogar bis 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wobei das Präparat dann bis zum Eintreten einer Dialysepflicht zur **Progressionshemmung** weiter eingenommen werden kann. Bislang besitzt jedoch noch kein SGLT2i in Deutschland eine Zulassung zur Therapie der CKD; Canagliflozin wurde aufgrund einer negativen Nutzenbeurteilung des IQWiG hierzu sogar komplett vom Markt genommen. Eine Erweiterung der Zulassung auf Basis der CREDESCENCE- und DAPA-CKD-Daten erscheint in Zukunft jedoch wahrscheinlich. Die aktuell laufende EMPA-Kidney-Studie untersucht die Effekte von Empagliflozin bei

Patienten mit CKD bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unabhängig vom Diabetesstatus. Die Studiendaten werden für Ende 2022 erwartet.

Als bislang einzige SGLT2i besitzt Dapagliflozin eine EMA-Zulassung zur Behandlung des T1DM zusätzlich zu einer Insulintherapie bei unzureichender Blutzuckereinstellung und Adipositas (Body-Mass-Index [BMI]  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; [45]). Der Einsatz von SGLT2i bei nierentransplantierten Patienten wird in den KDIGO-Leitlinien aufgrund aktuell noch fehlender Studiendaten und des erhöhten Infektrisikos unter Immunsuppression nicht empfohlen [39].

#### ► Merke

- Zur Therapie der Herzinsuffizienz (HFrEF) kann Dapagliflozin auch ohne diabetische Grunderkrankung und unterhalb einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingesetzt werden, wobei die Erfahrungen zum Einsatz bei eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> begrenzt sind.
- Bislang besitzt kein SGLT2i eine Zulassung für die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz ohne Diabetes.
- Wegen der sehr überzeugenden Studienlage und der zu erwartenden Zulassung wird Dapagliflozin aber auch zunehmend „off-label“ bei Patienten mit eingeschränkter eGFR bis 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Albuminurie eingesetzt.

#### Fazit für die Praxis

- 5 SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren (SGLT2i) sind in großen Endpunktstudien untersucht worden: Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Sotagliflozin und Ertugliflozin. Auf dem deutschen Markt sind Dapagliflozin und Empagliflozin sowie Ertugliflozin in Fixkombination mit Sitagliptin verfügbar.
- Für renale Endpunkte haben Canagliflozin und Dapagliflozin im Rahmen der Studien CREDENCE und DAPA-CKD eindeutigen Nutzen bewiesen.
- SGLT2i wirken selbst bei niedriger geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), um das Risiko von Nierenfunktionsverschlechterung, terminaler Niereninsuffizienz und renalem Versterben zu senken.
- Für Dapagliflozin erkennt der G-BA einen Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zur Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) unabhängig vom Diabetesstatus an. Sowohl Canagliflozin als auch Dapagliflozin haben in Studien an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eindeutige renale Vorteile gezeigt. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) empfiehlt bereits jetzt den Therapiebeginn mit SGLT2i bei diabetischer Nephropathie bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Aktuell besitzt in Deutschland jedoch noch kein SGLT2i eine entsprechende Zulassung oder anerkannten Zusatznutzen.

#### Korrespondenzadresse

##### Eva Dumann

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland  
dumann.eva@mh-hannover.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** E. Dumann: A. Finanzielle Interessen: E. Dumann gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Assistenzärztin in Weiterbildung Innere Medizin, Nephrologie, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover. J. Menne: A. Finanzielle Interessen: Vortragshonorar und Erstattung der Reise- und Unterhaltungskosten: Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Santis GmbH. – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. ä.: Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leiter der Klinik für Nephrologie, Angiologie, Hypertensiologie und Rheumatologie, KRH Klinikum Siloah, Hannover.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Heerspink HJL et al (2020) Rationale and protocol of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 35:274–282
2. Perkovic V et al (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295–2306
3. Heerspink HJL et al (2020) Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383:1436–1446
4. McMurray JJV et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
5. Packer M et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413–1424
6. Cannon CP et al (2020) Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383:1425–1435
7. Bhatt DL et al (2021) Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 384:129–139
8. Bhatt DL et al (2021) Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 384:117–128
9. Oshima M et al (2020) Early change in albuminuria with canagliflozin predicts kidney and cardiovascular outcomes: a post hoc analysis from the credence trial. *J Am Soc Nephrol* 31:2925–2936
10. Cherney DZI et al (2014) Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 129:587–597
11. Kidokoro K et al (2019) Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation* 140:303–315
12. van Bommel EJM et al (2020) The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int* 97:202–212
13. Oshima M et al (2020) Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int* 99(4):999–1009
14. Wheeler DC et al (2021) Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:22–31
15. Wheeler DC et al (2021) A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
16. Lv J et al (2017) Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 318:432–442

