Journal für
# Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

**SGLT2-Inhibitoren-Update: Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel // SGLT2i-Update: The cardio-renal-metabolic interaction**

Frühwald L, Rega-Kaun G
Fasching P

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2022; 29 (5-6), 146-152*

Homepage:
**www.kup.at/kardiologie**
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
**Offizielles Partnerjournal der ÖKG**

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
**Member of the ESC-Editor's Club**

**Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds**

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
**In Kooperation mit der ACVC**

**Indexed in ESCI part of Web of Science**
**Indexed in EMBASE**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Medtronic
Engineering the extraordinary

# Expert 2 Expert 2026

15.01. – 17.01.2026, Linz

## Gemeinsam für eine bessere Patientenversorgung.

OmniaSecure | Micra 2 | Aurora | Affera | LINQ II | TYRX

Vorabanmeldung aufgrund limitierter Plätze notwendig.
Bei Interesse bitte bei Ihrem Medtronic Außendienstmitarbeiter anfragen.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

# SGLT2-Inhibitoren-Update: Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel

L. Frühwald, G. Rega-Kaun, P. Fasching

**Kurzfassung:** Das Interesse an „Sodium-glucose Cotransporter-2"-Inhibitoren (SGLT2i) steigt zurecht mit jeder neu publizierten kardiovaskulären Endpunktstudie. Mit den ersten großen Diabetes-Outcome-Studien war der Grundstein für die kardio-renal-metabolische Achse gelegt. Weitere Studien in Populationen ohne Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) bestätigen, dass SGLT2i kardio- und nephroprotektiv sind. Als ursprüngliches Antidiabetikum kommt es weder zu Hypoglykämien noch zu euglykämen Ketoazidosen bei Patienten ohne T2DM. SGLT2i sind „sick-day-drugs" und sollen perioperativ sowie im Krankheitsfall pausiert werden. In der Therapie des T2DM hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden, nicht mehr alleinig $HbA_{1c}$-orientiert, sondern eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und eine Nephroprotektion sind anzustreben. Die Koexistenz von T2DM, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung bedarf unserer Aufmerksamkeit, um eine frühzeitige Diagnostik und Therapie zu gewährleisten.

**Schlüsselwörter:** SGLT2i, kardiovaskuläre Outcome-Studien, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung, kardioprotektiv, nephroprotektiv, euglykäme Ketoazidose, sick-day-drug, Paradigmenwechsel, Prädiabetes

**Abstract: SGLT2i-Update: The cardio-renal-metabolic interaction.** Interest in „sodium-glucose cotransporter-2" inhibitors (SGLT2i) rightly increases with each newly published cardiovascular outcome study. The first large diabetes outcome studies laid the foundation for the cardio-renal-metabolic axis. Further studies in populations without type 2 diabetes mellitus (T2DM) confirm that SGLT2i are cardio- and nephroprotective. As an initial antidiabetic agent, it does not cause hypoglycaemia or euglycaemic ketoacidosis in patients without T2DM. SGLT2i are sick-day-drugs and should be paused perioperatively and during illness. A paradigm shift has taken place in the therapy of T2DM, no longer solely $HbA_{1c}$ oriented, but a reduction of cardiovascular mortality and nephroprotection are to be aimed for. The coexistence of T2DM, heart failure and chronic kidney disease requires our attention to ensure early diagnosis and therapy. **J Kardiol 2022; 29 (5-6): 146–52.**

**Key words:** SGLT2i, cardiovascular outcome studies, diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease, cardioprotective, nephroprotective, euglycaemic ketoacidosis, sick-day-drug, prediabetes

**Abkürzungen:**

| | |
|---|---|
| ACEi | Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor |
| ARB | Angiotensin-Rezeptor-Blocker |
| ARNI | Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren |
| CKD | Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung |
| CV | cardiovascular, kardiovaskulär |
| CVOT | Cardiovascular Outcome Trial, kardiovaskuläre Ergebnisstudie |
| HF | Heart Failure, Herzinsuffizienz |
| HFpEF | Heart Failure with preserved Ejection Fraction, LVEF > 40 % |
| HFrEF | Heart Failure with reduced Ejection Fraction, LVEF ≤ 40 % |
| HHF | Hospitalization for Heart Failure, Hospitalisierung für Herzinsuffizienz |
| KDIGO | The Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| LV | linksventrikulär |
| LVEF | linksventrikuläre Auswurffraktion |
| MACE | major adverse cardiovascular event, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis |
| 3P-MACE | 3-point-MACE: zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall |
| SGLT2i | „Sodium-glucose Cotransporter-2"-Inhibitoren |
| T2DM | Typ-2-Diabetes mellitus |
| UACR | Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio |

**Abkürzungen der Studiennamen:**

| | |
|---|---|
| CANVAS | Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes |
| CREDENCE | Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy |
| CVD-REAL | Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors |
| DAPA-CKD | Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease |
| DAPA-HF | Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction |
| DECLARE-TIMI-58 | Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes |
| DELIVER | Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure |
| EMPA-KIDNEY | The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin |
| EMPA-REG | Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes |
| EMPEROR-PRESERVED | Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction |
| EMPEROR-REDUCED | Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure |
| EMPRISE | Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety |
| SOLOIST-WHF | Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure |
| VERTIS-CV | Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes |

Eingelangt und angenommen am 30.03.2022

Aus der 5. Medizinischen Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie mit Ambulanz, Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Ottakring

**Korrespondenzadresse:** Dr. Lisa Frühwald, 5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie mit Ambulanz, Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: lisa.fruehwald@gesundheitsverbund.at

## Hintergrund

Die „Sodium-glucose Cotransporter-2"-Inhibitoren (SGLT2i) wurden ursprünglich als Antidiabetika entwickelt. Seit den Publikationen mit primär kardialen und nephrologischen Endpunkten sind SGLT2i jedoch kein alleiniges Medikament der Diabetologie mehr [1–5].

