



SGLT-2-Inhibitoren – neues Wundermittel zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2?

SGLT-2-Inhibitors – Miraculous Novel Treatment of Type 2 Diabetes?

Andreas Sönnichsen

Frage

In den vergangenen Jahren sind zahlreiche randomisiert kontrollierte Studien zur Effektivität von SGLT-2-Inhibitoren (SGLT-2-I, Gliflozine) in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 publiziert worden. Nur wenige Studien erfassten kardiovaskuläre Endpunkte über einen längeren Zeitraum. Ist es empfehlenswert, SGLT-2-I routinemäßig in der antihyperglykämischen Therapie einzusetzen, wenn durch Lebensstiländerung und Metformin keine befriedigende Stoffwechseleinstellung erzielt werden kann?

Antwort

Bisher liegen nur zwei große randomisiert kontrollierte Studien mit kardiovaskulären Endpunkten vor. In diesen zeigt sich zwar eine leichte Überlegenheit hinsichtlich des kardiovaskulären Composite-Endpunkts, und in einer der beiden Studien auch ein leichter Vorteil hinsichtlich der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität, die positiven Effekte werden jedoch durch eine hohe Rate unerwünschter Wirkungen erkauft, vor allem genitale Infektionen. FDA und EMA warnen vor Ketoazidosen als mögliche schwerwiegende Nebenwirkung. Ein positiver Gruppeneffekt kann aus der noch spärlichen vorliegenden Studienevidenz nicht abgeleitet werden. In Anbetracht hoher Therapieabbruchraten (> 25 %) bereits in den Studien ist fraglich, ob sich die positiven Studieneffekte in der Praxis reproduzieren lassen. Die SGLT-2-I kommen in der Praxis sicher nur als Ausnahme zum Einsatz. Eine generelle positive Empfehlung lässt sich aus den bisher vorliegenden Daten nicht ableiten.

Question

In the past years, a large number of randomized controlled studies evaluating the efficacy of SGLT-2-Inhibitors (SGLT-2-I, Gliflozines) have been published. Only few studies evaluate cardiovascular outcomes for a longer period of time. Is it recommendable to use SGLT-2-I routinely in the treatment of diabetes mellitus type 2 if satisfactory metabolic control cannot be achieved with life style interventions and metformin alone?

Answer

To date only two large randomized controlled trials with cardiovascular endpoints have been published. These reveal a slight superiority compared to placebo regarding the primary cardiovascular composite outcome. Only one of the two trials also shows superiority regarding all-cause and cardiovascular mortality. The positive effects are hampered by a large rate of adverse drug events, especially genital infections. FDA and EMA are warning because of the risk of ketoacidosis as a serious adverse event. A positive group effect cannot be derived from the sparse evidence of the two randomized trials. In sight of the high rate of discontinuation (> 25 %) of the study drug it appears to be questionable whether the positive effects in the studies can be reproduced in every day practice. In practice, SGLT-2-I may serve as a treatment possibility in exceptional cases. A general positive recommendation cannot be made from the data currently available.

Hintergrund

Im November 2012 wurde mit Dapagliflozin der erste SGLT-2-I durch die EMA zugelassen und kam auch in Deutschland als Forxiga in der Monotherapie und als Xigduo in der Kombination mit Metformin auf den Markt. Im Jahr 2013

erfolgte die Zulassung von Canagliflozin (Invokana, bzw. Vokanamet in Kombination mit Metformin). Nachdem Canagliflozin allerdings durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den Gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A) negativ beurteilt worden war, nahm

Janssen-Cilag die Präparate 2014 vom deutschen Markt. Als dritter Wirkstoff der Gruppe kam Empagliflozin (Jardiance bzw. Synjardy in Kombination mit Metformin) 2014 auf den Markt. Es wurde vom IQWiG negativ, aber vom GB-A und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) positiv

bewertet. Weitere SGLT-2-I wurden entwickelt, sind aber bisher in Deutschland nicht verfügbar (Ipragliflozin, Tofogliflozin, Ertugliflozin u.a.).