17. Rauen T et al (2015) Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 373:2225–2236
18. Xie Y et al (2020) Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of kidney outcomes: emulation of a target trial using health care databases. *Diabetes Care* 43:2859–2869
19. Pasternak B et al (2019) Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ* 366:14772
20. Koh ES et al (2021) Renal outcomes and all-cause death associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL 3 Korea). *Diabetes Obes Metab* 23:455–466
21. Kristensen S et al (2020) Dapagliflozin reduces the risk of hyperkalaemia in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a secondary analysis DAPA-HF. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0939>
22. Jhund PS et al (2021) Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 143:298–309
23. Kumbhani DJ (2021) Effect of sotagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment who are at cardiovascular risk—American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/11/11/22/02/scored>. Zugegriffen: 18. März 2021
24. Tuttle KR et al (2020) SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 77:94–109
25. Zelniker TA, Braunwald E (2020) Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 75:422–434
26. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR (2016) Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 39:1115–1122
27. Sano M (2018) A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol* 71:471–476
28. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A (2019) Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci* 20(3):629
29. Palmer SC et al (2021) Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 372:m4573
30. Ueda P et al (2018) Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4365>
31. Douros A et al (2020) Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study. *Ann Intern Med* 173:417–425
32. Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R (2020) Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4147>
33. European Medicines Agency (2016) EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes
34. Neuen BL et al (2019) SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:845–854
35. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW (2019) Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 16(12):e1002983
36. Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H (2021) Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:70–78
37. Buse JB et al (2020) 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:487–493
38. American Diabetes Association (2020) Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 43:S98–S110
39. de Boer IH et al (2020) KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 98:S1–S115
40. Bundesärztekammer (2021) Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes. <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/index/#>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
41. European Medicines Agency (2020) Invokana: summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana>. Zugegriffen: 10. März 2021
42. Maddox TM et al (2021) 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 77:772–810
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021) Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) – Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021) A20-113 – Dapagliflozin – Kurzfassung – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Version 1.0. S 3–8. Available at: [https://www.iqwig.de/download/a20-113\\_dapagliflozin\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf?rev=188566](https://www.iqwig.de/download/a20-113_dapagliflozin_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=188566). Zugegriffen: 29. Mai 2021
45. European Medicines Agency (2020) Forxiga: summary of product characteristic. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>. Zugegriffen: 10. März 2021
46. Jardiance® (empagliflozin) approved in Europe for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (2021). Available at: <https://www.boehringer-ingenheim.com/press-release/reduced-heart-failure-treatment-approval-europe>. Zugegriffen: 22. Juni 2021
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019) Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2) – Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4089/>. Zugegriffen: 12. Jan. 2020
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214.pdf). Zugegriffen: 9. Nov. 2019
49. Bundesärztekammer (2021) Stellungnahme der AkdÄ zu Dapagliflozin (neues AWG: chronische Herzinsuffizienz) (Forxiga®) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. <https://www.bundesaerztekammer.de/politik/akdae-stellungnahmenfruehe-nutzenbewertung/>. Zugegriffen: 17. Apr. 2021
50. European Medicines Agency (2020) Jardiance: summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>. Zugegriffen: 27. März 2021



## SGLT2-Inhibitoren: Was gibt es Neues?

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-nephrologe](http://www.springermedizin.de/kurse-der-nephrologe)

**? Welcher der folgenden Mechanismen trägt am ehesten *nicht* zum renoprotektiven Effekt von SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren bei?**

- Abnahme des glomerulären Filtrationsdrucks
- Blutzuckersenkung
- Reduktion von Fibrose und Inflammation
- Reduzierter ATP- und O<sub>2</sub>-Verbrauch im proximalen Tubulus
- Reduzierte mitochondriale Dysfunktion

**? Sie betreuen einen 62-jährigen Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2, chronischer biventrikulärer Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association) III (Ejektionsfraktion: 35 %) und chronischer Niereninsuffizienz Stadium G3b A3 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]: 34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Albuminurie 400 mg/g Kreatinin). Welcher Faktor stellt am ehesten eine Kontraindikation für den Beginn einer Therapie mit SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren dar?**

- Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) unter Metformin und Lebensstilinterventionen > 8,0 %
- Generalisierte Ödeme mit 6 kg Gewichtszunahme im letzten Monat
- Eingeschränkte Nierenfunktion mit Makroalbuminurie
- Komedikation mit ACE („angiotensin-converting enzyme“)-Hemmern

Diabetische Fußulzera mit Z. n. Vorfußamputation links

**? Bis zu welcher geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) kann laut KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) bei Patienten mit Diabetes und CKD („chronic kidney disease“) ein Therapiebeginn mit SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren (SGLT2i) gerechtfertigt werden?**

- Bis 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Bis 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Bis 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Bis 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- SGLT2i können auch bei eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingesetzt werden.

