

# Schwerpunktpraxis für Nephrologie und Diabetologie Bochum

## SGLT-2-Hemmer Therapie aus nephrologischer und diabetologischer Sicht



Michael Frahnert



1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?
2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere
3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL
4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung
5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“
6. Patientenbeispiel



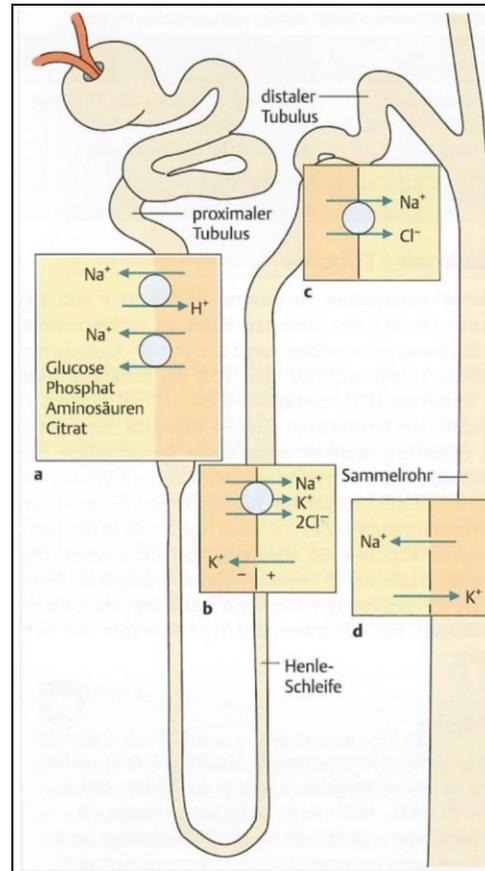
1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?
2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere
3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL
4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung
5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“
6. Patientenbeispiel



# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie

SGLT 2 Rezeptor 



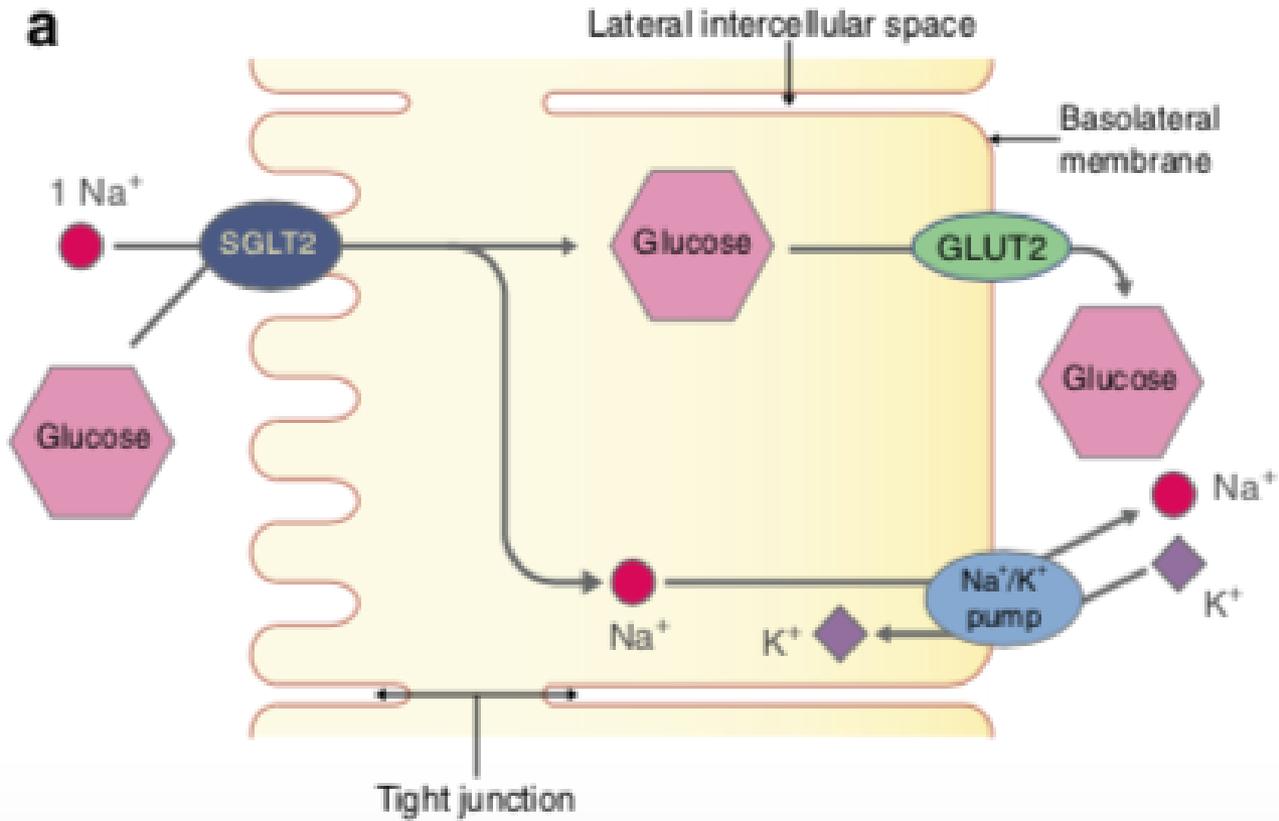
Nephrologie Kuhlmann 6. Auflage



# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie

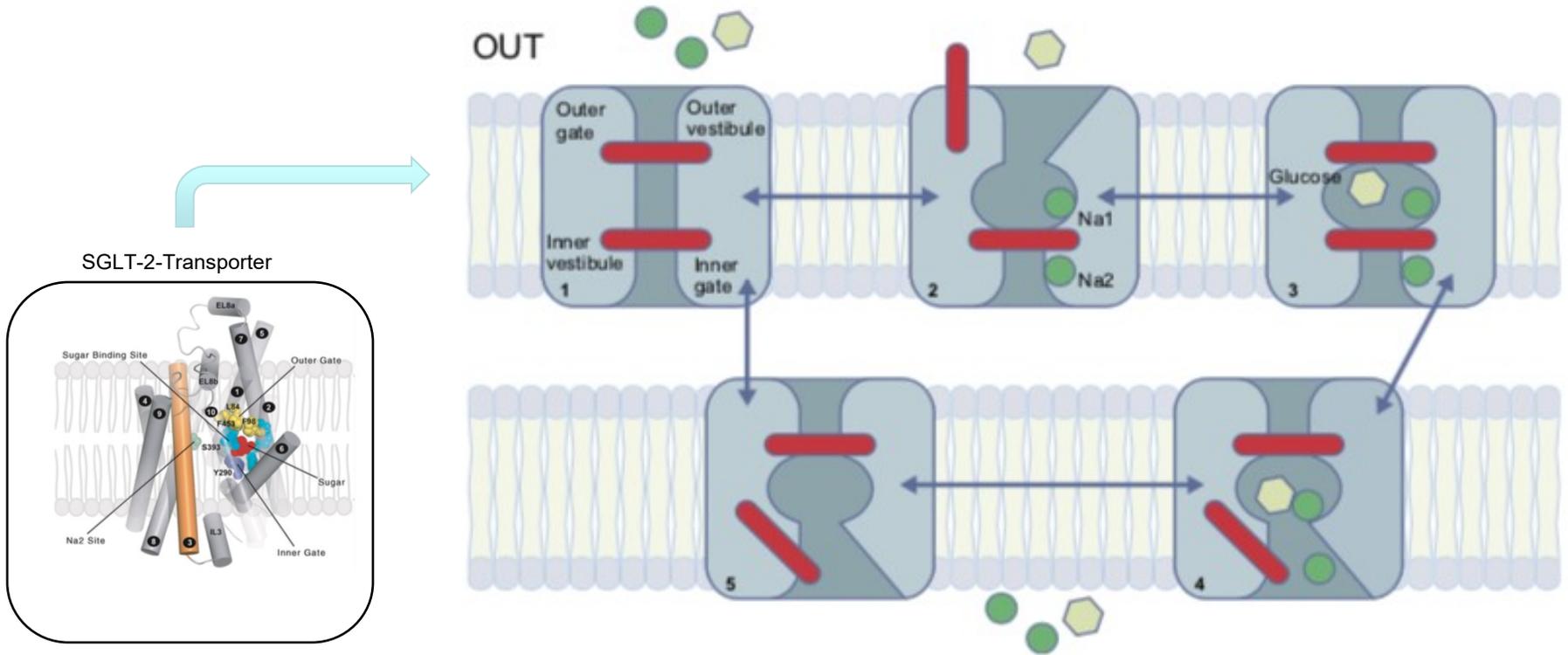
SGLT 2 Rezeptor





# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## Physiologie: Bsp. SGLT-Transporter