Das gemeinsame Wirkprinzip aller SGLT-2-I ist die selektive Hemmung des Na⁺-Glukose-Symports (Sodium-Glucose-CoTransporter-2) im proximalen Tubulus der Niere, der für die Rückresorption der glomerulär frei filtrierbaren Glukose verantwortlich ist [1]. Das Medikament imitiert so die Erkrankung der renalen Glukosurie, bei der ein genetisch bedingter Mangel an renalem SGLT-2 vorliegt. Durch die Hemmung der Glukoserückresorption kommt es zu einem Verlust von durchschnittlich 70 g Glukose/Tag und bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einem Absinken des Blutzuckerspiegels [1]. Der tägliche Verlust von durchschnittlich ca. 300 kcal über den Urin führt bei vielen Patienten zudem zu einer erwünschten Gewichtsabnahme. Das Auftreten von Hypoglykämie wird durch eine endokrine Gegenregulation und die (weniger effektive) Glukoserückresorption durch SGLT-1 im distalen Tubulus verhindert. Allerdings kommt es zur Glukosurie und einer nicht unerheblichen osmotischen Diurese mit der Gefahr der Dehydratation und der Ketoazidose, wodurch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Substanzen zu erklären sind (s.u.).

In einer umfassenden Metaanalyse zur metabolischen Effektivität führten die SGLT-2-I zu einer langfristigen (nach 104 Wochen) durchschnittlichen Senkung des HbA_{1c} um 0,60 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,40–0,81). In der gleichen Zeit nahm der BMI um 1,22 kg/m² ab (95%-KI 0,71–1,73) [2].

Diese Ergebnisse – eine nachhaltige Verbesserung der metabolischen Kontrolle zusammen mit langfristiger Gewichtsreduktion – sind auf den ersten Blick ermutigend und werfen nun natürlich die Frage auf, ob sich im Gegensatz zu den meisten anderen oralen Antidiabetika durch die langfristige Einnahme auch diabetische Spätkomplikationen verhindern lassen. Um dieser Frage nachzugehen, suchten wir gezielt nach Studien, welche die Effekte der SGLT-2-I auf kardiovaskuläre Endpunkte in einem randomisiert kontrollierten Studiendesign untersuchten.

Methoden

Wir führten eine nicht-systematische Pubmed-Recherche mit folgender PICO-Fragestellung durch, wobei nur randomisiert kontrollierte Studien und Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen randomisiert kontrollierter Studien berücksichtigt wurden: Führt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (P) die Gabe eines SGLT-2-I (I) im Vergleich zu Placebo oder Usual Care (z.B. Behandlung mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten) (C) zu einer Verbesserung des Outcomes (O), wobei dieses als Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) oder auch als Kombination aus diesen Endpunkten definiert wurde.

Ergebnisse

Bisher wurden nur zwei Endpunktstudien publiziert. In der EMPA-REG-Studie [3] wurde die Endpunkteffektivität von Empagliflozin und in der CANVAS-Studie [4] diejenige von Canagliflozin untersucht.

In der 2015 publizierten EMPA-REG-Studie zeigte sich eine gerade signifikante Risikoreduktion für Empagliflozin hinsichtlich des primären Composite-Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Die Hazard Ratio [HR] für den primären Composite-Endpunkt lag bei 0,86 (95%-KI 0,74–0,99), die Absolute Risikoreduktion [ARR] bei 0,65 %/Behandlungsjahr, Number needed to treat [NNT] = 31 für eine fünfjährige Behandlung. Die HR für die Gesamtmortalität betrug 0,68 (95%-KI 0,57–0,82), die ARR 0,26 %/Behandlungsjahr, NNT = 77 für eine fünfjährige Behandlung. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde sogar um 38 % gesenkt (HR 0,62, 95%-KI 0,49–0,77, ARR 0,22 %/Behandlungsjahr, NNT = 91 für eine fünfjährige Behandlung). Hinsichtlich der kardiovaskulären Einzelendpunkte (nicht tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen eines akuten Koronarsyndroms, Revaskularisierung, Schlaganfall) zeigten sich keine signifikanten Vorteile für Empagliflozin. Lediglich die Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz ging um 0,14 %/Behandlungsjahr signifikant zurück (NNT = 143 für eine fünfjährige Behand-

lung). Alle Patienten der Studie befanden sich in der kardiovaskulären Sekundärprävention, d.h. hatten bereits vor Studienbeginn ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten oder litten an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung [3].