Den Beginn der Ära der SGLT2i machte die unerwartete signifikante Reduktion des primären Endpunktes (3P-MACE) in der **EMPA-REG-Outcome-Studie** mit Empagliflozin versus Placebo (2015). Daneben konnten auch die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre (CV) Mortalität, die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz (HHF) sowie der kombinierte renale Endpunkt (Verdopplung des Serumkreatinins, Auftreten von Dialysepflichtigkeit, renaler Tod und Entwicklung einer Albuminurie) versus Placebo signifikant reduziert werden. Hervorzuheben sind die ausgeprägten und frühen Effekte auf den CV-Tod und die HHF (relative Risikoreduktion um 38 % und 35 %). Denn schon nach 17 Tagen war bezogen auf die Senkung der HHF eine statistische Signifikanz versus Placebo nachweisbar. Unabhängig von der Höhe des $HbA_{1c}$, des Blutdrucks oder des LDL-Cholesterins war für alle Subgruppen eine Reduktion der CV-Mortalität erkennbar [6].

Die kardiovaskuläre und renale Sicherheit der SGLT2i wurde in weiterer Folge im Rahmen von vier kardiovaskulären Outcome-Trials (CVOTs) an insgesamt 42.576 Patienten untersucht. All diese Studien konnten bei der Familie der SGLT2i eine Nicht-Unterlegenheit im primären Endpunkt gegenüber Placebo, also kardiovaskuläre Sicherheit, nachweisen [6–9].

Diese vier Studien lassen sich insofern unzureichend vergleichen, da die Studienpopulationen unterschiedlich krank und die Endpunkte anders definiert waren.

Fakt ist, dass alle derzeit zugelassenen SGLT2i in den CVOTs eine Reduktion der Hospitalisierungsraten aufgrund von Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) erreichten [6–9]. Deshalb findet man aktuell in den Guidelines der führenden Fachgesellschaften die Empfehlung der SGLT2i-Therapie, $HbA_{1c}$-unabhängig, für Menschen mit T2DM und Herzinsuffizienz [10–14]. Diese Überschneidung im Patientenkollektiv war ein wesentlicher Grund für die Entscheidung eines gemeinsamen Positionspapiers der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) und der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) [13] (Tab. 1).

In weiterer Folge kam es aufgrund der positiven Ergebnisse in den CV-Zulassungsstudien zu neuen Endpunktstudien mit SGLT2i bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) und mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) (Abb. 1).

## Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit T2DM [15]. Das höchste Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung ist mit einem schnellen Abfall der eGFR verbunden – dies kommt am häufigsten bei HF-Erkrankten vor [16].

Umgekehrt steigert eine gestörte Nierenfunktion das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit T2DM [17]. In 42 % der Fälle leiden Patienten mit HF auch an einer CKD. Im Vergleich dazu leiden lediglich 11 % in der Normalpopulation an einer CKD [18, 19].

Die Prävalenz von HF steigt unter anderem aufgrund des steigenden Alters und der CV-Risikofaktoren der Bevölkerung kontinuierlich an. HHF ist die führende Ursache für Krankenhauseinweisungen von Patienten über 65 Jahren und ist verbunden mit hoher Morbidität und Mortalität [20] (Abb. 2).

## Die kardio-metabolische Achse: SGLT2i und Herzinsuffizienz

Der Mechanismus der kardioprotektiven Wirkung der SGLT2i-Gruppe wird vielfach diskutiert und ist letztlich nicht gänzlich geklärt. Im Rahmen experimenteller Studien wurden

**Tabelle 1:** Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit T2DM. Erstellt nach [10].

| | Wirkstoff | Prim. Endpunkt | MACE | Gesamt-Mortalität | CV-Mortalität | MCI | Insult | HHF | Renale Endpunkte |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **EMPA-REG** | Empagliflozin | ↓(3P-MACE) | ↓ | ↓ | ↓ | = | = | ↓ | ↓ |
| **CANVAS** | Canagliflozin | ↓(3P-MACE) | ↓ | = | = | = | = | ↓ | ↓ |
| **DECLARE-TIMI 58** | Dapagliflozin | ↓(CV Tod + HHF) | = | = | = | = | = | ↓ | ↓ |
| **VERTIS-CV** | Ertugliflozin | = (3P-MACE) | = | = | = | = | = | ↓ | = |

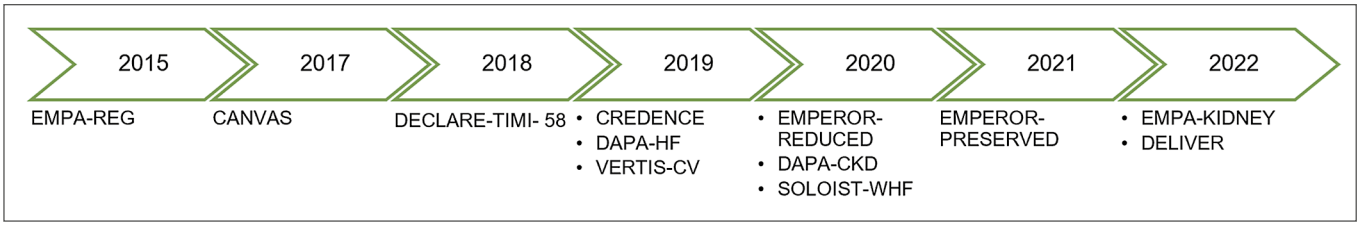


**Abbildung 1:** Abgeschlossene und laufende CVOTs von 2015–2022. Mod. nach [https://www.researchgate.net/figure/Timeline-of-cardiovascular-outcome-trials-with-SGLT2-inhibitors_fig2_346227048] (Zugriff März 2022). Creative Commons Lizenz CC BY-NC 4.0.