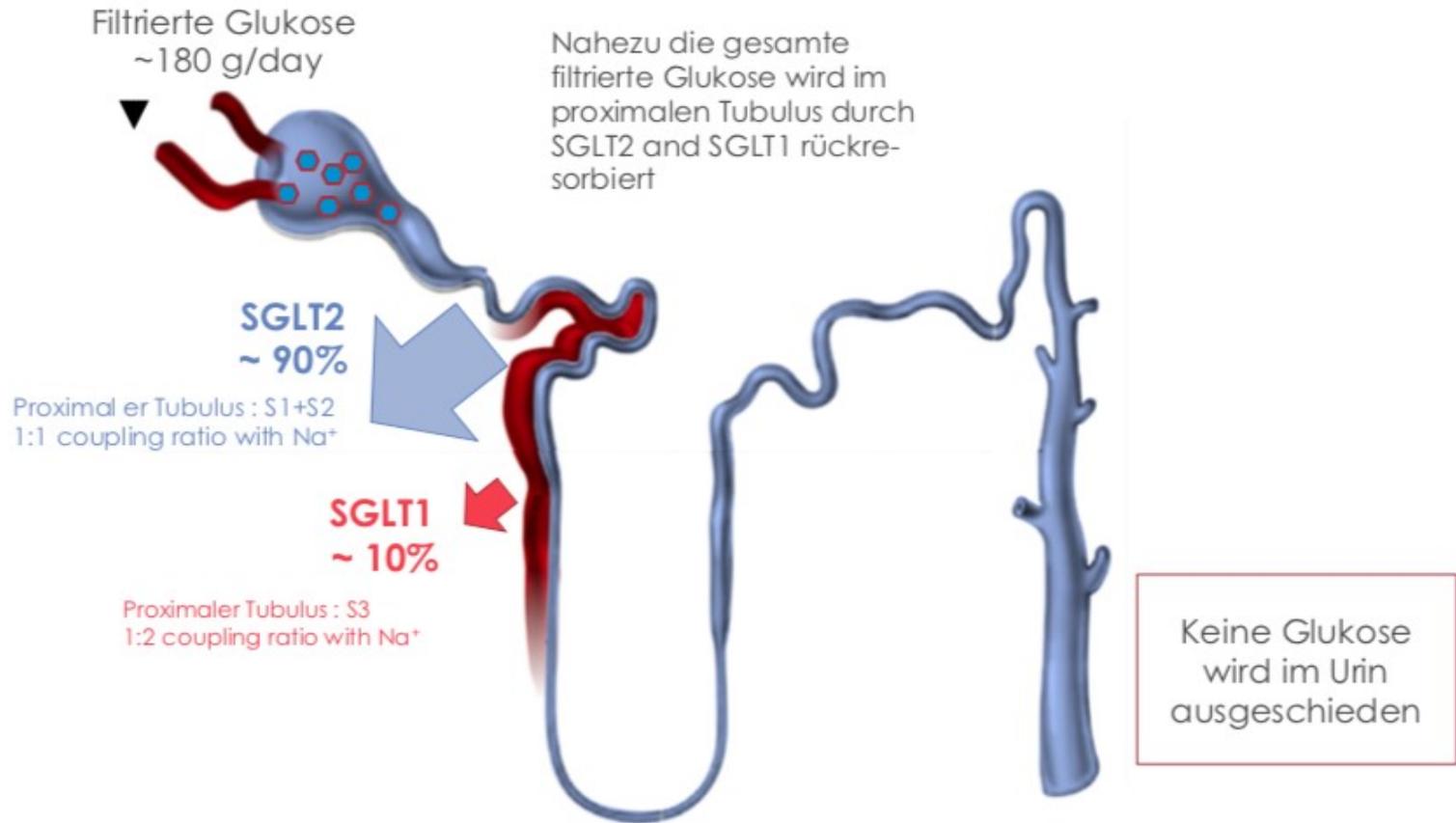
Ghezzi et al., Diabetologica 2018



# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie

### Physiologie der renalen Glukosereabsorption<sup>1,2</sup>



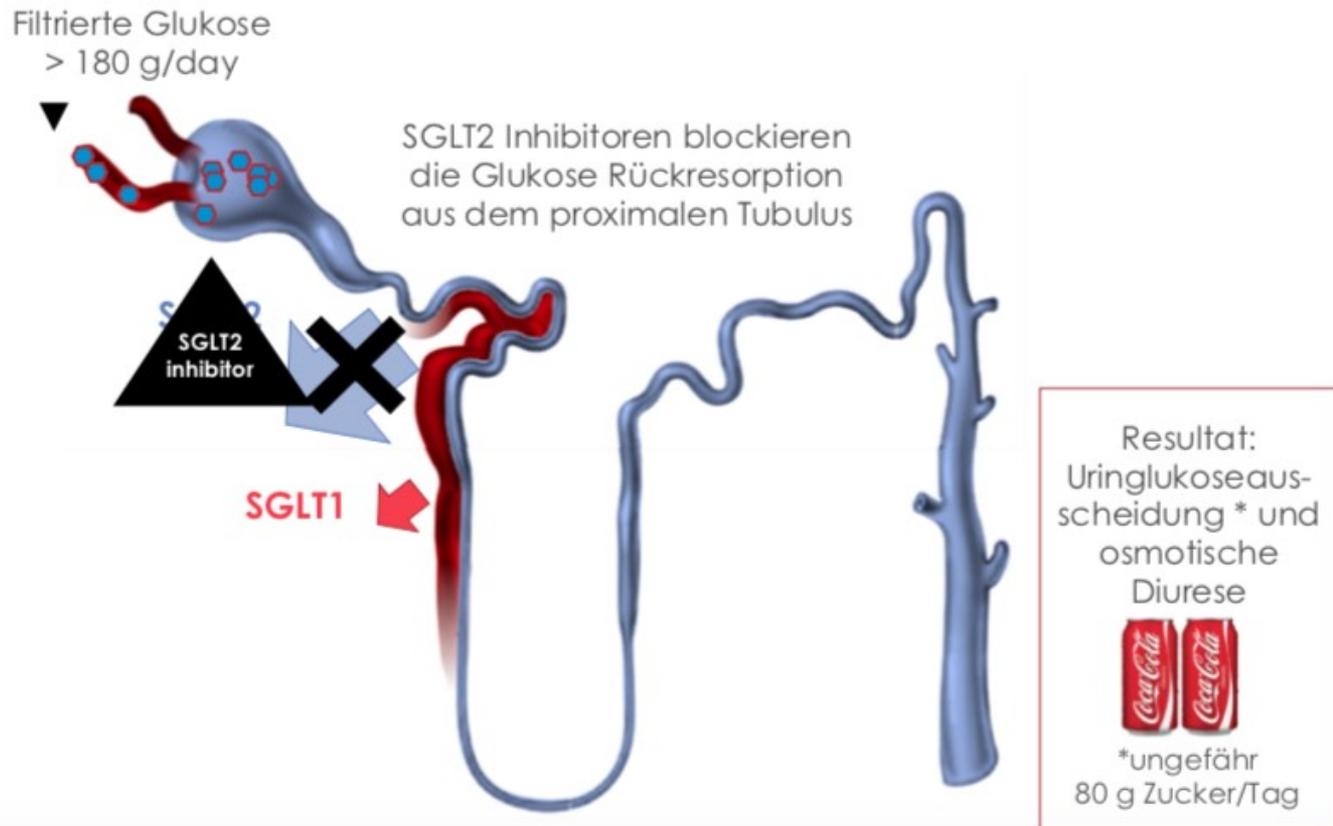
Wanner et al. 2016



# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie

### Natrium-Glukose co-transporter(SGLT)2 Inhibitor Wirkung



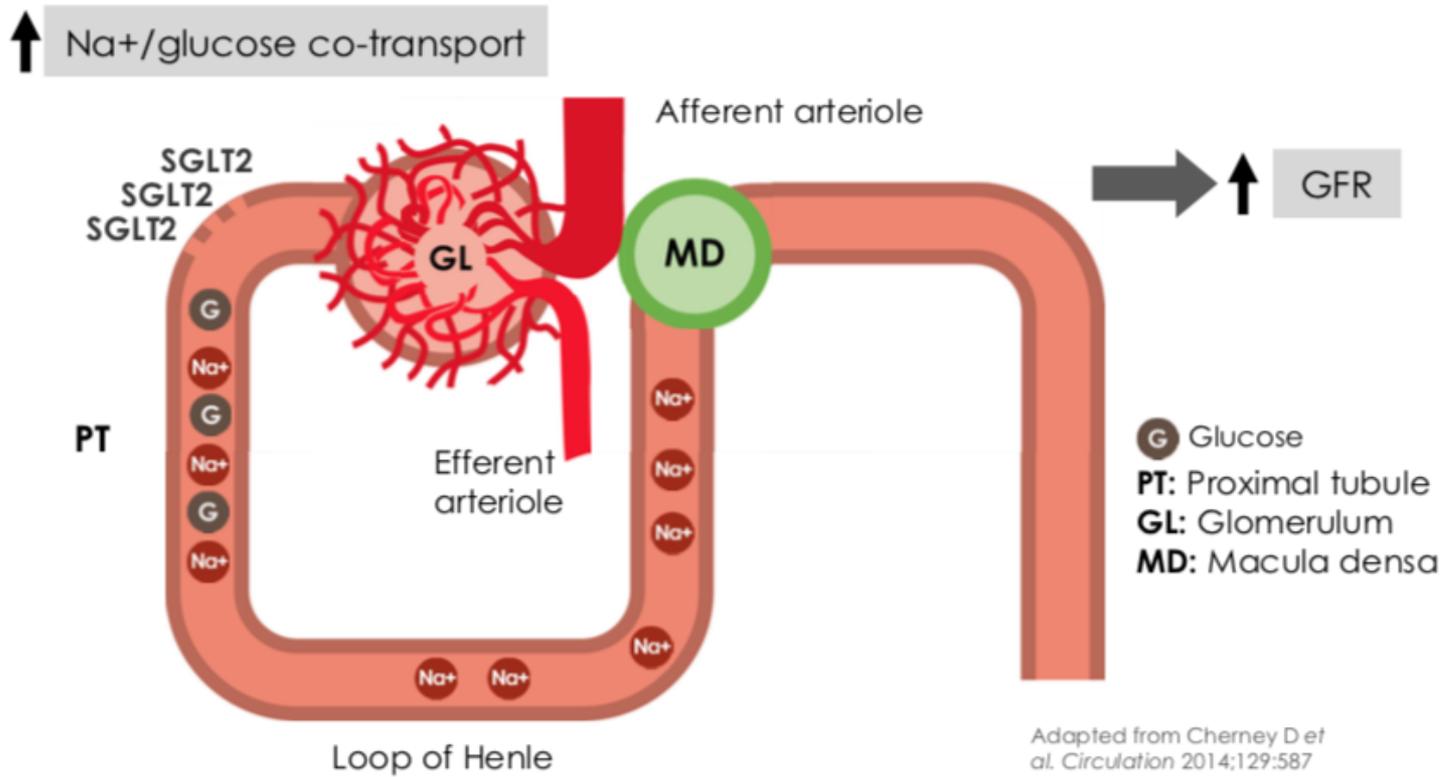
Wanner et al. 2016



# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie

Diabetes causes glomerular hypertension



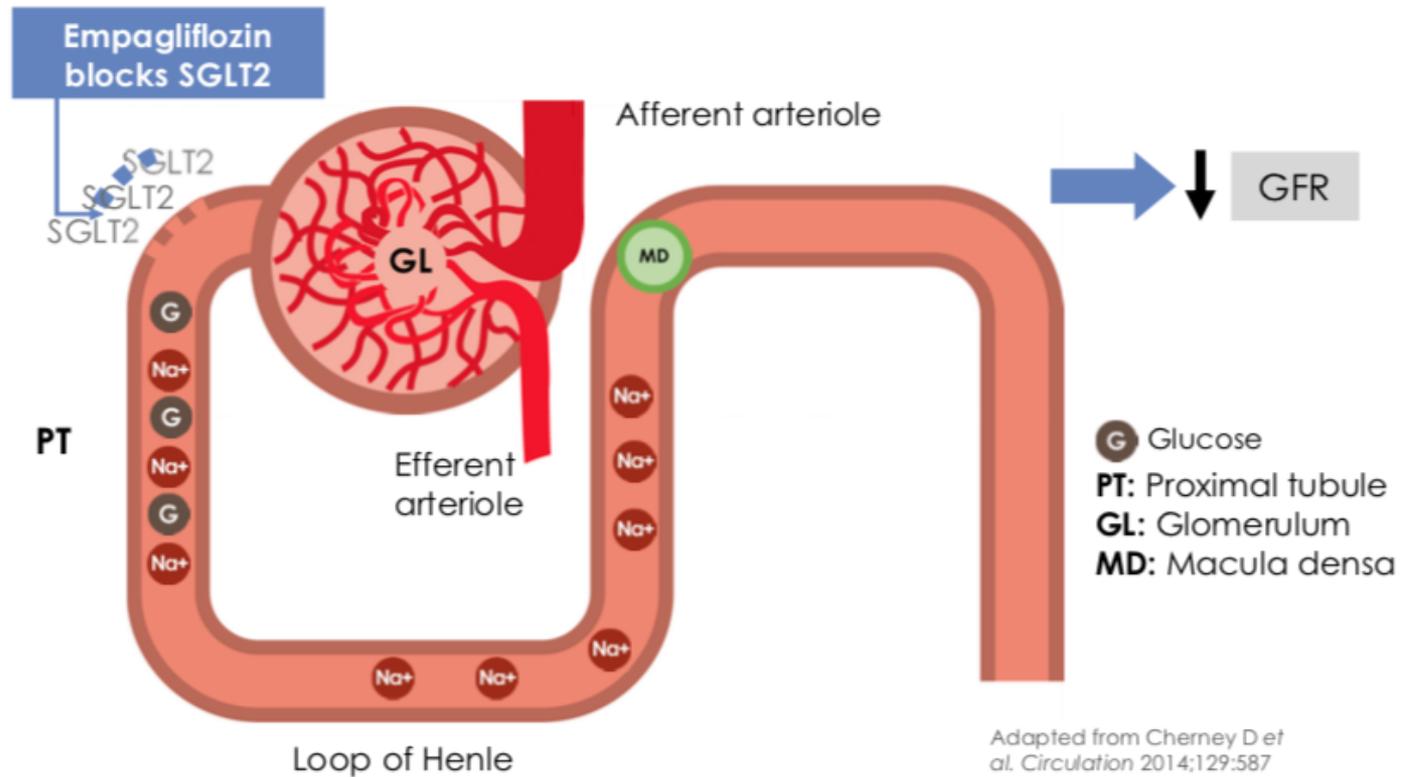
## Renal hemodynamics under hyperglycemia



# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie

Empagliflozin lowers intra-glomerular pressure



## Renal hemodynamics with empagliflozin



# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren:

### Duale SGLT2 and RAAS Hemmung



**RAAS Blockade**  
Efferente Vasodilatation



- Verminderter glomerulärer Druck aufgrund vermindertem efferenten Widerstand
- Verminderte Hyperfiltration
- Renale Protektion, erwiesen in klinischen Studien



**SGLT2 Inhibition & RAAS Blockade**  
Afferente Modulation & Efferente Dilatation



- Potential zur Normalisierung des intra-glomerulären Druckes
- Additive intra-glomeruläre Druckreduktion (?)
- Potential Langzeitprotektion der Nierenfunktion(?)



1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?
- 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere**
3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL
4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung
5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“
6. Patientenbeispiel



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere

### Übersicht CV-Outcome-Studien SGLT-2-Inhibitoren

#### •EMPA-REG:

- Senkung renales Risiko bei D.m. Typ 2 um 39%

#### •CREDESCENCE:

- Senkung renales/kardiales Gesamtrisiko um 30%
- Vorzeitige Beendigung wegen Überlegenheit