**? Bei einer Patientin mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wurde ein SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitor (SGLT2i) gestartet. In der nächsten Kontrolle 2 Wochen nach Beginn der SGLT2i-Therapie kommt es bei ihr zu einem Kreatininanstieg von 180 µmol/l (2,1 mg/dl) auf 200 µmol/l (2,3 mg/dl), entsprechend einer eGFR-Reduktion von 34 auf 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Als Komedikation nimmt die Patientin Torasemid 5 mg 1-0-0, Ramipril 5 mg 2-0-0 und**

**Bisoprolol 5 mg 1-0-0. Welcher nächste Schritt sollte unternommen werden?**

- Keine Veränderung der Medikation, weitere Beobachtung
- Pausieren des SGLT2i
- Pausieren der Komedikation mit Torasemid
- Pausieren der Komedikation mit Ramipril
- Steigerung der Trinkmenge

**? Sie betreuen einen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, chronischer Herzinsuffizienz NYHA („New York Heart Association“) III (Ejektionsfraktion 30%) und SGLT2i („sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor“)-Therapie. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) des Patienten liegt stabil bei 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Der Hämoglobin-A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)-Wert befindet sich jedoch über dem Zielbereich. Welche Substanz ist *nicht* zur weiteren Add-on-Therapie mit dem Ziel der Blutzuckersenkung geeignet?**

- Sitagliptin
- Saxagliptin
- Semaglutid
- Basalinsulin
- Liraglutid

### Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

#### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

**?** Ab welcher geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ist der blutzuckersenkende Effekt von SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren vernachlässigbar gering, sodass aktuelle Diabetesleitlinien bei fehlender Komorbidität (z. B. Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [HFREF], CKD [„chronic kidney disease“]) ein Absetzen der Medikation empfehlen?

- 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Kein Absetzen nötig

**?** Sie betreuen einen 34-jährigen Mann mit Diabetes mellitus Typ 1, Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI]: 29 kg/m<sup>2</sup>), chronischer Niereninsuffizienz mit Makroalbuminurie (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]: 63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Albuminurie 500 mg/g Kreatinin) und schlechter Blutzuckereinstellung unter Basal-Bolus-Insulinschema (Hämoglobin A<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>]: 8,6%). Welcher SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitor kann laut aktueller Zulassung (Stand 04/2021) bei diesem Patienten zusätzlich zum Einsatz kommen?

- Empagliflozin
- Canagliflozin
- Dapagliflozin
- Ertugliflozin
- Sotagliflozin

**?** Sie betreuen einen 34-jährigen Mann mit Diabetes mellitus Typ 1, Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI]: 29 kg/m<sup>2</sup>), chronischer Niereninsuffizienz mit Makroalbuminurie und schlechter Blutzuckereinstellung unter Basal-Bolus-Insulinschema (Hämoglobin A<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>]: 8,6%). Es soll ein SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitor gestartet werden. Über welche Nebenwirkung sollte der Patient besonders aufgeklärt werden?

- Erhöhtes Risiko der diabetischen Ketoazidose

- Erhöhtes Risiko von Fournier-Gangrän
- Erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen
- Erhöhtes Risiko von Harnwegsinfektionen
- Erhöhtes Risiko von Frakturen

**?** Welcher Effekt konnte in der DAPA-HF-Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 40%) unter Dapagliflozin beobachtet werden?

- Signifikante Risikoreduktion für Nierenfunktionsverschlechterung
- Reduktion der Frequenz von hyperglykämischen Entgleisungen
- Signifikante Reduktion der Gesamtmortalität
- Verlangsamung des eGFR(geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)-Verlustes
- Reduktion des Risikos für Amputationen

**?** In der CREDESCENCE-Studie zeigte sich für den primären Endpunkt, ein Kompositum aus Verdopplung des Serumkreatinins, terminaler Niereninsuffizienz und renalem oder kardiovaskulärem Tod, ein Risiko von 43 Ereignissen/1000 Patientenjahre in der Canagliflozingruppe im Vergleich zu 61 Ereignissen/1000 Patientenjahre in der Placebogruppe (absolute Risikoreduktion: 18 Ereignisse/1000 Patientenjahre). Wie hoch ist die NNT („number needed to treat“) ungefähr für Canagliflozin, um 1 Fall von Serumkreatininverdopplung, terminaler Niereninsuffizienz oder renalem/kardiovaskulärem Versterben zu verhindern?

- 5,5 Patienten/Jahr
- 22 Patienten/Jahr
- 55 Patienten/Jahr
- 220 Patienten/Jahr
- 550 Patienten/Jahr

Hier steht eine Anzeige.

