



Empagliflozin und Progression von Nierenkrankheiten

Glukosurie scheint nicht per se schädlich für die Nieren zu sein

Nachdem in der zwischenzeitlich viel diskutierten, von Böhringer Ingelheim und Eli Lilly finanzierten EMPA-REG OUTCOME Studie unter Therapie mit dem Hemmer des Natrium-Glukose Kotransporters 2 Empagliflozin bei Diabetikern mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Risiko-Reduktion für den kombinierten primären Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall gegenüber Placebo gefunden wurde, werden die Daten jetzt in allen Richtungen nach weiteren möglicherweise bedeutenden Korrelationen durchforscht.

So in der aktuellen Analyse einer Komponente eines im Voraus definierten sekundären Endpunkts (Kombination von mikrovaskulären Folgen) – des Langzeiteinflusses von Empagliflozin auf die Nieren. Von den 4124 Probanden in der Verum-Gruppe erlitten 525 (12.7%) neue eine Nephropathie oder eine Verschlechterung einer vorbestehenden Nephropathie gegenüber 388 (18.8%) von den 2061 Probanden der Placebo-Gruppe, entsprechend einer HR von 0.61 (95% Vertrauensbereich 0.53–0.7; $p < 0.001$). Eine Verdoppelung des Serum-Kreatinins wurde bei 70 (1.5%) in der Verum- und bei 60 (2.6%) in der Placebo-Gruppe beobachtet (Risikoreduktion RR 0.44). Bemerkenswert ist dabei die Beobachtung, dass die eGFR unter Verum initial in geringem Ausmass, aber stärker als unter Placebo abfällt, dann aber über die Zeit weitgehend stabil bleibt und nach Absetzen tendenziell ansteigt, jedoch unter Placebo praktisch linear über die Zeit abfällt. Ein Nieren-Ersatzverfahren wurde bei 13

(0.3%) vs. 14 (0.6%) notwendig (RR 0.55). Bezüglich Albuminurie fand sich kein Unterschied, insbesondere auch keine Verhinderung von neu auftretender Albuminurie unter Verum. Die Nebenwirkungen (in erster Linie genitale Infekte) bei Patienten mit vorbestehend reduzierter Nierenfunktion unterschieden sich nicht gegenüber der gesamten Studienpopulation.

Die Autoren schliessen, dass bei Diabetikern mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Medikation mit Empagliflozin mit einer reduzierten Rate an klinisch relevanten renalen Ereignissen assoziiert sei und mit einer langsameren Progression von Nierenkrankheiten. Als mögliche Mechanismen werden u. a. eine verminderte Reabsorption von Natrium im proximalen Tubulus diskutiert sowie Veränderungen im glomerulären Druck, des Blutvolumens und der Nierenperfusion. Bei rund 80% aller Probanden bestand eine Begleitmedikation mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor Blockern unabhängig von Therapiegruppen. Leider bestehen keine direkten Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen SGLT-2 Inhibitoren, so dass keine Aussage darüber gemacht werden kann, ob der beobachtete Effekt auf die Nierenfunktion ein Medikamenten-Gruppeneffekt sei. Damit im Zusammenhang ist immerhin erwähnenswert, dass die FDA im Juni 2016 eine Warnung für die Möglichkeit von gehäuften Fällen von akutem Nierenversagen innert einem Monat nach Einleiten einer Therapie anderen SGLT-2-Inhibitoren ausgesprochen hat.

▼ HKS

Quelle: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Wanner Chr. et al.: NEJM, DOI: 10.1056/NEJMoa1515920

Bei Nicht-Diabetikern mit Insulinresistenz

Glitazon in Schlaganfall-Sekundärprophylaxe wirksam

Mit dem Insulinsensitizer Pioglitazon kann eine erfolgreiche Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA betrieben werden.

Nach einem Schlaganfall oder einer TIA besteht für den Patienten ein erhöhtes Risiko für neuerliche kardiovaskuläre Ereignisse. Als einer der Risikofaktoren hierfür wurde die Insulin-Resistenz identifiziert. Somit könnte die Behandlung der Insulinresistenz in Ergänzung zur Standardtherapie die Sekundärprävention des Schlaganfalles bereichern. Alle Diabetiker sowie 50% aller Nicht-Diabetiker mit Schlaganfall weisen eine Insulinresistenz auf.

Die Insulinresistenz lässt sich durch Gewichtsreduktion, mehr Bewegung, gesunde Ernährung sowie Glitazone steigern. In der Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS)-Studie wurde

nun in grossem Stil die Hypothese untersucht, ob Pioglitazon in dieser Indikation nützlich ist. 3876 Patienten mit Insulinresistenz, aber ohne Diabetes, nahmen an dem Doppelblindversuch teil, sie erhielten 45 mg/d Pioglitazon oder Placebo.

Nach im Median 4,8 Jahren hatten 175 von 1939 Patienten (9,0%) unter Pioglitazon sowie 228 von 1937 Patienten (11,8%) unter Placebo einen weiteren Schlaganfall oder Herzinfarkt erlitten. Dies entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion um 24% ($p = 0,007$). Pioglitazon schützte auch vor Diabetes (73 vs. 149 Fälle), verursachte aber häufiger Gewichtszunahme von über 4,5 kg (52% vs. 34%), Ödeme (36% vs. 25%) und Knochenbrüche, die eine Operation nach sich zogen (5,1% vs. 3,2%).

▼ WFR

Quelle: W.N. Kernan, et al.; Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016; 374: 1321-31