#### •DECLARE-TIMI 58

- Keine Unterschiede bei MACE
- Renales Risiko um 24% reduziert

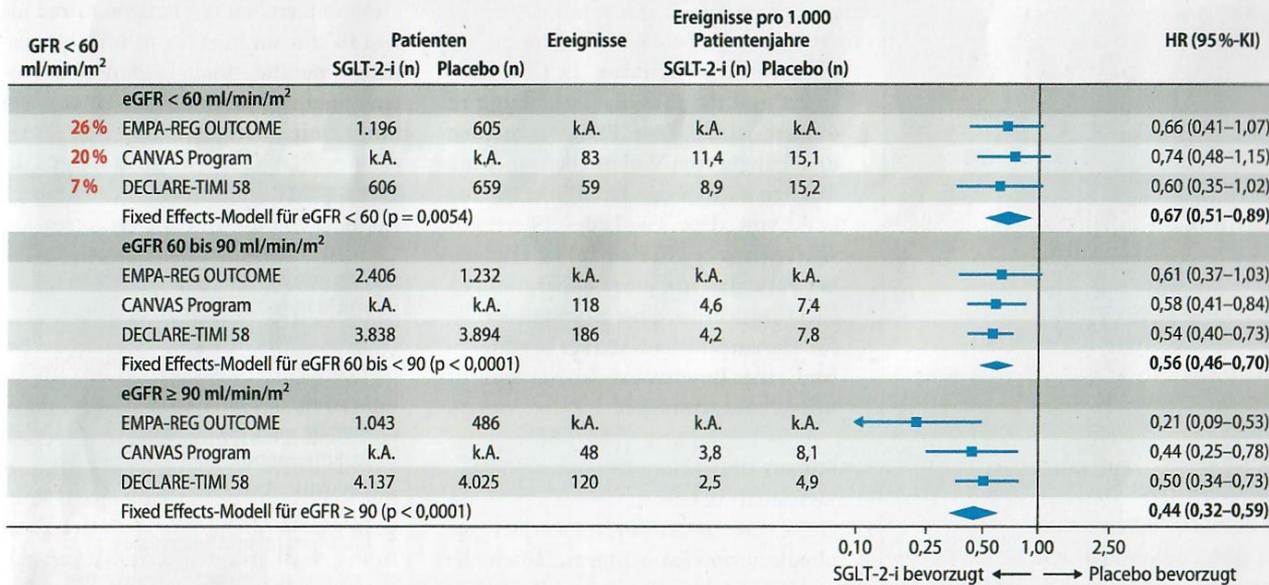
Tab. 1 Ergebnisse von Outcome-Studien mit SGLT-2-Inhibitoren				
Parameter	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS-Programm	CREDESCENCE	DECLARE-TIMI 58
Anzahl der Patienten	7020	10.142 (CANVAS: 4330; CANVAS-R: 5812)	4401	17.160
Kardiovaskuläres Risiko	Etablierte kardiovaskuläre Erkrankung ECVD >99%	Multiple CV-Risikofaktoren oder etablierte CV-Erkrankung MRF: 34,4%; ECVD: 65,6%	NA	Multiple CV-Risikofaktoren oder etablierte kardiovaskuläre Erkrankung MRF: 59,4%; ECVD: 40,6%
Haupt-einschlusskriterien	HbA <sub>1c</sub> 6,5–12,0% CrCl ≥60 ml/min	HbA <sub>1c</sub> 7,0–10,5% eGFR >30 ml/min pro 1,73 m <sup>2</sup>	HbA <sub>1c</sub> 6,5–12,0% (D: 6,5–10,5%) eGFR 30–<90 ml/min pro 1,73 m <sup>2</sup> Albuminurie (Urinalbumin-Kreatinin-Verhältnis >300–5000)	HbA <sub>1c</sub> 7,0–10,0% eGFR ≥30 ml/min pro 1,73 m <sup>2</sup>
Intervention (Randomisationsverhältnis)	EMPA 10 mg, EMPA 25 mg oder Placebo (1:1:1)	CANVAS: CANA 100 mg, CANA 300 mg oder Placebo (1:1:1) CANVAS-R: CANA 100 mg mit optionaler Eskalation zu 300 mg oder Placebo (1:1:1)	CANA 100 mg oder Placebo (1:1)	DAPA 10 mg oder Placebo (1:1)
Studiendauer (Jahre)	3,1	2,4 (CANVAS: 5,7; CANVAS-R: 2,1)	2,62	3,1
Primärer Endpunkt	MACE (CV-Tod, nichttödlicher MI oder nichttödlicher Schlaganfall) gepoolt aus 2 Dosierungen	MACE (CV-Tod, nichttödlicher MI oder nichttödlicher Schlaganfall) gepoolt CANVAS und CANVAS-R	<i>Kombinierter renaler Endpunkt aus:</i> „End-stage kidney disease“ (Dialyse mindestens 30 Tage) Nierentransplantation GFR <15 ml/min pro 1,73 m <sup>2</sup> für mindestens 30 Tage Serumkreatininverdopplung 30 Tage Tod renaler Ursache CV-Tod	<i>Primärer Sicherheitsendpunkt:</i> MACE (CV-Tod, MI oder Schlaganfall)  <i>2 primäre Wirksamkeitseindpunkte:</i> MACE CV-Tod/HHI
Hazard Ratio für primären Endpunkt	0,86 (95%-KI 0,74–0,99); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,04 Überlegenheit	0,86 (95%-KI 0,75–0,97); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,02 Überlegenheit	0,70 (95%-KI 0,59–0,82); <i>p</i> = 0,00001	<i>MACE:</i> 0,93 (95%-KI 0,84–1,03); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,17 Überlegenheit <i>CV-Tod/HHI:</i> 0,83 (95%-KI 0,73–0,95); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,005 Überlegenheit
Hazard Ratio für Gesamtmortalität und CV-Tod	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,68 (95%-KI 0,57–0,82); <i>p</i> < 0,001 <i>CV-Tod:</i> 0,62 (95%-KI 0,49–0,77); <i>p</i> < 0,001	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,87 (95%-KI 0,74–1,01); n. s. <i>CV-Tod:</i> 0,87 (95%-KI 0,72–1,06); n. s.	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,83 (95%-KI 0,68–1,02); NA <i>CV-Tod:</i> 0,78 (95%-KI 0,61–1,00); <i>p</i> = 0,05	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,93 (95%-KI 0,82–1,04); NA <i>CV-Tod:</i> 0,98 (95%-KI 0,82–1,17); n. s.
Wichtige sekundäre Endpunkte	1. Kombination aus primärem Endpunkt und Hospitalisierung wegen IA, stillen MI, HHI, mikrovaskulärer zusammengesetzter Endpunkt, neu aufgetretene Mikro- oder Makroalbuminurie 2. HHI	1. Renaler Endpunkt: Albuminurie (<30% Anstieg der Albuminurie) und Veränderung der Kategorie  2. CV-Mortalität  3. HHI	1. CV-Tod, HHI  2. MACE (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) 3. HHI 4. Gesamtmortalität	1. Renaler Endpunkt: anhaltende eGFR-Reduktion um ≥40% auf <60 ml/min pro 1,73 m <sup>2</sup> und/oder ESRD und/oder renal bedingter oder CV-Tod  2. Gesamtmortalität



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere

### SGLT-2-Inhibitoren: Metaanalyse aus 2019:

Abb. 2 SGLT-2-i-Metaanalyse: Renale Endpunkte in Abhängigkeit von der GFR bei Baseline



Bei einer GFR < 60 ml/min sollte keine Behandlung mit Dapagliflozin begonnen werden, bei GFR < 45 ml/min sollte es abgesetzt werden.  
k.A., keine Angaben; SGLT-2-i, Natriumabhängiger Glukose-Co-Transporter 2-Inhibitor (sodium dependent glucose co-transporter 2 inhibitor); EMPGA-REG Outcome, Empagliflozin Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes; CANVAS = CANagliflozin cardioVascular Assessment Study; DECLARE, Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Mod. nach [9]

Zelniker et al., The Lancet, 2019



**Progression von CKD signifikant um 45% verringert!**



# SGLT-2-Inhibitoren:

## Neuere Studien

Tab. 1 Neue SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Studien (2019–2021)			
Studie	Population	Kardiale Endpunkte	Renale Endpunkte
CREDESCENCE (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; $p = 0,01$ )	*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> ) RAAS-Blockade		Reduktion von Makroalbuminurie und nephrotischer Proteinurie, Effekt auch bei niedriger Nierenfunktion erhalten
DAPA-HF (2019; [4])	Dapagliflozin vs. Placebo	*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 Gesamtmortalität (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 $\geq 50$ % 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
EMPEROR-Reduced (2020; [5])	Empagliflozin vs. Placebo	Risikoreduktion für *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)		Patienten mit IgA-Glomerulonephritis profitieren besonders stark



# SGLT-2-Inhibitoren: DAPA-CKD 2020

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,  
Ricardo Correa-Rotter, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., Tom Greene, Ph.D.,  
Fan-Fan Hou, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,  
Magnus Lindberg, M.Sc., Peter Rossing, M.D., C. David Sjöström, M.D.,  
Roberto D. Toto, M.D., Anna-Maria Langkilde, M.D., and David C. Wheeler, M.D.,  
for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators\*

ABSTRACT



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere

### SGLT-2-Inhibitoren: Studiendesign

4.304 randomisierte Patienten

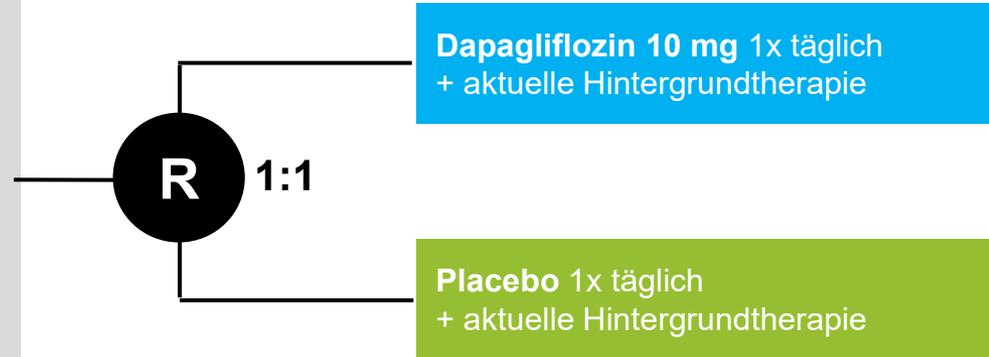
Mediane Follow-up-Zeit: 2,4 Jahre

#### Wichtigste Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq 18$  Jahre
- eGFR  $\geq 25$  bis  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- UACR  $\geq 200$  bis  $\leq 5.000$  mg/g
- Stabile max. tolerierte ACEi/ARB-Dosis für  $\geq 4$  Wochen
- T2DM und kein T1DM

#### Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Typ 1 Diabetes
- Polyzystische Nierenerkrankung, Lupus-Nephritis oder ANCA-assoziierte Vaskulitis
- Immunsuppressive Therapie  $\leq 6$  Monate vor Studieneinschluss



#### Kombinierter primärer Endpunkt

• Zeit bis zum Auftreten einer der Komponenten:

- eGFR-Reduktion  $\geq 50$  % ab Ausgangswert (bestätigt durch Serumkreatinin  $\geq 28$  Tage)
- Terminale Niereninsuffizienz, definiert als eGFR  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, chronische Dialysepflicht oder Nierentransplantation
- Kardiovaskulär oder renal bedingter Tod

#### Sekundäre Endpunkte

• Zeit bis zum Auftreten des kombinierten renalen Endpunktes:

- $\geq 50$  % eGFR-Reduktion vom Ausgangswert (bestätigt durch Serumkreatinin  $\geq 28$  Tage)
- Terminale Niereninsuffizienz definiert als eGFR  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, chronischer Dialysepflicht oder Nierentransplantation
- Renaler Tod

• Zeit bis zum Auftreten von entweder kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

• Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor; ANCA, anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus; UACR, Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin.

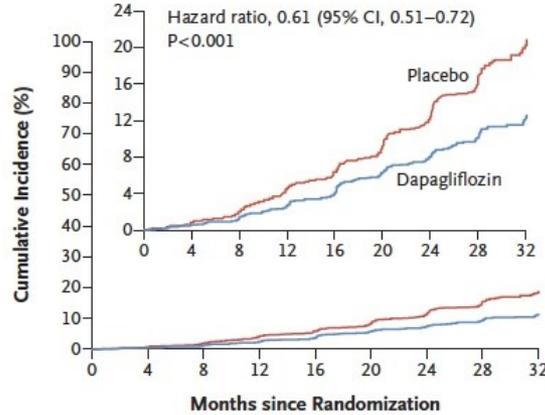
Modifiziert nach: Heerspink HJL, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35:274-82.



# SGLT-2-Inhibitoren:

# DAPA-CKD Ergebnisse

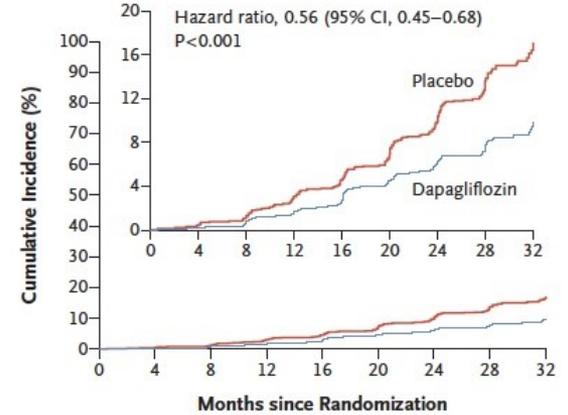
**A Primary Composite Outcome**



**No. at Risk**

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

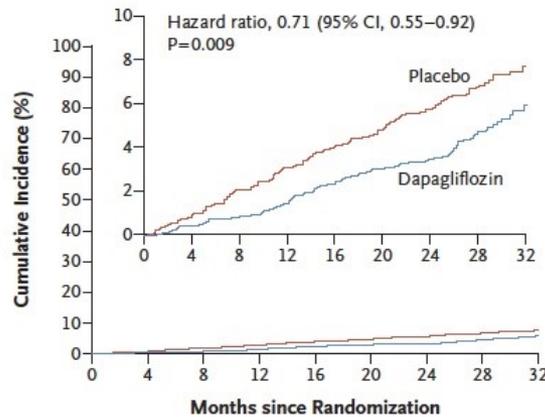
**B Renal-Specific Composite Outcome**



**No. at Risk**

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

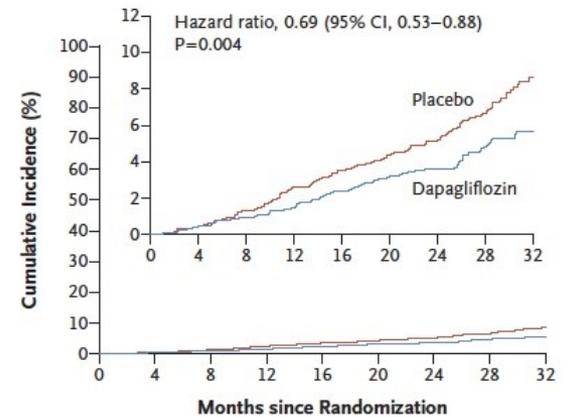
**C Composite of Death from Cardiovascular Causes or Hospitalization for Heart Failure**



**No. at Risk**

Placebo	2152	2023	1989	1957	1927	1853	1451	976	360
Dapagliflozin	2152	2035	2021	2003	1975	1895	1502	1003	384