In der 2017 publizierten CANVAS-Studie reduzierte Canagliflozin das Risiko für den gleichen Composite-Endpunkt wie in der EMPA-REG-Studie um 14 % (HR 0,86, 95%-KI 0,75–0,97), ARR 0,46 %/Behandlungsjahr, NNT = 39 für eine fünfjährige Behandlung). In dieser Studie konnte aber weder für die Einzelendpunkte des Composite-Endpunkts noch für die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität ein signifikanter Effekt gezeigt werden. Allerdings kam es auch zu einer signifikanten Risikoreduktion hinsichtlich der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,67, 95%-KI 0,52–0,87, ARR 0,32/Behandlungsjahr, NNT = 63 für eine fünfjährige Behandlung). Im Unterschied zur EMPA-REG-Studie, in der zu renalen Endpunkten keine Angaben gemacht werden, wird in der CANVAS-Studie eine Risikoreduktion von 40 % für den kombinierten Endpunkt aus progredienter Niereninsuffizienz (Abnahme der eGFR um ≥ 40 %), Dialysepflicht und renal bedingtem Tod berichtet (HR 0,60, 95%-KI 0,47–0,77, ARR 0,35 %/Behandlungsjahr, NNT = 57 für eine fünfjährige Behandlung). In der CANVAS-Studie befanden sich 65,6 % der Studienteilnehmer in der kardiovaskulären Sekundärprävention [4].

Getrübt wird der positive Effekt in beiden Studien durch häufige Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten der Substanzen (Harnwegs- und Genitalinfektionen, Dehydrierung). Während in der EMPA-REG-Studie im Vergleich zu Placebo lediglich die allgemeinen Genitalinfektionen bei Männern und Frauen vermehrt auftraten (Absolute Risikozunahme [ARZ] 1,48 %/Behandlungsjahr, Number needed to harm [NNH] = 14 für eine fünfjährige Behandlung), kam es in der CANVAS-Studie sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu einer drastischen Zunahme von Genitalinfektionen (Männer: ARZ 2,41 %/Behandlungsjahr, NNH = 8 für eine fünfjährige Behandlung; Frauen [v.a. genitale Pilzinfektionen]: ARZ 5,13 %/Behandlungsjahr, NNH = 4 für eine fünfjährige Behandlung). Zudem kam es zu einer signifikanten Zunahme

von Amputationen (ARZ 0,29 %/Behandlungsjahr, NNH = 69 für eine fünfjährige Behandlung) und Frakturen (ARZ 0,35 %/Behandlungsjahr, NNH = 57 für eine fünfjährige Behandlung).

In beiden Studien war die Therapieabbruchrate sehr hoch, 25,4 % in der EMPA-REG-Studie und 29,5 % in der CANVAS-Studie. Erstaunlicherweise war in beiden Studien die Abbruchrate unter Placebo ähnlich hoch wie unter Verum, ohne dass hierfür eine plausible Begründung angegeben wird.

Darüber hinaus identifizierten wir bei unserer Literatursuche drei weitere derzeit laufende randomisiert kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten, deren Abschlussdaten in den nächsten Jahren zu erwarten sind, DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin, 17.160 Teilnehmer, voraussichtliches Studienende Juli 2018, NCT01730534) [5], CREDENCE (Canagliflozin, 4401 Teilnehmer, voraussichtliches Studienende Juni 2019, NCT02065791) [6] und VERTIS CV (Ertugliflozin, 8000 Teilnehmer, voraussichtliches Studienende Oktober 2019, NCT01986881) (Studienprotokoll nicht publiziert).