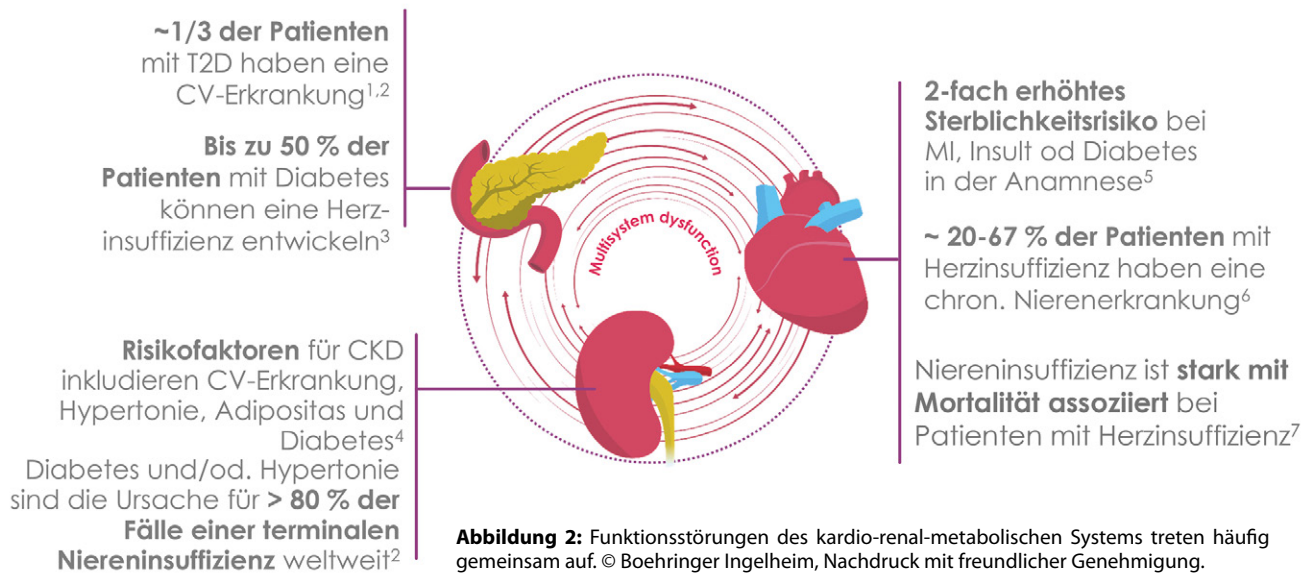


**Abbildung 2:** Funktionsstörungen des kardio-renal-metabolischen Systems treten häufig gemeinsam auf. © Boehringer Ingelheim, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

*1. Einarson TR et al. Cardiovasc Diabetol 2018;17: 83; 2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edn. 2019. https://www.diabetesatlas.org/ (accessed March 2020); 3. Kannel WB et al. Am J Cardiol 1974; 34: 29; 4. Siemens Healthineers. Chronic kidney disease: a global crisis. 2018. www.siemens-healthineers.com/en-uk/news/chronic-kidney-disease.html (accessed March 2020); 5. The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2015; 314: 52; 6. Sarraf M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 2013; 7. Lofman I et al. Open Heart 2016; 3: e000324*

diverse Hypothesen, die versuchen, vorliegende Assoziation zu begründen, aufgestellt. Verma et al. fassen in einem Review 2018 diese Effekte zusammen und führen sie primär auf eine Verbesserung der ventrikulären Belastungsbedingungen zurück: sowohl durch eine Reduktion der Vorlast (Natriurese, osmotische Diurese) als auch der Nachlast (Senkung des Blutdrucks und Verbesserung der Gefäßfunktion). Weiters werden der kardiale Stoffwechsel und die Bioenergetik verbessert. Eine Hemmung des myokardialen $Na^+/H^+$-Austauschers, eine Reduktion von kardialer Fibrose und Nekrose sowie Veränderung der Zytokinproduktion, der Adipokine und epikardialen Fettgewebsmasse wird vermutet [21–24].

Eine randomisierte Studie von Santos-Gallego et al. **(EMPATROPISM)** präsentierte 2021 bei Patienten mit HFrEF ohne T2DM mithilfe von kardialer MRT und PET eine signifikante Verbesserung der systolischen LVEF und funktionellen Kapazität sowie einen Rückgang der LV-Hypertrophie, des LV-Volumens und von LV-Remodelling unter der Therapie mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo [25].

Aufgrund der Zulassungsstudien der Antidiabetika steigen das Interesse und die Aufmerksamkeit zur Koexistenz von T2DM und HF. Die häufige Vergesellschaftung von T2DM und HF hat einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist somit wesentlich für die Behandlung. Patienten mit HFrEF (LVEF ≤ 40 %) oder HFpEF (LVEF > 40 %) und mit T2DM haben eine höhere Morbidität, CV- und Gesamtmortalität als Patienten mit HF ohne Glukosestoffwechselstörung [26]. In klinischen Studien zur chronischen HF lag die Prävalenz eines T2DM bei ca. 30 %. Den höchsten Prozentsatz fand man in Auswertungen von akut dekompensierten Patienten mit HF (ca. 40 %) [27]. Eine Registerdatenauswertung in den USA zeigte, dass in einem Kollektiv von 350.000 Hospitalisierungen aufgrund von HF über 40 % der Patienten auch an T2DM litten [28]. In einer Studie von Clodi et al. (n = 94) hatten nahezu 95 % der HF-Patienten zum Zeitpunkt der Rekrutierung entweder einen T2DM, eine gestörte Glukosetoleranz oder eine Insulinresistenz [29]. In der Subgruppenanalyse der amerikanischen Registerauswertung hatten 41,8 % der Patienten mit T2DM eine HFrEF und 45,5 % eine HFpEF [30].