**D Death from Any Cause**



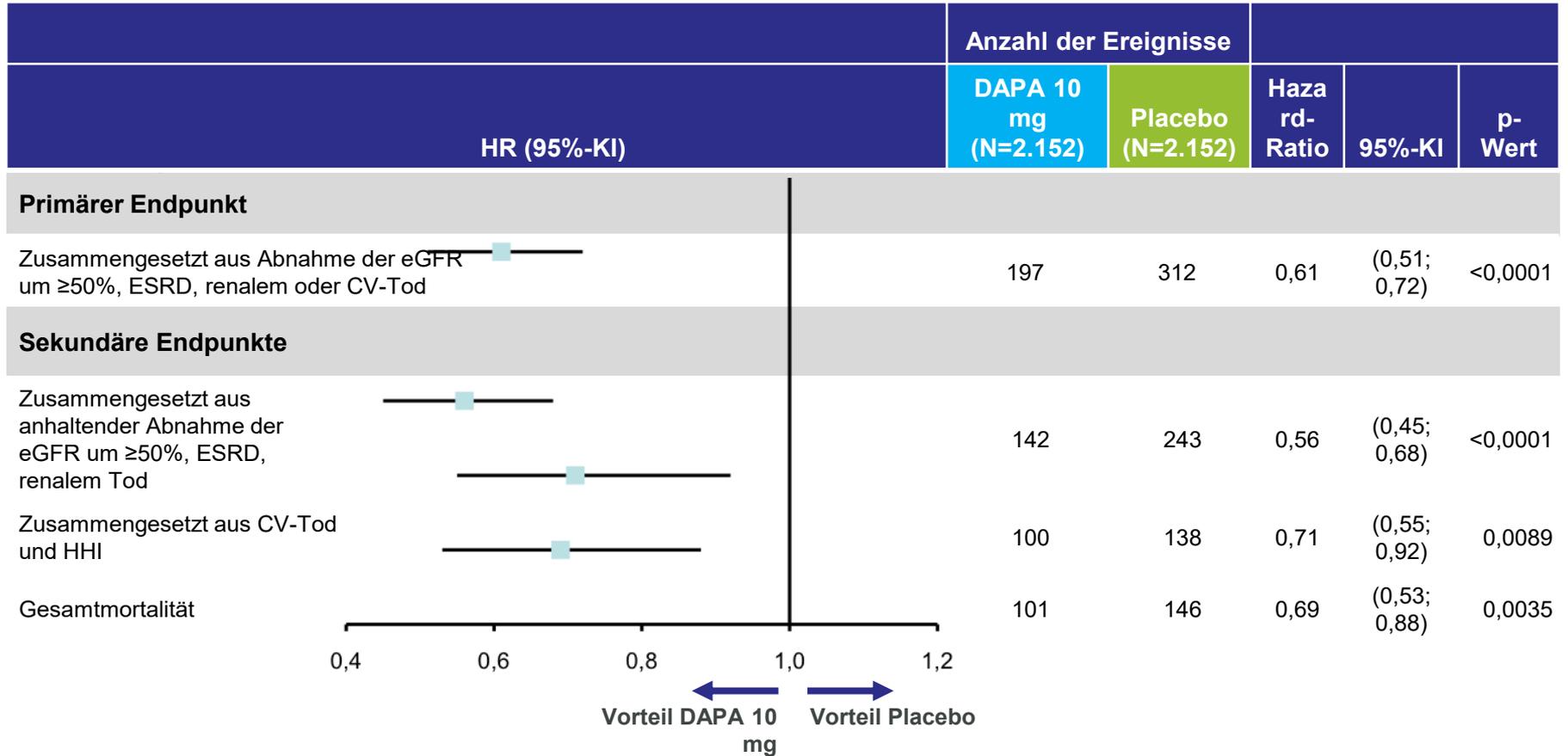
**No. at Risk**

Placebo	2152	2035	2018	1993	1972	1902	1502	1009	379
Dapagliflozin	2152	2039	2029	2017	1998	1925	1531	1028	398



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere

**DAPA-CKD** Statistische Signifikanz wurde für den primären und alle sekundären Endpunkte erreicht

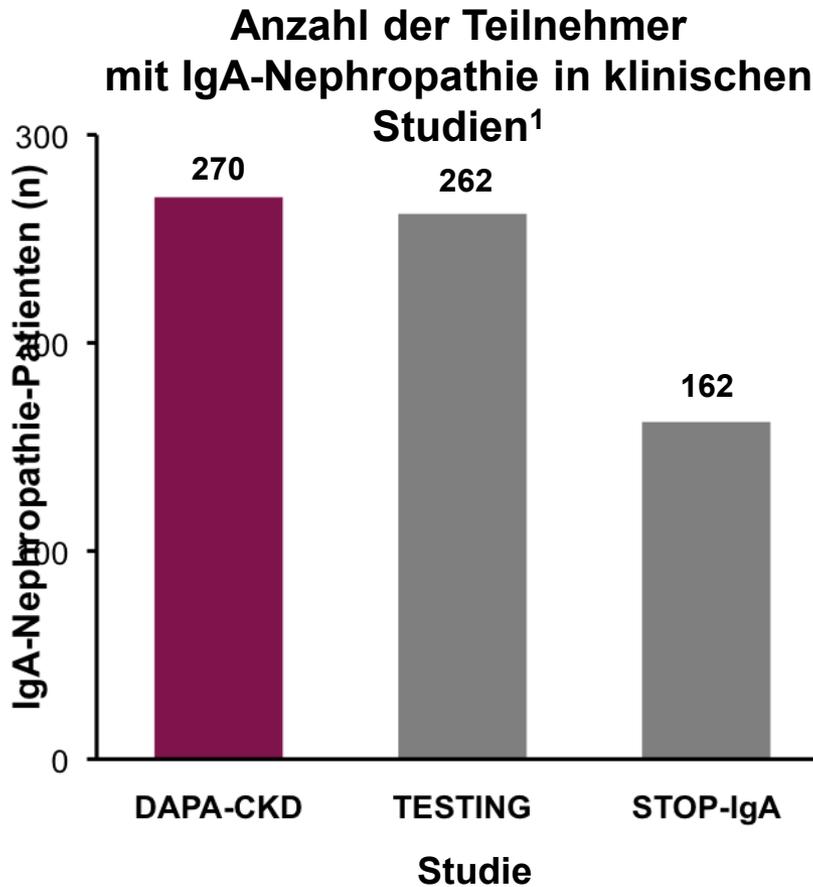


ARR, absolute Risikoreduktion; CV, kardiovaskulär; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD, terminale Niereninsuffizienz; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall;

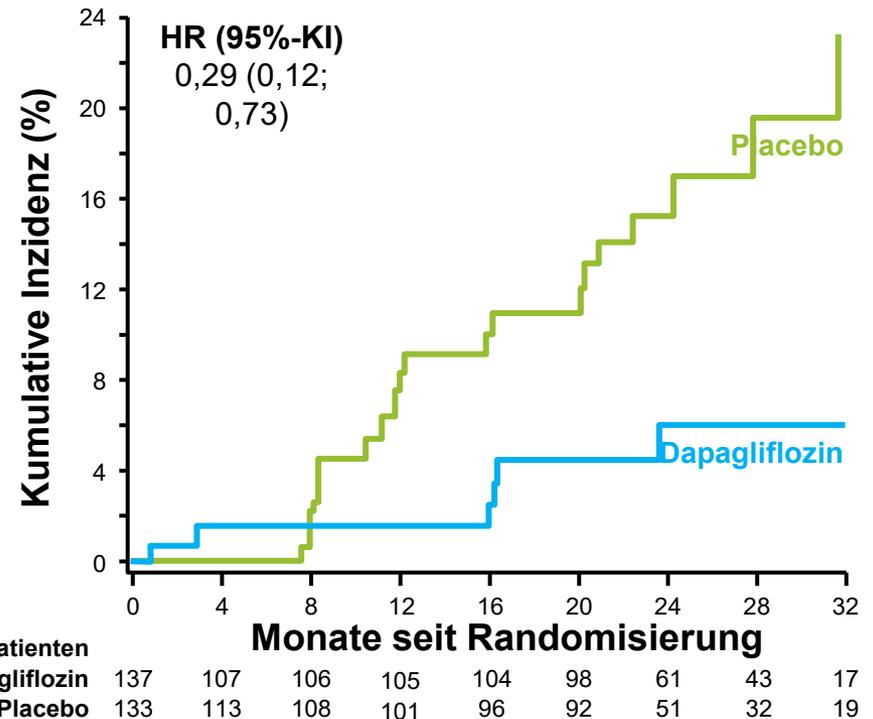
Modifiziert nach: Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 2020; 383:1436-46.



# DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie



### Primärer Endpunkt\* bei Patienten mit IgA-Nephropathie<sup>2</sup>



\*Zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um  $\geq 50\%$ , Beginn einer ESRD oder Tod durch renale oder CV-Ursachen. CKD, chronische Niereninsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; IgA, Immunglobulin A; KI, Konfidenzintervall.



### Warum sind SGLT-2-Inhibitoren (noch) renoprotektiv?

Diabetologia

<https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4>

ARTICLE

#### **Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease**



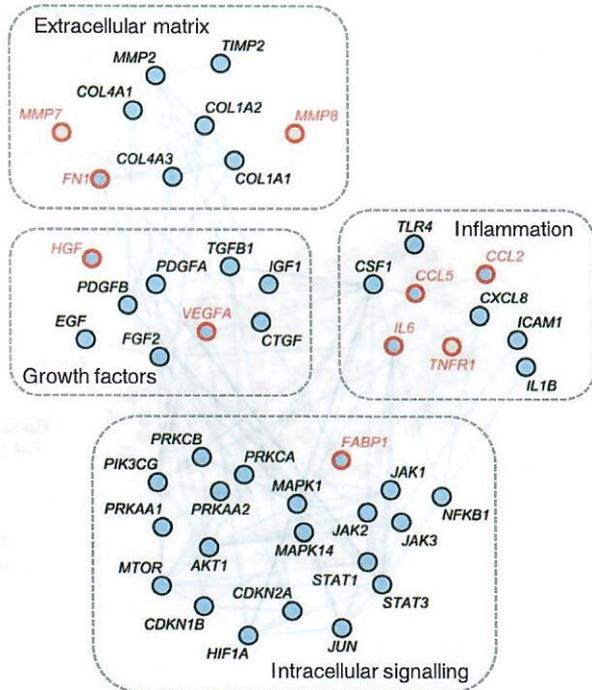
Hiddo J. L. Heerspink<sup>1</sup> · Paul Perco<sup>2</sup> · Skander Mulder<sup>1</sup> · Johannes Leierer<sup>2</sup> · Michael K. Hansen<sup>3</sup> · Andreas Heinkel<sup>4</sup> · Gert Mayer<sup>2</sup>

Received: 8 November 2018 / Accepted: 22 February 2019

© The Author(s) 2019



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere



44 Proteine: MoA-Cana = DKD network

↳ 10 → Progression DKD

Fig. 3 DKD–drug interference signature and selected biomarkers. The 44 protein-coding genes of the DKD–drug interference signature are shown along with genes encoding the three prognostic factors, MMP7, MMP8 and TNFR1, tightly connected to the interference signature. Protein-coding genes are grouped based on mechanistic involvement and molecular function. The ten biomarkers selected for measurements with Luminex technology in the CANTATA-SU study are highlighted in red. *CTGF* is also known as *CCN2*; *TNFR1* is also known as *TNFRSF1A*

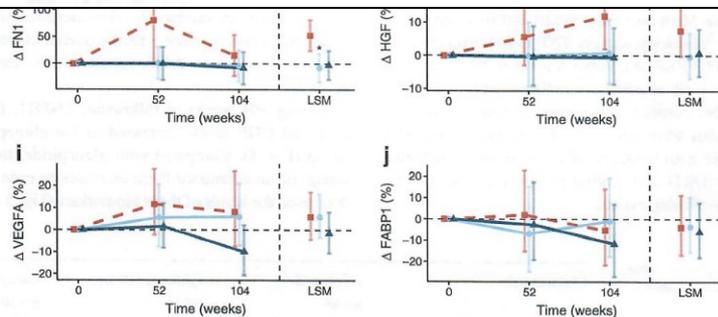


## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere

**Table 2** Least squares mean percentage difference between canagliflozin 100 mg and 300 mg vs glimepiride

Marker	Canagliflozin 100 mg vs glimepiride	<i>p</i> value	Canagliflozin 300 mg vs glimepiride	<i>p</i> value
→ TNFR1	-5.9 (-10.3, 1.3)	0.013	-9.2 (-13.5, -4.7)	<0.001
→ IL-6	-26.3 (-41.7, -6.9)	0.011	-26.6 (-42.0, -7.2)	0.010
→ MMP7	-16.3 (-32.7, 4.2)	0.11	-24.9 (-39.8, -6.4)	0.011
MMP8	7.4 (-7.8, 25.1)	0.36	15.5 (-1.0, 34.8)	0.07
→ FN1	-15.8 (-30.9, -0.7)	0.040	-14.9 (-30.1, 0.4)	0.055
CCL2	0.8 (-7.7, 10.2)	0.85	-0.3 (-8.9, 9.1)	0.95
CCL5	13.8 (-7.3, 39.6)	0.22	9.6 (-10.9, 34.8)	0.38
HGF	-7.3 (-16.2, 2.6)	0.14	-6.4 (-15.6, 3.7)	0.20
VEGFA	0.0 (-12.7, 14.8)	0.99	-7.1 (-19.1, 6.7)	0.30
FABP1	-2.4 (-20.0, 19.1)	0.97	-2.0 (-30.8, 38.6)	0.81

Data are presented as mean (95% CI)



