

# GLIFLOZINE (SGLT2-Inhibitoren)

## Die neuen Wundermittel der Medizin?

Die Vorläufersubstanz der Gliflozine, Phlorizin, wurde bereits Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckt, aber es dauerte bis in die 1980er Jahre bis man nachweisen konnte, dass der glucosurische Effekt (=Ausscheidung von Glucose im Harn) durch eine Hemmung der Glucose Aufnahme in die Tubulusepithelzellen der Niere bedingt ist. Es konnte schließlich nachgewiesen werden, dass ein spezielles Transportprotein, das Glucose und Natrium aus dem Harn in der Niere wieder in das Blut aufnimmt, dabei gehemmt wird, nämlich das SGLT2, der Natrium (=Natrium)-Glucose Cotransporter 2.

In den 1990er Jahren wurden schließlich dem Phlorizin verwandte Medikamente, die Gliflozine, entwickelt, die auch oral (als Tablette) verabreicht werden konnten und die Anwendung bei Patienten mit Diabetes Mellitus zeigte, dass diese Medikamente bei Diabetes gut wirksam waren (Senkung des Langzeitwertes HbA1c) und ein günstiges Risiko-Nutzenprofil aufwiesen, insbesondere traten keine schweren Hypoglykämien auf. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Harnwegs- und genitale Infekte die sich durch einfache Hygienemaßnahmen gut verhindern ließen. Es wurden schließlich die Substanzen Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin zur Behandlung des Typ II Diabetes Mellitus zugelassen.

### GLIFLOZINE, DIABETES UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Ab dem Jahr 2008 verlangte die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) für anti-diabetische Medikamente auch Untersuchungen um die kardiovaskuläre Sicherheit nachzuweisen. Diese Studien wurden auch für die Gliflozine durchgeführt und zeigten überraschende Ergebnisse. Als Erstes wurde die sogenannte EMPA-REG Outcome Studie publiziert,

bei der in über 7.000 Patienten mit Diabetes und bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden konnte, dass die untersuchte Substanz, Empagliflozin, nicht nur sicher ist, sondern sogar positive kardiovaskuläre Effekte aufweist. So wurde der primäre Endpunkt, das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod durch Herz-Kreislaufkrankung) signifikant reduziert, aber auch sekundäre Endpunkte wie die Gesamtmortalität und, besonders eindrucksvoll, die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Herzinsuffizienz vermindert. Auch für Canagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin konnten ähnliche Ergebnisse publiziert werden, wobei hier tw. auch Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren oder Nierenerkrankung, also noch ohne manifester Herz/Kreislaufkrankung, eingeschlossen wurden. Sotagliflozin hemmt sowohl SGLT2 in der Niere als auch SGLT1 im Darm (dieses Protein ist für die Glucose-Aufnahme im Darm verantwortlich) und konnte in der SCORED Studie bei kardiovaskulären Risikopatienten mit Diabetes und gering eingeschränkter Nierenfunktion den Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz reduzieren. Bemerkenswert in diesen Studien war, dass der Wirkungseintritt sehr rasch innerhalb weniger Wochen eingetreten ist. Fasst man diese Studien zusammen, kommt es bei über 57.000 untersuchten Patienten zu einer Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 11%, der kardiovaskulären Mortalität um 14% und der Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten stationären Aufenthalte durch Dekompensation um 32%. Besonders eindrucksvoll war auch hier die Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhausaufenthalte, was für eine besonders gute Wirksamkeit der Gliflozine bei diesem Krankheitsbild spricht.

### GLIFLOZINE UND HERZINSUFFIZIENZ

Es wurden deshalb Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (EF<40%; heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) unabhängig vom Diabetes Status mit Gliflozine behandelt und es konnte in der DAPA-HF Studie (Dapagliflozin) und der EMPEROR-Reduced Study (Empagliflozin) gezeigt werden, dass diese Substanzen, unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes, die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes wegen dekompensierter Herzinsuffizienz signifikant um ca. 25% reduzieren konnten. Da viele Patienten mit Herzinsuffizienz eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion aufweisen (EF>50%, heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) und es für diese Patienten außer eine diuretische Therapie bei Dekompensation bisher keine wirksame Therapie gibt, wurden die Gliflozine auch in diesem Krankheitsbild untersucht. In der EMPEROR-Preserved Studie konnte schließlich gezeigt werden, dass Empagliflozin auch bei diesem Krank-



Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion wurden unabhängig vom Diabetes Status mit Gliflozine behandelt.

heitsbild, unabhängig vom Diabetes Status, effektiv die kardiovaskuläre Mortalität und die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes wegen Herzinsuffizienz reduzieren konnte. Die Studie mit Dapagliflozin bei HFpEF war laut Pressemitteilung offensichtlich ebenfalls positiv und wird in Kürze als Publikation erwartet. Da die Effekte der Gliflozine offensichtlich auch bei Nicht-Diabetiker gegeben sind, stellt sich die Frage, wie diese Substanzen dabei wirken. Der genaue Mechanismus scheint noch nicht vollständig geklärt, es spielt wohl die Verbesserung der Mitochondrienfunktion im Herzen, die Hemmung von speziellen Ionenkanälen der Herzmuskelzelle und die Reduktion von entzündlichen Reizen und epikardialen Fettgewebe eine Rolle. Auch eine Zunahme der roten Blutkörperchen scheint ein positiver Effekt dieser Medikamente zu sein.

### GLIFLOZINE UND NIERENINSUFFIZIENZ

Einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion wurde in den meisten Studien mit Gliflozine beobachtet. Eine Metaanalyse zeigte in den Gliflozin Diabetes Studien eine Reduktion der Notwendigkeit zu Nierenersatztherapie oder Transplantation und eine Reduktion der renal bedingten Todesfälle. In der CREDENCE und der DAPA-CKD Studie wurde der primäre Endpunkt Nierenfunktion untersucht und es zeigte sich, dass dieser Endpunkt (eine 50%-ige Reduktion der Nierenfunktion oder die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Auftreten renaler oder kardiovaskulärer Todesfälle) signifikant durch diese Gliflozine verbessert wurde. Auch für Empagliflozin wurde eine entsprechende Studie aufgrund positiver Ergebnisse vorzeitig gestoppt. Als Wirkmechanismus scheint eine Abnahme der glomerulären Hyperfiltration eine wichtige Rolle zu spielen.

### ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt erweisen sich die Gliflozine, Medikamente die initial zur Therapie des Diabetes Mellitus entwickelt wurden und in diesen Studien einige überraschende zusätzliche Wirkungen zeigten, für eine Reihe von Nieren- und Herzerkrankungen, inklusive Krankheitsbilder wie die HFpEF für die es bisher keine gesicherte Behandlungsmöglichkeit gegeben hat, als eine sichere und gut wirksame Therapiemöglichkeit (als Übersichtsartikel siehe Referenz 1). Diese Medikamente werden bereits in vielen Leitlinien als Therapie der 1. Wahl empfohlen und können meines Erachtens mit gutem Recht als die neuen Wundermittel der Medizin bezeichnet werden.

Sollten Sie Fragen oder Anregungen haben, stehen mein Team und ich jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Primar Ao. Univ. Prof.  
Dr. Rudolf Kirchmair  
Departmentleiter Kardiologie

  
REHA ZENTRUM MÜNSTER  
Klinikum für Rehabilitation in Tirol

Referenzen  
(1) Braunwald E., N Engl J Med  
2022;386:2024-34.