Es scheint jedoch einen Unterschied in der Wirkung der SLGT2i bei HFrEF und HFpEF zu geben. In Analysen der Zulassungsstudien von **DECLARE-TIMI-58** und **CANVAS** konnte bei Patienten mit HFrEF der größte Nutzen, bezogen auf den 3P-MACE oder CV-Tod, im Vergleich zu Patienten ohne HFrEF festgestellt werden [31, 32]. Bezüglich der Empfehlung zur SGLT2i-Therapie bei Patienten mit T2DM und HF wird zwischen HFrEF und HFpEF nicht unterschieden [11, 12].

Die **DAPA-HF-Studie** evaluierte den Effekt von Dapagliflozin verglichen mit Placebo bei Patienten mit NYHA II–IV und einer LVEF ≤ 40 % (HFrEF) mit und ohne T2DM. Der primäre Endpunkt mit Reduktion des CV-Todes, Verschlechterung der Herzinsuffizienz (ungeplante stationäre Aufnahme oder häusliche Visite mit Notwendigkeit einer i. v.-Therapie), CV- und Gesamtmortalität konnte signifikant erreicht werden. Unabhängig von der bestehenden Herzinsuffizienz-Therapie gab es einen signifikant günstigen Effekt der SGLT2i-Therapie. In der Subgruppenanalyse konnte zwischen Patienten mit und ohne T2DM kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Benefit der SGLT2i-Therapie beobachtet werden. Die pathophysiologische Ursache für die Verbesserung der Prognose wird nicht allein in der Blutdruckregulation oder der Gewichtsreduktion vermutet. Im Vergleich zu den Kontrollen haben Patienten mit Dapagliflozin in DAPA-HF lediglich 1 kg abgenommen [1].

Ein ähnliches Design hatte die **EMPEROR-Reduced-Studie,** in der 3730 Patienten mit einer HFrEF mit und ohne T2DM Empagliflozin als „add-on" zur Standardtherapie erhielten. Das relative Risiko für CV-Tod und HHF wurde um 25 % signifi-

kant reduziert. Weiters wurde eine Reduktion der eGFR-Abnahme im Vergleich zu Placebo erreicht. Es kam im Vergleich zu Placebo weder zu Ketoazidosen noch zu einer Häufung von Hypoglykämien unabhängig von der Diagnose T2DM. In Subgruppenanalysen senkte Empagliflozin die HHF bei Patienten unabhängig von einer bestehenden Herzinsuffizienztherapie mit ARNI. Weiters konnte Empagliflozin das Risiko von Patienten mit CKD auf ein ähnliches Niveau reduzieren wie von Patienten ohne CKD unter Placebo [4].

Im Herbst letzten Jahres wurden die Ergebnisse der **EMPEROR-Preserved-Studie** mit Empagliflozin versus Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Linksventrikelfunktion präsentiert. 5988 Patienten mit einer LVEF > 40 % wurden über 26,2 Monate untersucht. Vor allem verursacht durch die Senkung des Risikos für HHF (HR 0,73) wurde auch das relative Risiko des kombinierten Endpunkts CV-Tod und HHF um 21 % gesenkt. Betrachtet man die Zahl der CV-Todesfälle allein, war diese jedoch nicht signifikant unterschiedlich (7,3 % Empagliflozin- vs. 8,2 % in der Placebo-Gruppe) [5].

Empagliflozin wurde im Juni 2021 in Europa für die Therapie der HFrEF bis zu einer eGFR-Untergrenze von 20 ml/min, ohne Diagnose eines T2DM, zugelassen. Anfang März dieses Jahres erteilte die EMA eine Marktzulassung von Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (unabhängig von der Ejektionsfraktion) [33].

Eine Erstattung in der Indikation Herzinsuffizienz ist in Österreich derzeit noch nicht möglich.

Gespannt werden die Ergebnisse der Ende März 2022 beendeten **DELIVER-Studie** erwartet. Seit 2018 wurden Patienten mit HFpEF und NYHA ≥ II mit Dapagliflozin versus Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt setzt sich aus CV-Tod, HHF oder dringlichem HF-Ambulanzbesuch zusammen [34].

In **Real-World-Evidence-Studien** konnten die Effekte der Gruppe der SGLT2i aus den CVOTs bestätigt werden. In der noch laufenden Kohortenstudie **EMPRISE** werden Datenbanken aus den USA in einem weit gesünderen Patientenkollektiv im Vergleich zu den CVOTs analysiert. Der SGLT2i Empagliflozin wird unter Alltagsbedingungen mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP4i) verglichen. In einer ersten Interims-Analyse hatten 25 % der über 16.000 Patienten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung, 75 % hatten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Verglichen mit den untersuchten DPP4i konnte Empagliflozin das Risiko für eine HHF um 50 % reduzieren [35].