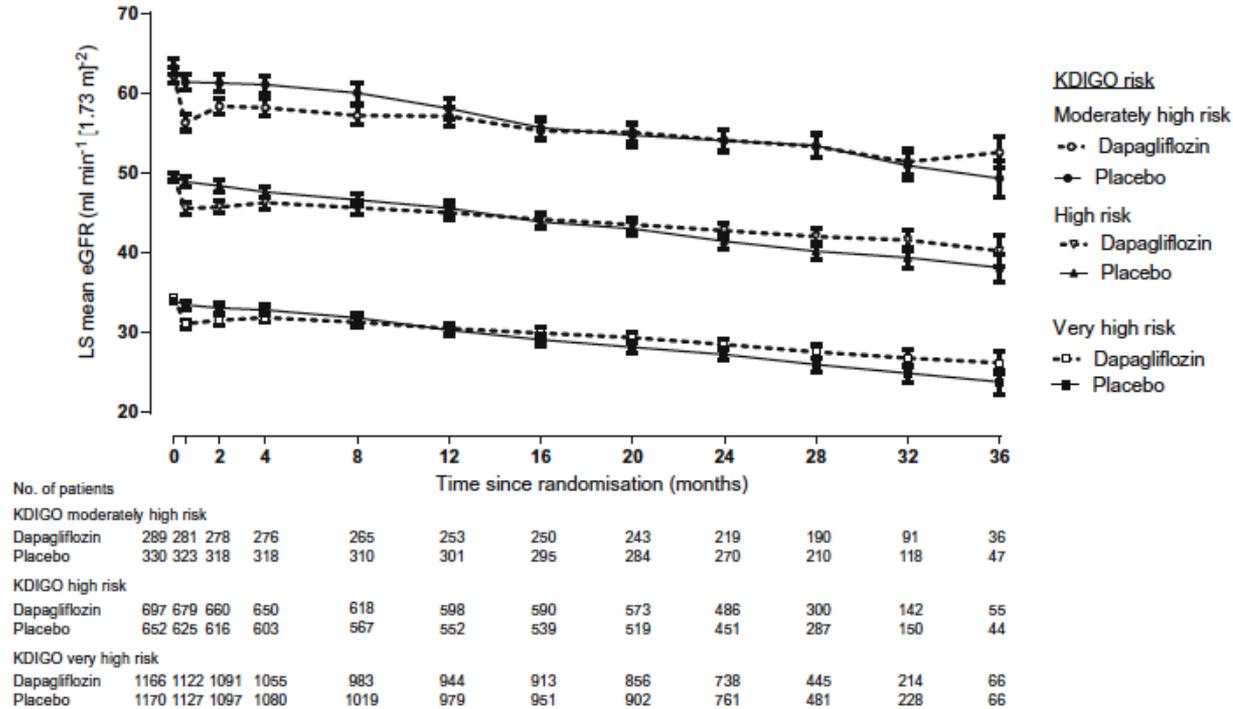
**Fig. 5** Change in biomarkers during glimepiride and canagliflozin treatment. Red squares/lines, glimepiride; light blue circles/lines, canagliflozin 100 mg/day; dark blue triangles/lines, canagliflozin

300 mg/day. Least square mean (LSM) changes are provided on each graph. Data are presented as mean  $\pm$  95% CI.  $n=296$  for all markers. \* $p \leq 0.05$ , canagliflozin vs glimepiride



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere

### SGLT-2-Inhibitoren und GFR:



**Fig. 4** Effect of dapagliflozin on eGFR slope across KDIGO risk categories. LS, least squares. Data reported with 95% CI

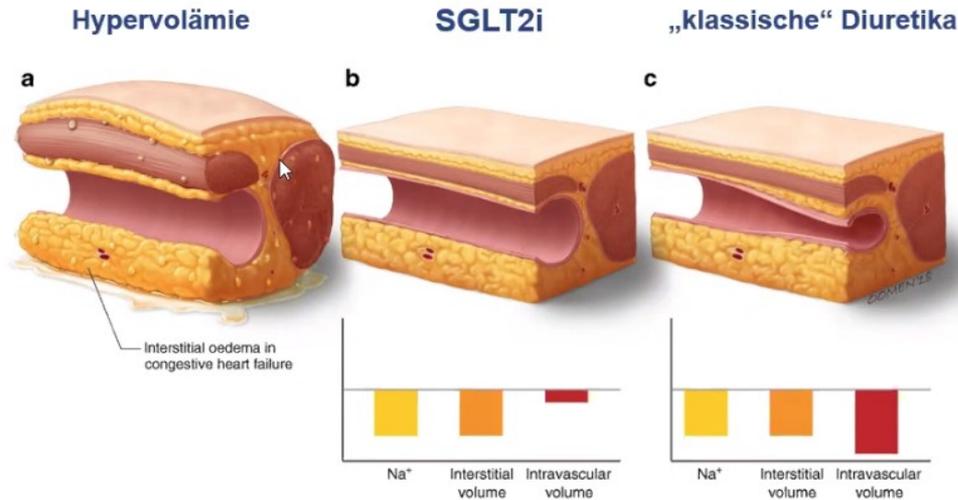
Simke W. Waijer et al., Diabetologica, 2022



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere (+ Herz)

### Kardiorenale Protektion:

#### SGLT2i – die etwas anderen Diuretika



#### Folgen:

schonendere Rekompensation und Natriuresis, weniger intravasaler Volumenmangel

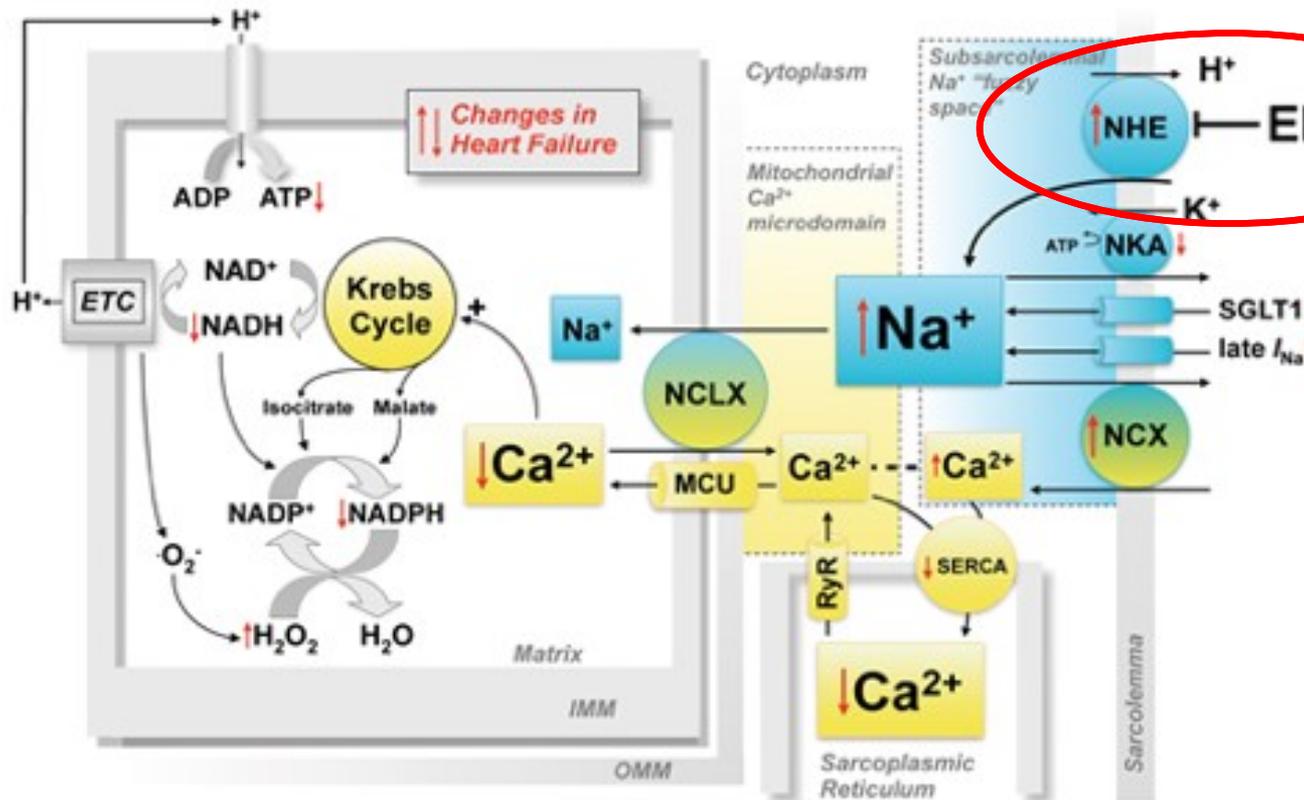
- weniger Exsikkose, weniger RAAS-Aktivierung, weniger Sympathikusaktivierung, (weniger Hypotensionen)
- kardo- und renoprotektive Effekte



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere (+ Herz)

### Kardiorenale Protektion:

#### Kardiomyozyt:



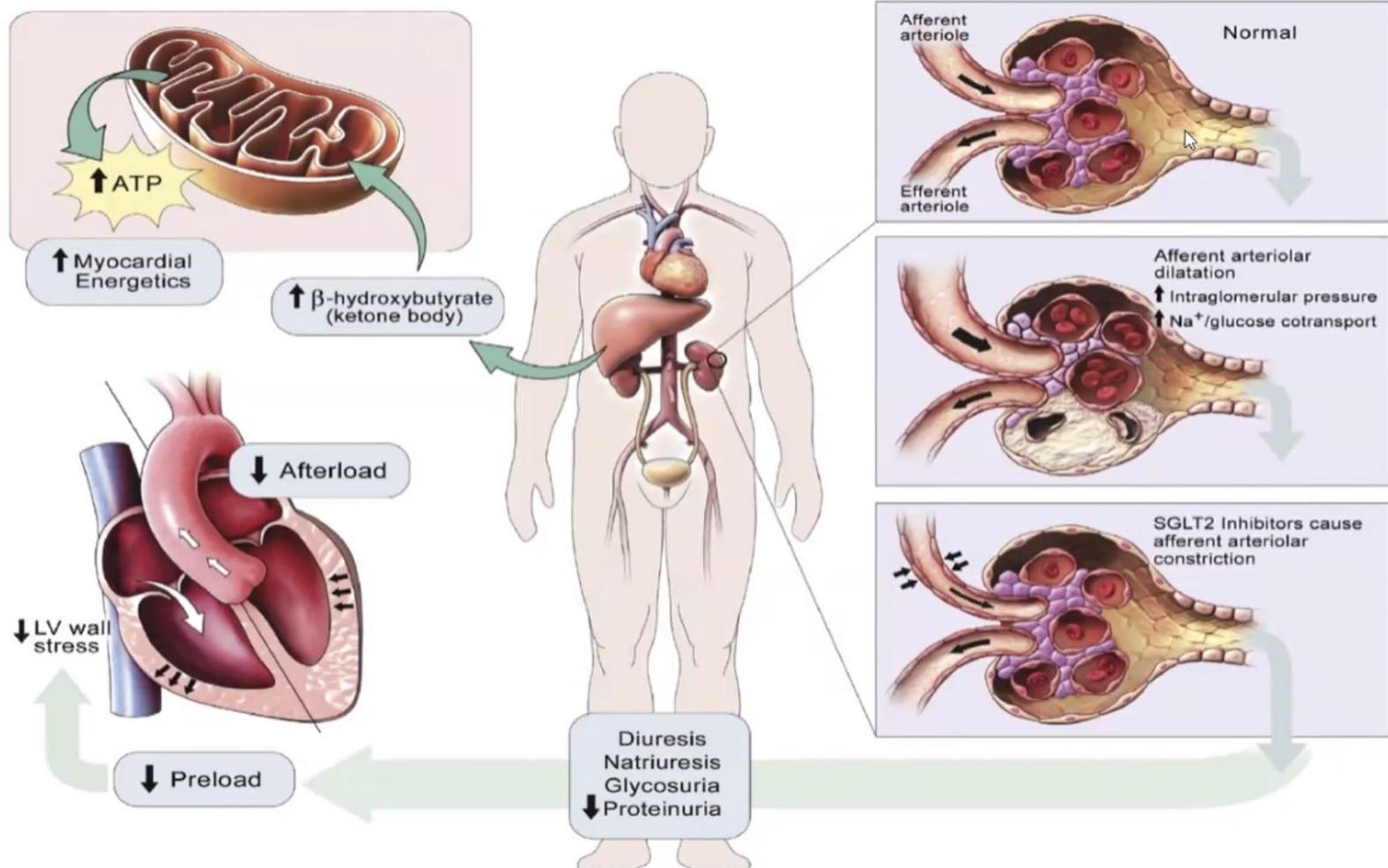
Hemmung des  
Na-Hydrogen austausches

Bertero et al. 2018



## 2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere (+ Herz)

### Kardiorenale Protektion:





# 1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?

## SGLT-2-Inhibitoren: renale und systemische Wirkmechanismen



**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])



1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?
2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere
- 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL**
4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung
5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“
6. Patientenbeispiel



### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

## SGLT-2-Inhibitoren:

Vor 2021!