Neben den beiden abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien fanden wir zwei Metaanalysen, die kardiovaskuläre Endpunkte untersuchten, unter Einbeziehung auch solcher randomisierter Studien, deren primäres Ziel die Evaluation der metabolischen Effekte war. In die Arbeit von Saad et al. aus dem Jahr 2016 wurden 81 Studien mit 37.195 Teilnehmern inkludiert [7]. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 89 Wochen. In der Metaanalyse zeigte sich eine Reduktion der Gesamtmortalität (Odds Ratio [OR] 0,72, 95%-KI 0,59–0,86) der kardiovaskulären Mortalität (OR 0,67, 95%-KI 0,53–0,84) und des Auftretens einer Herzinsuffizienz (OR 0,67, 95%-KI 0,51–0,87). Die Häufigkeit von Herzinfarkten und Schlaganfällen blieb unbeeinflusst. Unerwünschte Wirkungen wurden in der Metaanalyse nicht untersucht.

Die zweite Metaanalyse (Tang et al. 2016), die bei den eingeschlossenen Primärstudien eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen voraussetzte, inkludierte 37 Studien mit einer Teilnehmer-

zahl von insgesamt 29.859 [8]. Es wurde eine Netzwerkmetaanalyse durchgeführt, in der für die Gesamtmortalität lediglich für Empagliflozin eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden konnte (OR 0,67, 95%-KI 0,56–0,81). Dieses Ergebnis war in erster Linie auf die EMPA-REG-Studie zurückzuführen. Alle anderen Vergleiche erbrachten kein signifikantes Ergebnis. Die CANVAS-Studie ging jedoch aufgrund des späteren Publikationsdatums in keine der beiden Metaanalysen ein.

Fazit für die Praxis

Die SGLT-2-I haben nach derzeitiger Studienlage möglicherweise einen günstigen Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, vor allem bei denjenigen, die bereits unter einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung leiden oder bereits ein entsprechendes Ereignis erlitten haben. Die Datenlage ist mit nur zwei großen kardiovaskulären Endpunktstudien derzeit noch sehr dünn. Ob den verschiedenen SGLT-2-I bezüglich kardiovaskulärer Outcomes ein Gruppeneffekt zuzuschreiben ist, kann aufgrund der mangelhaften Datenlage

noch nicht entschieden werden. Auffällig ist in jedem Fall die sehr hohe Therapieabbruchrate in beiden Studien. In der Regel liegt die Therapietreue in der täglichen Praxis noch deutlich unter der Therapieadhärenz in Studien. Ob also in der Praxis tatsächlich die in den beiden Studien gemessenen Effekte reproduziert werden können, erscheint zum jetzigen Zeitpunkt eher fraglich. Hinzu kommen die exorbitant hohe Rate an Genitalinfektionen vor allem unter Canagliflozin, die hohe Amputations- und Frakturrate unter Canagliflozin sowie einzelne Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wie Ketoazidosen [9], die die FDA veranlassten, einen Warnhinweis auf diese unerwünschte Wirkung zu verlangen, und die auch bei der EMA zu entsprechenden Warnempfehlungen führten.

So bestechend das Therapieprinzip – die Elimination der unerwünschten Glukose und Kalorien über die Harnausscheidung – auch ist, so viel einfacher, kostengünstiger und wahrscheinlich gesünder wäre es, diese Glukose bzw. Kalorien gar nicht erst zuzuführen. In der Praxis kommen die SGLT-2-I sicher nur als Ausnahme zum Einsatz. Eine generelle Empfehlung lässt sich aus den bisher vorliegenden Daten eher nicht ableiten.

Literatur

- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650–657
- Monami M, Liistro F, Scatena A, Nreu B, Mannucci E. Short and medium-term efficacy of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018 Jan 12;
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657
- Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Me-*
- tab 2018 Jan 11; [Epub ahead of print]
- Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017; 46: 462–472
- Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 228: 352–358
- Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1774–1780
- blitz-a-t. Ketoazidose unter SGLT-2-Hemmern. *Arznei-Telegramm* 2015;