Die **CVD-REAL-Studie** aus 2017 kombinierte Daten aus diversen nationalen Registern (USA, Norwegen, Dänemark, Schweden, Deutschland, UK), um den Effekt von SGLT2i gegenüber anderen Antidiabetika in der klinischen Praxis aufzuzeigen. SLGT2i waren bei 309.056 Patienten mit einem niedrigeren Risiko für HHF (HR 0,61), Tod (HR 0,49) oder dem kombinierten Endpunkt aus HHF und Tod (HR 0,54) assoziiert – es zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Risikoreduktion zwischen den Ländern [36].

Somit kann man aus diesen Studien zusammenfassen: Ein Therapiestart mit SGLT2i kann bei an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten, unabhängig von einer T2DM-Diagnose und der LVEF, zusätzlich zu der bestehenden medikamentösen Herzinsuffizienztherapie erfolgen. Es gilt, die Nierenfunktion und den Flüssigkeitshaushalt nach Initiierung zu beobachten und eventuell laufende Diuretika anzupassen. Der positive Effekt von Empagliflozin auf die Therapie der Herzinsuffizienz hat sich in Studienpopulationen bis zu einer eGFR von 20 ml/min gezeigt. Dapagliflozin ist für diese Indikation bis zu einer eGFR von 25 ml/min in Österreich zugelassen.

## Die renal-metabolische Achse: SGLT2i und Nephropathie

Terminale Nierenerkrankung ist ein weiterer Grund für die hohe Mortalität unter Patienten mit T2DM. Seit dem Durchbruch der ACEIs und ARBs vor 20 Jahren gab es nur wenige neue Errungenschaften, um die fortschreitende Nierenerkrankung, die entscheidend für die kardiovaskuläre Prognose von Patienten mit T2DM ist, zu verlangsamen.

In einer US-amerikanischen Studie von 2016 wurde ein sich ändernder Phänotyp der Diabetischen Nephropathie beschrieben. Im Vergleich zu den 1990er-Jahren ist die Albuminurie rückläufig, jedoch nimmt die Nierenfunktion bis 2014 stetig ab (7 % Prävalenz Anstieg für eine eGFR < 60 ml/min) [37].

Dies änderte sich im Jahr 2019 mit dem vorzeitigen Abbruch der **CREDENCE-Studie**, als Canagliflozin den primären renalen Endpunkt verglichen mit Placebo um 30 % reduzieren konnte. Eingeschlossen wurden Patienten mit T2DM und CKD (eGFR 30–90 ml/min und Albuminurie). Weiters wurde eine signifikante Reduktion des 3P-MACE (20 %) und der HHF (39 %) versus Placebo erreicht. Trotz des typischen reversiblen initialen Abfalls der eGFR zu Beginn der Therapie wurde über die Zeit eine deutlich geringere Abnahme der eGFR im Vergleich zu Placebo ohne Hinweis auf vermehrtes akutes Nierenversagen gezeigt [3].

Auch die **DAPA-CKD-Studie** konnte 2020 mit Dapagliflozin den primären renalen Endpunkt verglichen mit Placebo um signifikante 39 % schon vor dem geplanten Studienendpunkt reduzieren. Patienten mit eGFR zwischen 25 und 75 ml/min und einer Albumin-Kreatinin-Ratio zwischen 200 und 5000 wurden randomisiert. Auch hier konnten der CV-Tod und HHF gegenüber Placebo um 29 % gesenkt werden. Diese Effekte waren in den Subgruppenanalysen bei Patienten mit und ohne T2DM analog nachweisbar. Alle diese Patienten erhielten die Therapie mit dem SGLT2i zusätzlich zu ARBs oder ACEi.

Erwähnenswert ist die metabolische Sicherheit, denn bei Patienten ohne T2DM kam es zu keiner diabetischen Ketoazidose und keiner Hypoglykämie unter der Therapie mit SGLT2i [2]. Daraus kann man schließen, dass die Gruppe der SGLT2i auch bei niedrigerer eGFR ohne glukosurischen Effekt nicht nur kardio-, sondern auch nephroprotektiv ist.

Heuer wird das Ergebnis der derzeit laufenden **EMPA-KIDNEY-Studie** erwartet, wobei hier erstmalig auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne erhöhte Urin-

Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) eingeschlossen wurden [38]. Erst kürzlich wurde ein Statement veröffentlicht, dass auch die EMPA-KIDNEY-Studie vorzeitig aufgrund von Wirksamkeitsnachweis beendet werden wird [39].

Ursächlich für die Verlangsamung des Nephronen-Verlustes und die Progression der CKD scheint die Reduktion des intraglomerulären Drucks über Verengung der afferenten Arteriolen unter der Therapie mit SGLT2i. In Kombination mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird diese Wirkung durch Hemmung der Konstriktion an den efferenten Arteriolen ergänzt. So soll es von einer Hyperfiltration und einem Hypermetabolismus zu einer Normofiltration und einem Hypometabolismus kommen, was zu geringerem tubulärem Stress führt. Die Sorge vor einem akuten Nierenversagen unter SGLT2i konnte in den CVOT-Studien nicht bestätigt werden. Das Risiko für ein akutes Nierenversagen konnte in Meta-Analysen sogar um 36 % reduziert werden [40, 41].

Für die Nephroprotektion der SGLT2i gibt es auch noch weitere Theorien. So soll die Blockade der Glukosereabsorption die renale Energiebilanz verbessern. Die osmotische Diurese und Natriurese reduzierte das zirkulatorische Volumen und somit die venöse renale Kongestion bei Herzinsuffizienz [42]. Weiters wird eine Reduktion von oxidativem Stress und Inflammation und damit einhergehender verminderter interstitieller Fibrosierung in experimentellen Studien beschrieben [43].