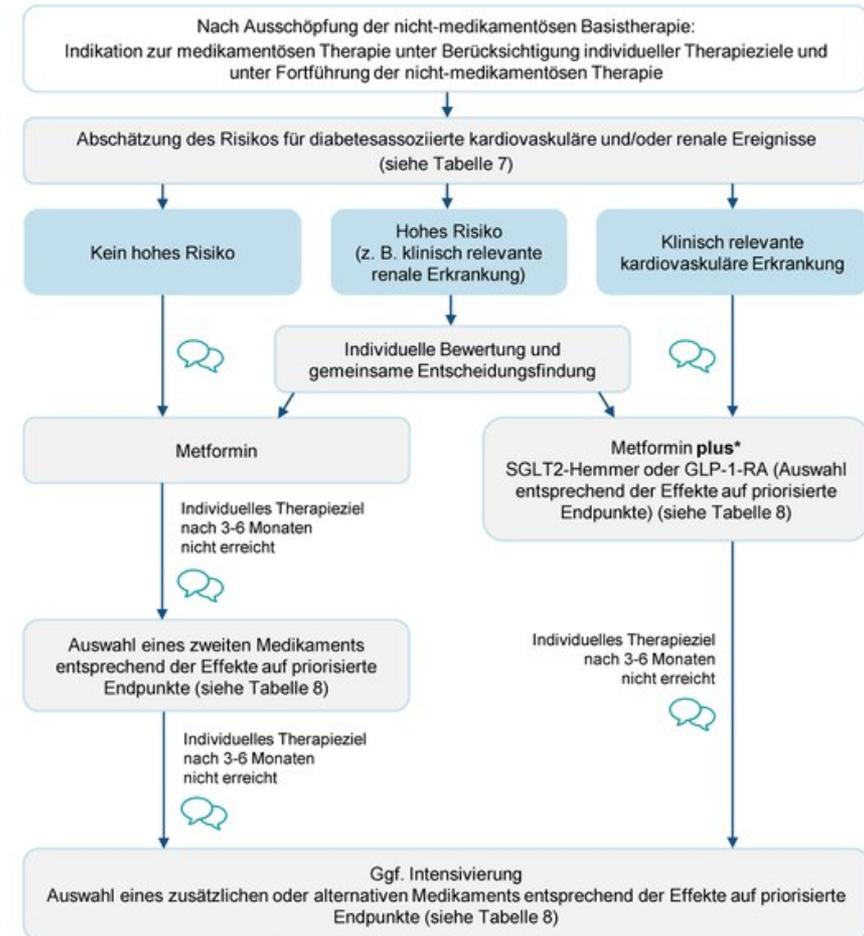
SGLT-2-Hemmer	
<b>Präparate</b>	<b>Dapagliflozin = Forxiga® 5 mg/10 mg</b> <b>Empagliflozin = Jardiance® 10 mg/25 mg</b>
<b>Wirkung</b>	Die SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin (Dapa) und Empagliflozin (Empa) verhindern die Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn; sie sind hochpotente selektive und reversible Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2.
<b>Indikation</b>	Patienten mit Typ-2-Diabetes, wenn Diät und Bewegung nicht ausreichen, und bei Metforminunverträglichkeit; in Kombination mit anderen BZ-senkenden Wirkstoffen und Insulin. Nicht mit Pioglitazon wegen erhöhtem Blasenkrebsrisiko (nur Dapa). Bei Typ-1-Diabetes zu Insulin, wenn BMI > 27 kg/m <sup>2</sup>
<b>Dosierung</b>	Empfohlene Tagesdosis Dapa 10 mg/Empa 10 mg bzw. 25 mg; bei Kombination mit Insulin oder Sekretagoga diese Wirkstoffe ggf. reduzieren. Dapa bei Pat. mit Nierenfunktionsstörungen eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> absetzen, Empa sollte nicht mehr begonnen werden (regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion!); Empa bei eGFR < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> absetzen. Bei leichten oder moderaten Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung nötig.
<b>Nebenwirkungen</b>	Hypoglykämie in Monotherapie und mit Metformin gering, erhöht mit Sekretagoga und Insulin, häufig Vulvovaginitis, Balanitis, Harnwegsinfektionen, Dysurie, Rückenschmerzen (Dapa), Hyperhidrose (Dapa); gesteigerte Diurese, daher Blutdruckabfall möglich.
<b>Gegenanzeigen</b>	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder sonstige Bestandteile; nicht anzuwenden bei Typ-1-Diabetes/Schwangerschaft.
<b>Wechselwirkungen</b>	Nicht empfohlen bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben, ggf. muss eine Anpassung des Insulins sowie der Sekretagoga erfolgen.
<b>Pharmakokinetik</b>	Beide Wirkstoffe werden metabolisiert (überwiegend inaktives O-Glucuron), Ausscheidung über den Harn mit 75 % Dapa und 54 % Empa sowie mit Fäces; Bioverfügbarkeit 78 % Dapa, bei Empa keine Angaben in FI; Proteinbindung 91 % Dapa und 86 % Empa; Halbwertszeit 12,5 Std. Dapa (10 mg), Empa (10/25 mg) 12,4 Std.
<b>Hinweise</b>	Vor Therapiebeginn Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, danach 1 x jährlich. Die Kombination von DPP-4-Hemmern sowie GLP-1-Rezeptoragonisten mit Dapa wurde nicht untersucht. Fixkombination Dapa mit Metformin (Xigduo®) 5 mg/850 mg und 5 mg/1000 mg sowie Empa + Linagliptin (Glyxambi®) 10 mg/ 5 mg und 25 mg/5 mg



### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

## Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2: 25.03.2021

Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

\*Bei einem HbA1c von  $\leq 7\%$  liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient\*innen mit schwerer Stoffwechselfdekompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

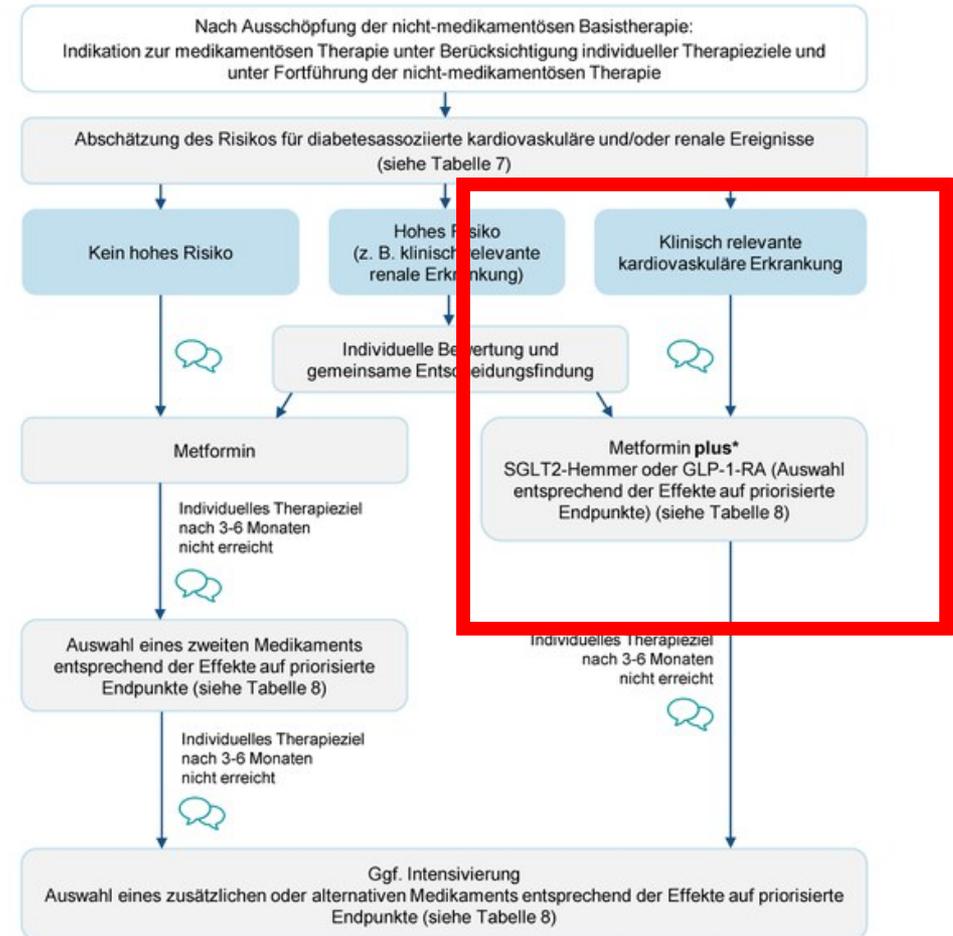


### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

Nationale Versorgungsleitlinie  
Diabetes mellitus Typ 2: 25.03.2021

Metformin  
+ SGLT 2 Inhibitor  
+ GLP-1-Analagon

Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

\*Bei einem HbA1c von  $\leq 7\%$  liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient\*innen mit schwerer Stoffwechseldekomensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

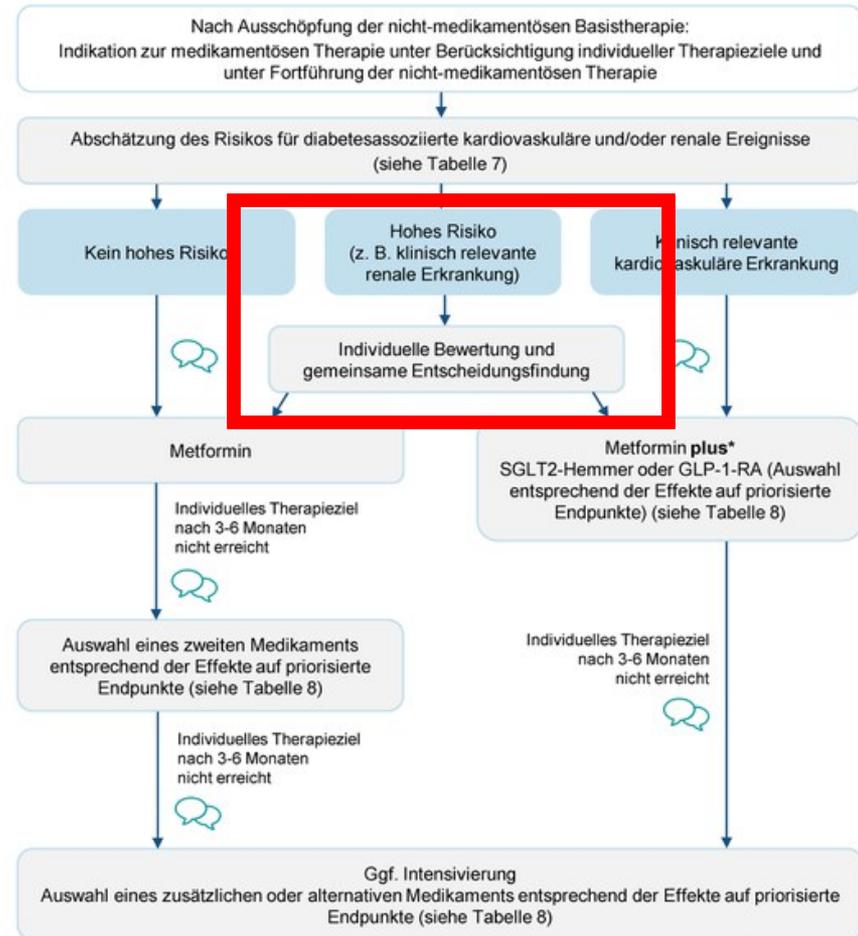


### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

Metformin  
+ SGLT 2 Inhibitor  
+ GLP-1-Analagon



Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

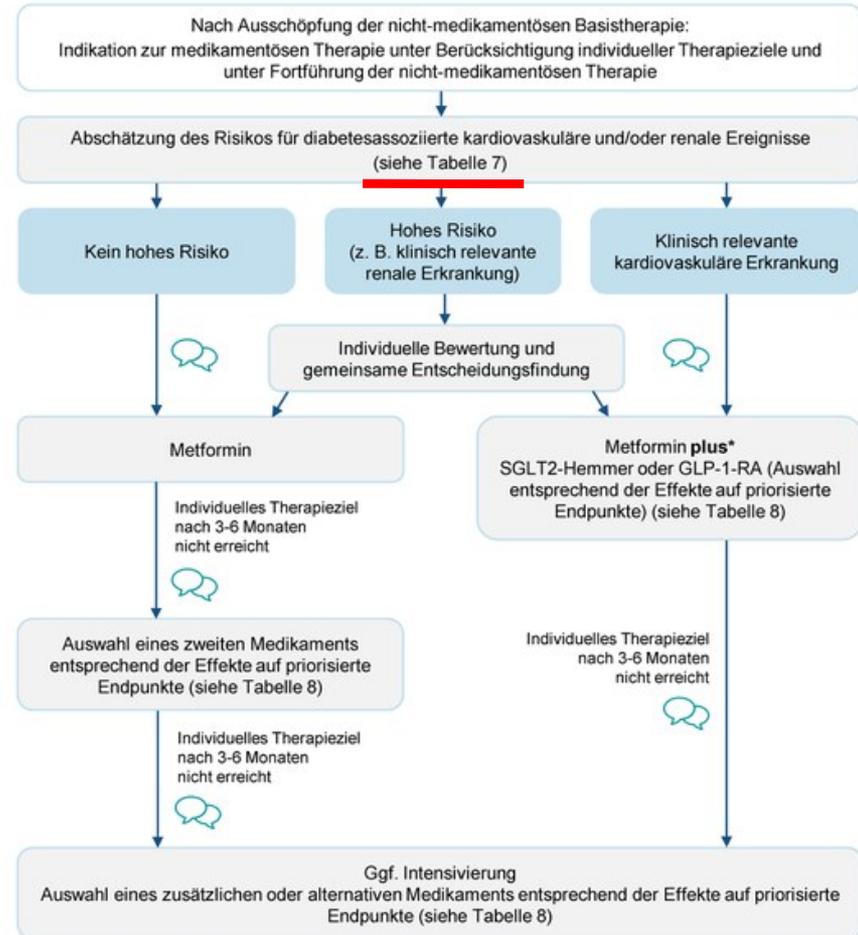
\*Bei einem HbA1c von  $\leq 7\%$  liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient\*innen mit schwerer Stoffwechselfdekomensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.



### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

\*Bei einem HbA1c von  $\leq 7\%$  liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient\*innen mit schwerer Stoffwechselfdekompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.



### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

#### Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren

- (biologisches) Alter
- Geschlecht (männlich > weiblich)
- Diabetesdauer
- Lebensstil/Ernährung/Bewegungsmangel
- familiäre/genetische Disposition
- Hypertonie
- Dyslipidämie
- Adipositas
- Niereninsuffizienz
- Albuminurie
- Raucherstatus
- starke Stoffwechsellinstabilität und schwere Hypoglykämien
- linksventrikuläre Hypertrophie
- subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung

Die hier aufgeführten Risikofaktoren beruhen auf einem Expert\*innenkonsens. Für mehrere Faktoren wurden von einzelnen Fachgesellschaften an anderer Stelle Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko festgelegt (Gewicht, Blutdruck, Lipide). Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, ist eine umfassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig. Es ist zu bedenken, dass mit steigendem Alter und zunehmender Schwere der Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit abnimmt, von einer zusätzlichen Intervention zu profitieren.

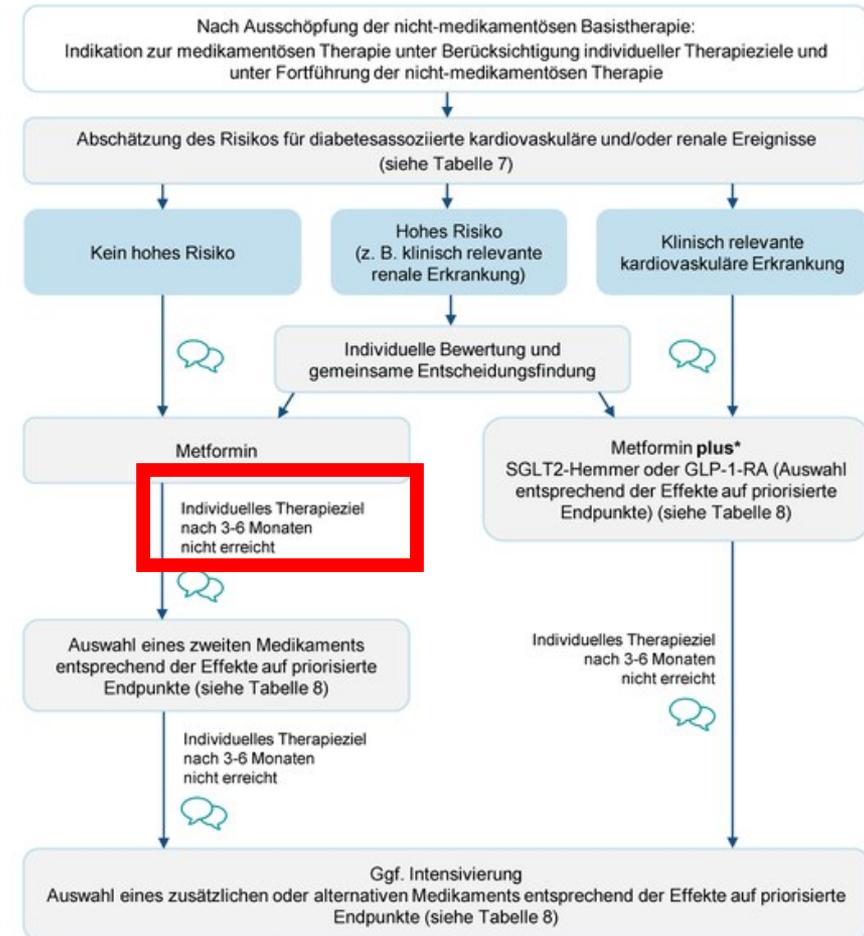
Die Reihenfolge der Aufzählung stellt keine Gewichtung dar.

Hinweise auf weitere Komorbiditäten, die Einfluss auf die Behandlung haben können, werden im noch zu erstellenden Kapitel "Folge- und Begleiterkrankungen" behandelt.



### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

\*Bei einem HbA1c von  $\leq 7\%$  liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient\*innen mit schwerer Stoffwechselfdekompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.



### 3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL

## Tabelle 8 NVL Dm Typ 2

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardio-vaskuläre Endpunkte	Mikro-vaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>	Renale Endpunkte	Hypo-glykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/ Ausgewählte Sicherheitshinweise
------------	-------------------	----------------------------	--	------------------	----------------	----------------	--

## Nationale VersorgungsLeitlinie

Typ-2-Diabetes

Leitlinienreport

2. Auflage, Version 1  
AWMF-Register-Nr. nvl-001

➔ Neben **HbA1c** spielen **kardiovaskuläre und renale Endpunkte** eine entscheidende Rolle!



1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?
2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere
3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL
- 4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung**
5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“
6. Patientenbeispiel



## 4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung

### Aktuelle Zulassungen:

	Dapagliflozin	Empagliflozin
Indikation	<ul style="list-style-type: none"><li>•Diabetes mellitus Typ 2 ( ab 18 J.)</li><li>•Herzinsuffizienz mit red. LVEF &lt; 40%</li><li>•Chronische Nierenerkrankung <b>neu ab August 2021</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes mellitus Typ 2 ( ab 18 J.)</li><li>•Herzinsuffizienz mit red. LVEF &lt; 40%</li><li>•Herzinsuffizienz mit erh. LVEF (HEFpEF) <b>neu ab 2022</b></li></ul>
Zulassungsgrenze eGFR	<ul style="list-style-type: none"><li>•D.m.: 60-45ml/min</li><li>•Bei eGFR &lt; 45ml/min zus. Antidiabetika</li><li>•Herzinsuffizienz: &lt; 30ml/min nicht beginnen</li><li>•CKD: bis 25ml/min</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•D.m.: 60-45ml/min</li><li>•Herzinsuffizienz: &lt; 20ml/min nicht beginnen</li></ul>



## 4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung

### Aktuelle Zulassungen:

	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Handelsname	Forxiga®	Jardiance®	Steglatro®
„nur DMT2“	✓	✓	✓
CKD (ohne DM)	✓	—	—
HFrEF (ohne DM)	✓	✓	—
HFpEF (ohne DM)	—	✓	—
Praxisbesonderheit*	—	✓	—
Preis	↑↑	↔*	↓

\*DMT2 mit manifester CV-Vorerkrankung: bestätigte instabile AP und KHK, klin. rel. pAVK, KHK mit  $\geq 50\%$  Stenose oder Mehr-GE, bestät. MI, ischämischer oder hämorrhagischer Apoplex; dann budget-neutral



1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?
2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere
3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL
4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung
- 5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“**
6. Patientenbeispiel



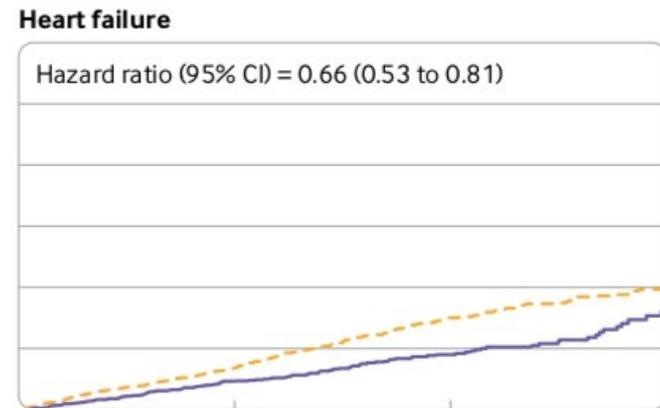
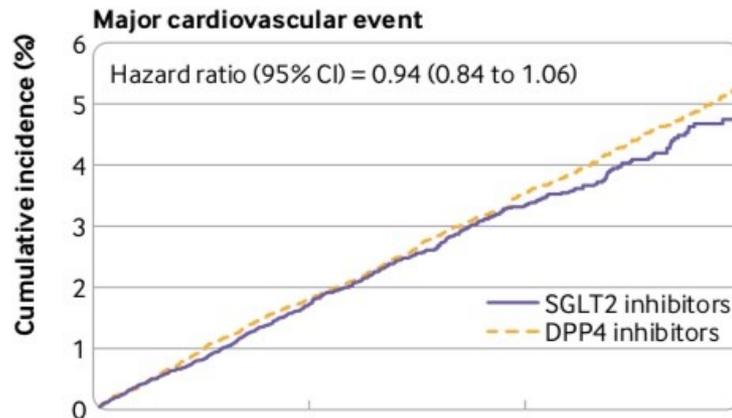
## 5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“

### „Real-Life“-Daten:

1.

#### Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study

Björn Pasternak,<sup>1,2</sup> Peter Ueda,<sup>1</sup> Björn Eliasson,<sup>3</sup> Ann-Marie Svensson,<sup>3,4</sup> Stefan Franzén,<sup>4,5</sup> Soffia Gudbjörnsdottir,<sup>3,4</sup> Kristian Hveem,<sup>6,7</sup> Christian Jonasson,<sup>6,7</sup> Viktor Wintzell,<sup>1</sup> Mads Melbye,<sup>2,8,9</sup> Henrik Svanström<sup>1,2</sup>



#### No at risk

SGLT2 inhibitors

20 983      11 407      5350      1206      20 983      11 524      5449      1226

DPP4 inhibitors

20 983      14 625      8660      3553      20 983      14 738      8773      3638



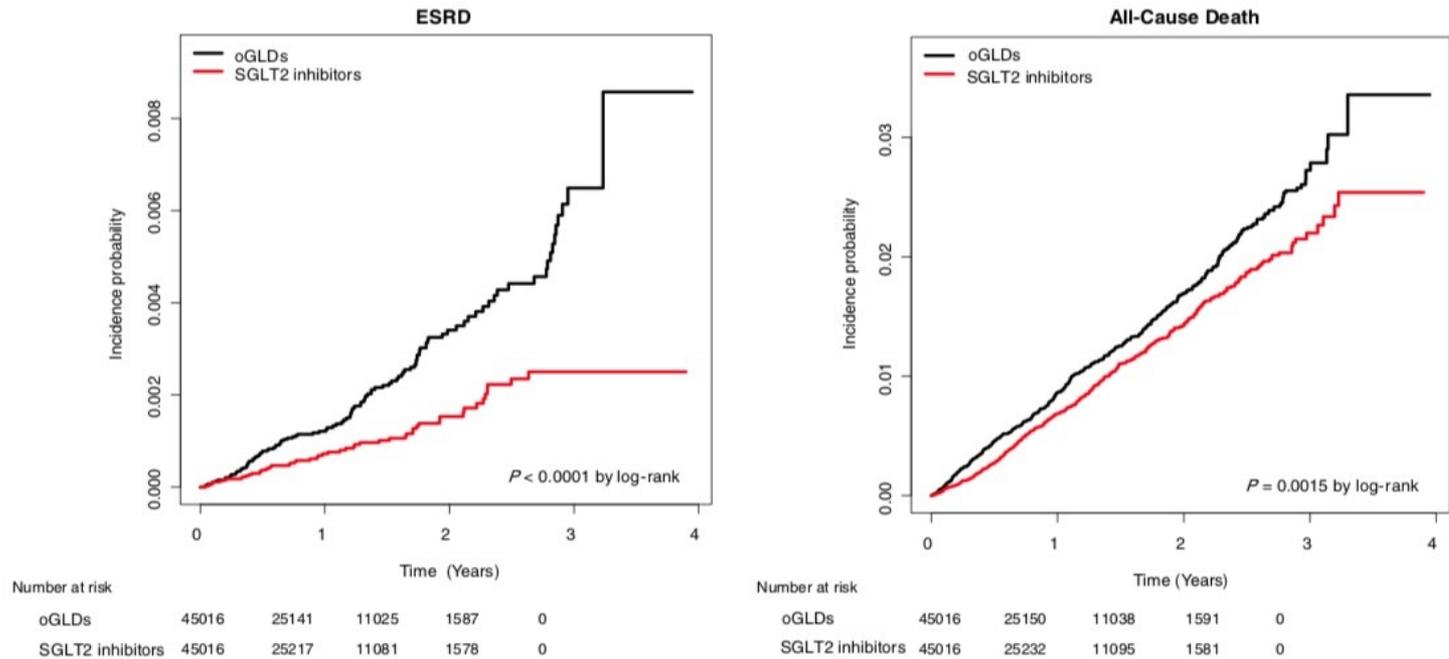
## 5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“

### „Real-Life“-Daten:

2.

### Renal outcomes and all-cause death associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL 3 Korea)

Eun Sil Koh MD<sup>1</sup> | Kyungdo Han PhD<sup>2</sup> | You-Seon Nam MD<sup>3</sup> |  
Eric T. Wittbrodt PharmD<sup>4</sup> | Peter Fenici MD<sup>5</sup> | Mikhail N. Kosiborod MD<sup>6</sup> |  
Hiddo J. L. Heerspink PhD<sup>7</sup> | Soon-Jib Yoo MD<sup>8</sup> | Hyuk-Sang Kwon MD<sup>9</sup>



**FIGURE 2** Kaplan-Meier estimates of the incidence of end-stage renal disease (ESRD; left) and all-cause death (right) in patients using sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors; red) versus other glucose lowering drugs (oGLDs; black)



## 5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“

### „Real-Life“-Daten:

3.

