

SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten

Antidiabetika als neue kardio- vaskuläre Medikamente?

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Innere Medizin, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern



Reto Krapf

Im Jahr 2015 zeigte eine breit angelegte, plazebokontrollierte Studie bei Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) einen unerwarteten und relativ grossen positiven Effekt der Hemmung des sogenannten SGLT-2 (proximal-tubulärer Natrium/Glukose-Kotransporter 2) durch Empagliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte inklusive Mortalität. Dieser Gesamteffekt war vorwiegend auf den Nutzen für Patienten und Patientinnen mit chronischer Herzinsuffizienz zurückzuführen [1]. In einer weiteren Analyse dieser Studienpopulation wurde kürzlich über eine signifikante Verlangsamung der Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz berichtet [2].

Bei dieser Studie handelte es sich um eine von der *Food and Drug Administration* (FDA) verlangte Sicherheitsstudie, bei der gezeigt werden muss, dass diese Medikamente keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität aufweisen. Diese Politik ist Folge der unliebsamen, durch eine Metanalyse zu Tage geförderten Überraschung der erhöhten Mortalität unter Rosiglitazon [3].

Über diesen ermutigenden Studienresultate der SGLT-2-Hemmung sollte man drei Dinge in Erinnerung behalten:

1. Der Effekt bezieht sich auf eine Gruppe von Hochrisikopatienten mit T2DM und schon durchgemachten kardiovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall oder koronare Syndrome.
2. Die SGLT-2-Inhibitoren dürfen bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (e-GFR <30 ml/min) nicht angewendet werden und sind für Patienten über 75 Jahre nicht getestet, fallen also für diese ansehnliche Patientenpopulation nicht primär in Betracht. Diese Medikamente erhöhen auch die Häufigkeit von Harnwegsinfekten und urogenitaler Candidiasis sowie die Gefahr ketoazidotischer Entgleisungen, woran denn auch bei relativ bescheidenen Blutzuckererhöhungen zu denken ist.
3. Die Empagliflozin-Studie verfehlte es (und wurde von der FDA auch nicht dazu aufgefordert!), die Studienpopulation bezüglich Blutdruckeinstellung und Effekt auf das Extrazellulärvolumen zu kontrollieren.

SGLT-2-Inhibitoren sind aufgrund ihres Wirkungsmechanismus glukosurisch und natriuretisch wirksam. Die Patientinnen und Patienten in der Plazebogruppe wiesen denn auch signifikant höhere Blutdruckwerte auf, was sie wohl für eine höhere kardiovaskuläre Ereignisrate anfällig machte.

Wie könnte der Effekt der SGLT-2-Hemmung erklärt werden?

1. Es ist möglich, dass diese Medikamente ganz einfach als Diuretika/Antihypertensiva wirken. Eine Vergleichsstudie mit adäquater Kontrolle des Blutdruckes und des Körpergewichtes (Extrazellulärvolumens) ist für die Beantwortung dieser Frage nötig und wichtig.
2. SGLT-2-Inhibition führt zu einer Erhöhung der Ketokörperkonzentrationen, im engeren Sinne zu einer euglykämischen Ketoazidose [4]. Ob der Mechanismus auf einer Glukagon-Stimulation (Hemmung des SGLT-2 in Alpha-Zellen des Pankreas) und/oder einer erhöhten renalen Reabsorption von Ketokörpern wie vor vielen Jahren gezeigt [5] beruht, muss noch geklärt werden. Der primär positive Effekt der SGLT-2-Inhibition auf die Herzinsuffizienz ist in diesem Zusammenhang relevant. Je stärker eingeschränkt die myokardiale Ventrikelfunktion ist, desto mehr basiert die Energieversorgung auf der Aufnahme/Verwendung von Ketokörpern als Energiesubstrat [6, 7]. Eine Herzinsuffizienz kann auch – teilweise – als Entzündungskrankheit verstanden werden. Hier ist anzumerken, dass ein Ketokörper (das Beta-Hydroxy-Butyrat) kürzlich als stärkster endogener Inhibitor des sogenannten Inflammasoms [8] identifiziert wurde! Die Aktivierung des Inflammasoms in Makrophagen führt via die sogenannte Caspase unter anderem zur Stimulierung des Interleukin 1. Es ist also wichtig, die Einflüsse dieser Medikamente auf den Ketokörpermetabolismus zu definieren und gleichzeitig die aufgeführten Erklärungsmöglichkeiten zu testen.

3. Unklar ist der putative nephroprotektive Effekt, der einem verminderten intraglomerulären Druck zugeschrieben wird [2]. Die dafür als Evidenz zitierte Studie hatte freilich diesen Parameter nicht gemessen [9]! Ebenso zitiert eine eben erschienene, anderweitig zu empfehlende Übersicht über «nephron protection in diabetic kidney disease» eine Arbeit, die keine Daten zu Veränderungen des intraglomerulären Druckes enthält ([10], zitierend [11]). Auch hier sind also noch viele Hausaufgaben zu erledigen! Namentlich ist die (plausible) Hypothese der Aktivierung des tubuloglomerulären Feedbacks durch SGLT-2-Inhibition noch rigoros auszutesten.

Fast gleichzeitig mit den SGLT-2-Hemmern wurde von den «glucagon-like peptide 1»(GLP-1)-Rezeptoragonisten (namentlich dem Liraglutid) gezeigt, dass sie die sogenannten kardiovaskulären Endpunkte und die Mortalität ebenfalls senken [12]. Der Wirkungsmechanismus ist offensichtlich vollkommen unklar, weshalb hier eine gewisse Vorsicht geboten ist. Daten zum Wirkungsmechanismus sind dringend gefordert!

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) hat auf diese klinischen Resultate reagiert und im Rahmen einer speziellen Arbeitsgruppe in der zweiten Hälfte 2016 empfohlen, SGLT-2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese als Drittlinieninterventionen (nach Lebensstilveränderungen und Metformin) einzusetzen. Mein Neujahrswunsch an die Diabetologen ist trotzdem oder gerade deswegen, sich für die Klärung der noch offenen Fragen einzusetzen.

Verdankung

Ich danke den Herren Proff. M. Braendle (St.Gallen) und G. Waeber (Lausanne) für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und ihre Verbesserungsvorschläge.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–34.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–71.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1638–42.
- Cohen JJ, Berglund F, Lotspeich WD. Renal tubular reabsorption of acetate, inorganic sulfate and inorganic phosphate in the dog as affected by glucose and phlorizin. *Am J Physiol.* 1956;184(1):91–6.
- Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation.* 2016;133(8):698–705.
- Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation.* 2016;133(8):706–16.
- Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammatory-mediated inflammatory disease. *Nat Med.* 2015;21(3):263–9.
- Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia.* 2014;57(12):2599–602.
- Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:2096–98.
- Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015;66:255–70.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Reto Krapf
Chefarzt Innere Medizin
Hirslanden Klinik St. Anna
St. Anna-Strasse 32
CH-6006 Luzern
reto.krapf[at]hirslanden.ch