Dapagliflozin ist bei Initiierung bis zu einer eGFR von 25 ml/min zur Therapie einer Nephropathie mit und ohne T2DM in Europa zugelassen und wird in Österreich in dieser Indikation auch erstattet [44].

Im Oktober 2020 gab die KDIGO-Gesellschaft eine klinische Praxis-Leitlinie heraus, unter anderem mit der Empfehlung einer Therapieinitiierung eines SGLT2i bei Patienten mit T2DM und CKD (eGFR ≥ 30 ml/min) [45].

## Konsensus der ÖDG und ÖKG

Von diesen erwähnten Daten leiten sich der Konsensus der ÖDG und der ÖKG sowie das Update der ÖDG-Leitlinien zur Empfehlung von SGLT2i oder GLP1-RA bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung ab. Bezüglich einer bestehenden Herzinsuffizienz oder Nephropathie wird eine Therapie bei T2DM mit einem SGLT2i nach Initiierung mit Metformin empfohlen [10]. Es ist von einer $HbA_{1c}$-Senkung zwischen 0,5 und 1,0 %, je nach Ausgangs-$HbA_{1c}$, auszugehen [46]. Somit spielt die frühzeitige Diagnostik und die Therapie einer Herzinsuffizienz von Patienten mit T2DM nicht nur eine entscheidende Rolle für Diabetologen, sondern auch für Allgemeinmediziner und allgemeine Internisten. All jenen obliegt die optimale kontinuierliche Betreuung der Patienten mit T2DM.

Umgekehrt gilt für Patienten mit Herzinsuffizienz, dass nach häufigen Komorbiditäten wie Prädiabetes oder T2DM ($HbA_{1c}$ ≥ 6,5 %) gesucht werden sollte. Insbesondere Patienten mit Übergewicht und Adipositas sollten auf das Vorliegen eines gestörten Glukosestoffwechsels gescreent werden. Halbjährlich, bzw. 1×/Jahr, wird die Bestimmung von $HbA_{1c}$ empfohlen [13].

**Tabelle 2:** ADA-Diagnosekriterien. Mod. nach [48].

| | Einheit | Prädiabetes | Diabetes mellitus |
|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ | % | 5,7–6,4 | ≥ 6,5 |
| Nüchtern-Glukose | mg/dl | 100–125 | ≥ 126 |
| 2-h-Glukose OGTT | mg/dl | 140–199 | ≥ 200 |

Weiterhin gilt es, bei Patienten mit T2DM mindestens einmal jährlich die Nierenfunktionsparameter und UACR zu bestimmen. Denn wie bereits beschrieben, ändert sich der Phänotyp der Diabetischen Nephropathie im Sinne eines Rückgangs der Albuminurie und eines Anstiegs des eGFR-Verlustes [37].

Klassifiziert werden Patienten mit abnormem Kohlenhydratstoffwechsel als Prädiabetes mit einem $HbA_{1c}$ von 5,7 % bis 6,4 %. Gleichwertig anzusehen ist ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 100 mg/dl bis 125 mg/dl oder ein 2-h-Glukosewert beim Oralen Glukose Toleranztest (OGTT) von 140 mg/dl bis 199 mg/dl [47]. Ein Prädiabetes ist assoziiert mit einem 20-mal höheren Risiko, in den nächsten fünf Jahren Diabetes mellitus zu entwickeln. Somit ist die Aufklärung über Diagnose sowie Diätberatung, Gewichtsabnahme und Lifestyleinterventionen bereits beim Prädiabetes essenziell [48] (Tab. 2).

## Neue Herausforderungen mit dem steigenden Einsatz von SGLT2i

Insgesamt zeigen SGLT2i in all den CVOTs ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die am häufigsten beschriebenen und vielfach diskutierten Nebenwirkungen sind Genitalmykosen und Uro-/Genitalinfekte, diabetische Ketoazidosen, Hypovolämie und Amputationen [49–52]. Die Frage bleibt offen, wie sicher der Einsatz von SGLT2i bei Patienten außerhalb von klinischen Studien und im stationären Bereich ist.

Seit dem vermehrten Einsatz dieser potenten Substanzgruppe häufen sich Fallberichte von euglykämischen Ketoazidosen unter SGLT2i bei Patienten mit T2DM [52–56]. Patienten präsentieren sich mit Symptomen einer diabetischen Ketoazidose mit normalen oder hoch-normalen Blutzuckerwerten (< 300 mg/dl). Dies rührt daher, dass SGLT2i eine im Hungerzustand ähnliche Ketogenese induzieren. Es kommt zu einem Ungleichgewicht zwischen Glukagon und Insulin, was wiederum zur Lipolyse und Ketogenese beiträgt. Stresssituationen wie Sepsis oder Operationen verstärken dies. Anders als bei der diabetischen Ketoazidose besteht die Therapie neben Volumenausgleich und Kaliumsubstitution aus intravenöser Insulingabe und gleichzeitiger Glukosegabe, um den intrazellulären Glukosebedarf abzudecken und die Ketogenese zu unterbrechen [57, 58]. Dementsprechend hat die EMA bereits 2016 eine Empfehlung zum Update der seltenen Nebenwirkungen von SGLT2i beschrieben (1 in 1000) [59].

Die Klinik, Diagnostik und Therapie dieses immer häufiger werdenden Krankheitsbildes ist somit für alle Internisten, die Notfall- und Intensivmedizin essenziell. Erwähnenswert aus den großen CVOTs ist, dass es zu diabetischen Ketoazidosen nur bei Patienten mit bestehenden T2DM kam. Genauso wurden Hypoglykämien nie bei Patienten ohne T2DM beschrieben [2, 22, 51].