#### 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

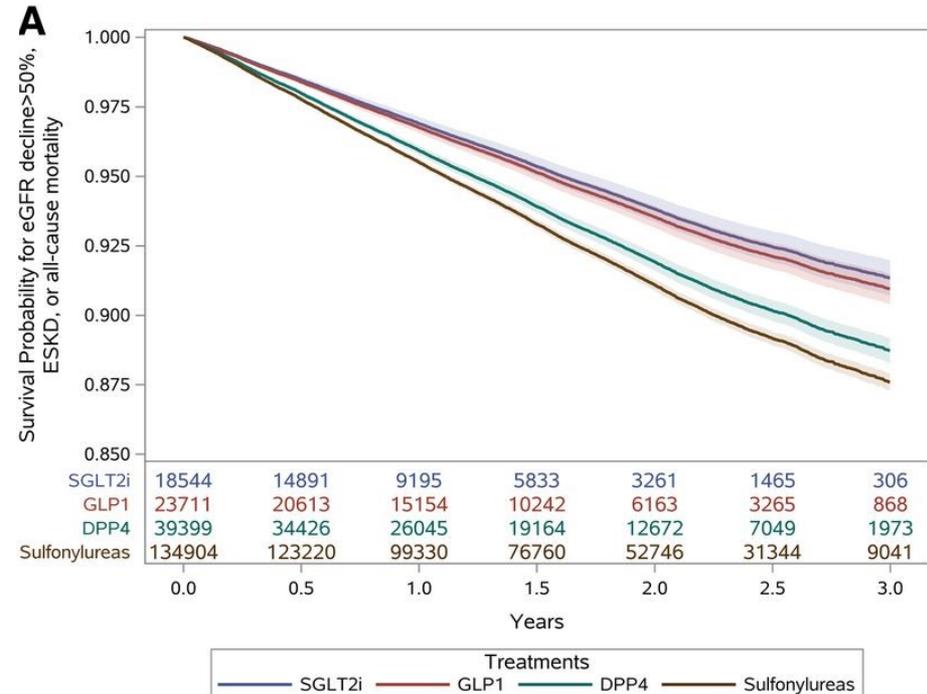
Yan Xie<sup>1,2,3</sup>, Benjamin Bowe<sup>1,2,3</sup>, Andrew K. Gibson<sup>1,3</sup>, Janet B. McGill<sup>4</sup>, Geetha Maddukuri<sup>5</sup>, Yan Yan<sup>1,6</sup> and Ziyad Al-Aly<sup>1,3,4,5,7</sup>†

[+](#) Author Affiliations

Corresponding author: Ziyad Al-Aly, [zalaly@gmail.com](mailto:zalaly@gmail.com)

Diabetes Care 2020 Nov; 43(11): 2859-2869.

<https://doi.org/10.2337/dc20-1890>





1. Was sind SGLT-2-Inhibitoren?
2. SGLT-2-Inhibitoren und Niere
3. SGLT-2-Inhibitoren und die NVL
4. SGLT-2-Inhibitoren: Zulassung
5. SGLT-2-Inhibitoren: „real world“
- 6. Patientenbeispiel**



# Kasuistik 1: Lukas K., männlich, 28 Jahre

## Anamnese

- **Serum-Kreatinin 1.4mg/dl!**
- Keine relevanten Vorerkrankungen
- Familienanamnese unauffällig



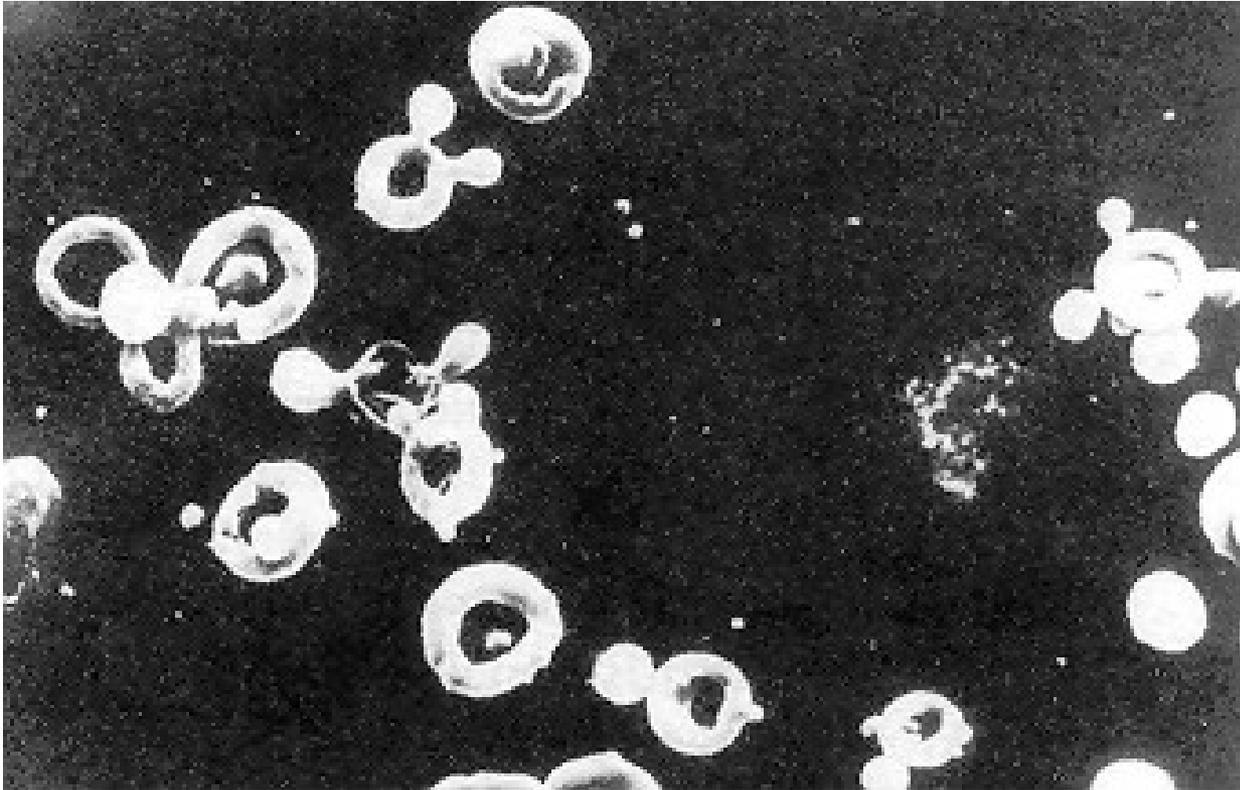
### Kasuistik 1: Lukas K., männlich, 28 Jahre

#### Befunde

- KU: keine Ödeme, Haut o.k., leptosomer Typ
- RR 117/78 mmHg
- Sono Nieren unauffällig
- Autoimmunologie unauffällig
- Urin: Proteinurie 1.4g/d



Kasuistik 1: Lukas K., männlich, 28 Jahre



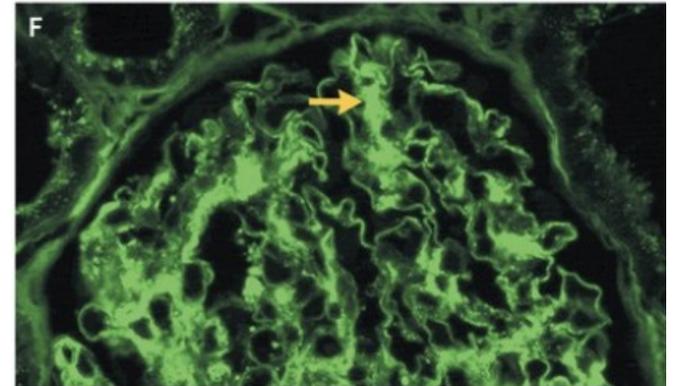
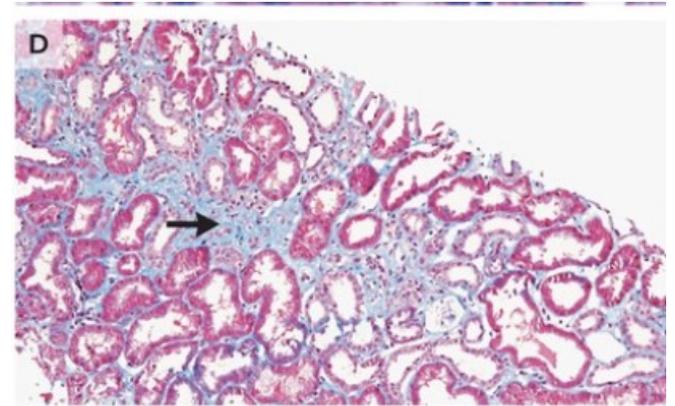
**➔ Nephritisches Urinsediment! Indikation zur Nieren-PE!**



## Kasuistik 1: Lukas K., männlich, 28 Jahre

Diagnose:

**Ig A -Nephropathie  
= häufigste primäre GN**



NEJM



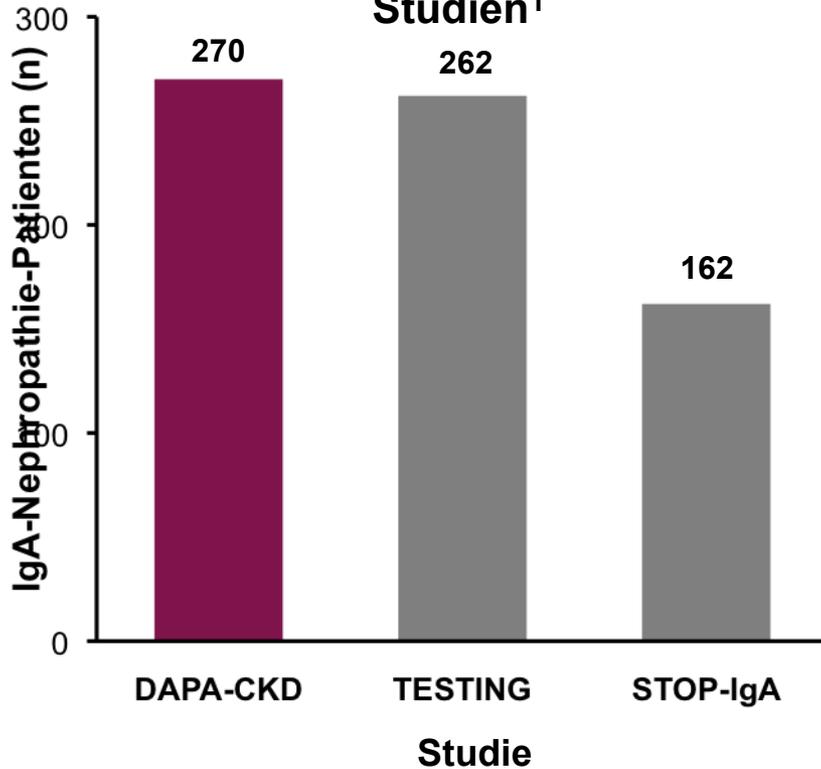
RAAS-Blockade + supportive Therapie



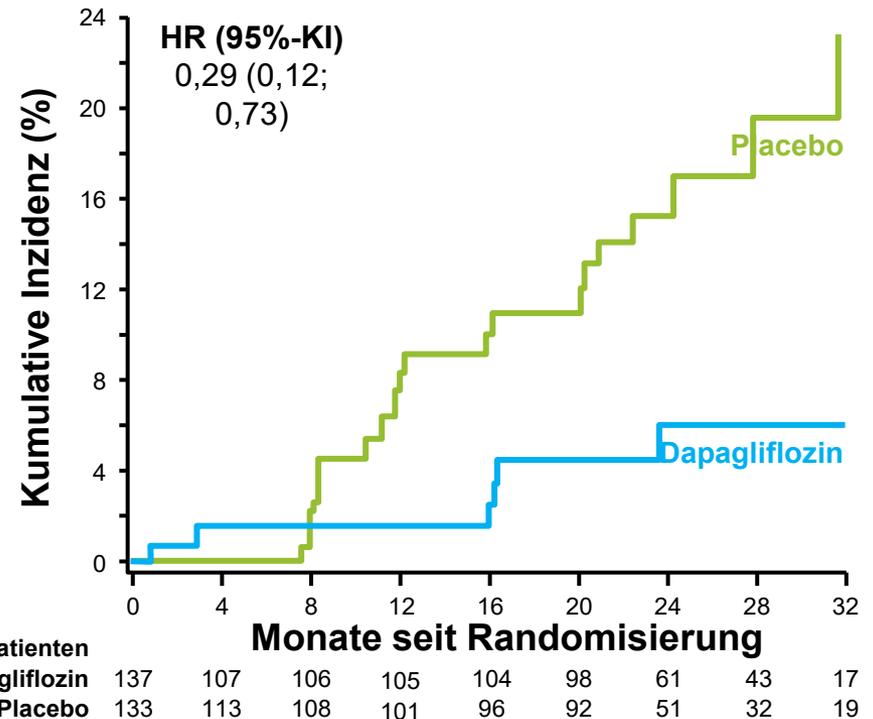
## 6. Patientenbeispiel

# DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie

### Anzahl der Teilnehmer mit IgA-Nephropathie in klinischen Studien<sup>1</sup>



### Primärer Endpunkt\* bei Patienten mit IgA-Nephropathie<sup>2</sup>



\*Zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um  $\geq 50\%$ , Beginn einer ESRD oder Tod durch renale oder CV-Ursachen. CKD, chronische Niereninsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; IgA, Immunglobulin A; KI, Konfidenzintervall.

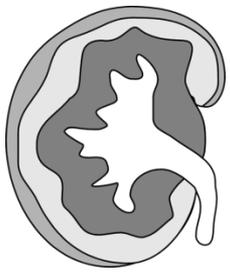


### Kasuistik 1: Lukas K., männlich, 28 Jahre

Stand heute:

- Kreatinin: 1.4-1.5mg/dl
- Proteinurie: 0.5-1.0g/d
- RR: 110-115/80-60mmHg
- Therapie: Ramipril + Dapagliflozin

 **Stabile Krankheitssituation!**



# Schwerpunktpraxis für Nephrologie und Diabetologie Bochum

**Vielen Dank!**



Michael Frahnert