Das Risiko für Genitalmykosen oder Urogenitalinfekte kann durch die Aufklärung zur gründlichen Intimhygiene reduziert werden. Ein Ausschluss von Patienten mit häufigen Urogenitalinfekten kann diskutiert werden. In CVOTs sind diese die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (1 von 10) [44, 51].

Offiziell gilt in Europa nur die Überempfindlichkeit als Gegenanzeige für den Einsatz von Dapagliflozin [44]. Im Gegensatz dazu wurden viele COVTs-Patienten, die in ihrer Geschichte bereits eine diabetische Ketoazidose hatten, von vornherein ausgeschlossen [4, 5, 7, 60]. Weiters wird unter anderem im DAPA-HF-Trial beschrieben, dass im Falle eines akuten, bzw. unerwarteten Abfalls der eGFR, einer Hypovolämie oder einer Hypotonie eine Dosisreduktion oder zeitliche Pausierung von Dapagliflozin oder Placebo erlaubt war. Um diese möglichen Nebenwirkungen vorab zu vermeiden, wurde sogar eine prophylaktische Dosisreduktion oder Pausierung gestattet [1]. Insofern wird sorgfältige Überwachung des Volumenstatus empfohlen [44]. Vergleicht man SGLT2i mit anderen neurohumoralen Therapeutika, kommt es bei dieser Substanzklasse zu weniger akuten Nierenversagen oder Hyperkaliämien [1, 40, 41].

Der Schlüssel zur sicheren Anwendung von SGLT2i liegt in der Identifizierung von Hochrisikopopulationen und in der Aufklärung von Patienten über das neu verordnete Medikament [51]. Genauso wie andere orale Antidiabetika (z. B. Metformin) und neurohumorale Therapeutika (z. B. ACEi) gelten SGLT2i als „sick-day-drugs", die im Krankheitsfall und bei Operationen pausiert werden sollen. Es gilt, bei kritischer Krankheit, prä- und postoperativen Nüchternphasen, Fasten, Dehydrierung, übermäßiger Alkoholkonsum und auch einer „low carb"-Diät besonders achtzugeben. Präoperativ ist ein Pausieren der SGLT2i-Therapie (Halbwertszeit: 12–13h) für 3 Tage zu empfehlen. Erst bei stabiler Ernährungs- und Stoffwechselsituation soll die Therapie wieder aufgenommen werden [57].

Nach SGLT2i-Start sollten in regelmäßigen Abständen zumindest klinische Kontrollen durch betreuende Allgemeinmediziner erfolgen, um den Volumenstatus sowie das Blutdruck- und Körpergewichtstagebuch zu kontrollieren.

## Paradigmenwechsel

SGLT2i haben sich inzwischen neben der medikamentösen Therapie des T2DM auch in der Therapie der Herzinsuffizienz und der chronischen Niereninsuffizienz als äußerst relevant etabliert. Die Fülle der Studienergebnisse hat in den vergangenen Jahren zur Implementierung von SGLT2i in vielen nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie der erwähnten Krankheitsbilder geführt.

Derzeit ist in Österreich eine SGLT2i-Therapie mit Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion, der chronischen Nierenerkrankung und des T2DM bis zu einer eGFR von 25 ml/min möglich. Die Therapie der Herzinsuffizienz, unabhängig von der Linksventrikelfunktion, ist für Empagliflozin in Europa erst kürzlich zugelassen worden. Eine Erstattung in dieser Indikation ist derzeit in Österreich noch nicht möglich (Stand März 2022).

Bezogen auf die Therapie des T2DM ist ein $HbA_{1c}$-unabhängiger Start der Therapie mit SGLT2i dringend notwendig. So soll eine leitliniengerechte Therapie im täglichen Alltag möglich werden.

In der Therapie des T2DM ist es zu einem Paradigmenwechsel gekommen: Nicht mehr alleinig eine Verbesserung des $HbA_{1c}$, sondern eine Reduktion der CV-Mortalität ist auf Basis der publizierten Outcome-verbessernden Medikamente anzustreben. Die Risikostratifizierung hinsichtlich eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, des Vorliegens einer Herzinsuffizienz oder diabetischen Nephropathie ist essenziell für die Therapie des T2DM. Marker für die diabetische Nephropathie sind nicht nur die UACR, sondern auch die eGFR.

Besonders wichtig erscheint die Zusammenarbeit von Diabetologen, Kardiologen und Nephrologen für die gemeinsame Behandlung der Patienten mit dieser Substanzgruppe.

**Erstattung in Österreich auf einem Blick**

Dapagliflozin 10 mg (gelbe Box RE2)
- T2DM, $HbA_{1c}$ > 7 %, Second-line, regelmäßige $HbA_{1c}$-Bestimmungen
- Chronische Niereninsuffizienz eGFR 75–25 ml/min als Zusatztherapie zu ACEi oder ARB
- Chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)
  - als Zusatztherapie, wenn symptomatisch trotz Medikamenten aus der grünen Box (NYHA ≥ II)
  - Echokardiographie nicht älter als 6 Monate, LVEF ≤ 40 %
  - Erstverordner + Kontrollen durch Kardiologen/Internisten mit gültigem Diplom in transthorakaler Echokardiographie oder entsprechende Fachabteilung/-ambulanz

Empagliflozin 10 mg/25 mg, Ertugliflozin 5 mg/15 mg (gelbe Box RE2)
- T2DM, $HbA_{1c}$ > 7 %, Second-line
- regelmäßige $HbA_{1c}$-Bestimmungen + Kontrollen der Nierenfunktion
- Empagliflozin: keine Neueinstellung eGFR < 60 ml/min, max. Dosis 10 mg bei eGFR < 60 ml/min, kein Einsatz bei eGFR < 45 ml/min
- Ertugliflozin: Neueinstellung eGFR 45–60ml/min mit 5 mg, Dosiserhöhung auf 15 mg möglich, kein Einsatz bei eGFR < 30 ml/min

**Key Facts auf einem Blick**
- Das kardio-renal-metabolisches Zusammenspiel: Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und Nephropathie frühzeitig diagnostizieren und therapieren.
- SGLT2i sind „sick-day-drugs".
- Perioperativ: SGLT2i 3 Tage pausieren, erst bei normaler Nahrungsaufnahme wieder starten.
- Paradigmenwechsel in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus: nicht mehr alleinig $HbA_{1c}$-orientiert, sondern eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Nephroprotektion steht im Vordergrund.

## Interessenkonflikt

Keiner.

**Literatur:**


1. McMurray JJ V, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995–2008.

2. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020; 383: 1436–46.

3. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in Type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295–306.

4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383: 1413–24.

5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021; 385: 1451–61.

6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–28.

7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644–57.

8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347–57.

9. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020; 383: 1425–35.

10. Clodi M. ÖDG-Leitlinien Update Version 1.1. Published 2021. https://www.oedg.at/oedg_leitlinien.html (zuletzt gesehen 31.03.2022).

11. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 1): 27–38.

12. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes - 2022. Diabetes Care 2022; 45 (Suppl 1): S125–S143.

13. Kaser S, Hülsmann M, Siostrzonek P, et al. Positionspapier der ÖDG und ÖKG. Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz. J Kardiol 2021; 28: 14–20.

14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–323.

15. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. Cardiovasc Diabetol 2018; 17: 83.

16. Cabrera CS, Lee AS, Olsson M, et al. Impact of CKD progression on cardiovascular disease risk in a contemporary UK cohort of individuals with diabetes. Kidney Int Reports 2020; 5: 1651–60.

17. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol 2005;16: 489–95.

18. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 1803–5.

19. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J 2014; 35: 455–69.

20. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics - 2022 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2022; 145: e153–e639.

21. Verma S, McMurray JJ V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia 2018; 61: 2108–17.

22. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. JAMA 2020; 323: 1353–68.

23. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. JAMA Cardiol 2017; 2: 1025–9.

24. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of Clinical Trials. Circulation 2017; 136: 1643–58.

25. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2021;77: 243–55.

26. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J 2008; 29: 1377–85.

27. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018; 20: 853–72.

28. Qian F, Fonarow GC, Krim SR, et al. Characteristics, quality of care, and in-hospital outcomes of Asian-American heart failure patients: Findings from the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure program. Int J Cardiol 2015; 189: 141–7.

29. Clodi M, Resl M, Stelzeneder D, et al. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure. Exp clin endocrinol diabetes off journal. Ger Soc Endocrinol [and] Ger Diabetes Assoc 2009; 117: 99–106.

30. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. Am Heart J 2016; 182: 9–20.

31. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in Type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019; 139: 2528–36.

32. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in Type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019; 139: 2591–3.

33. EMA. Product information Jardiance. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm (zuletzt gesehen 31.03.2022).

34. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER Trial. JACC Heart Fail 2022; 10: 184–97.

35. Patorno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. Circulation 2019; 139: 2822–30.

36. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotranspo. Circulation 2017; 136: 249–59.

37. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. JAMA 2016; 316: 602–10.

38. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). March 9, 2022. doi: NCT03594110.

39. Jardiance® phase III EMPA-KIDNEY trial will stop early due to clear positive efficacy in people with chronic kidney disease. March 16, 2022. https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/jardiancer-phase-iii-empa-kidney-trial-will-stop-early-due-clear (zuletzt gesehen 31.03.2022).

40. Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 16: 70–8.

41. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2019; 16: e1002983.

42. Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. Nat Rev Nephrol 2021; 17: 65–77.

43. Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Cell Metab 2021; 33: 732–9.

44. EMA. Produktinformation Forxiga - Dapagliflozin. Published 2022. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga (zuletzt gesehen 31.03.2022).

45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020. Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2020; 98: S1–S115.

46. Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline $HbA_{1c}$, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2021; 23: 425–33.

47. Committee ADAPP. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes –2022. Diabetes Care 2021; 45 (Suppl. 1): S17–S38.

48. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2010; 33: 1665–73.

49. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2019; 21: 1237–50.

50. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019; 9: e022577.

51. Garla VV, Butler J, Lien LF. SGLT-2 inhibitors in heart failure: Guide for prescribing and future perspectives. Curr Cardiol Rep 2021; 23: 59.

52. Kietaibl AT, Fasching P, Glaser K, Petter-Puchner AH. New diabetic medication sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors can induce euglycemic ketoacidosis and mimic surgical diseases: a case report and review of literature. Front Surg 2022; 9: 828649.

53. Kietaibl AT, Fasching P, Glaser K, Petter-Puchner AH. Acute abdomen as a side-effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetic patients. Br J Surg 2021; 108: e409.

54. Osafehinti DA, Okoli OJ, Karam JG. A case of SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis following coronary artery bypass surgery. AACE Clin Case Rep 2021; 7: 20–2.

55. Wang KM, Isom RT. SGLT2 inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis: A case report. Kidney Med 2020; 2: 218–21.

56. Mistry S, Eschler DC. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors and a ketogenic diet: A case series and review of literature. AACE Clin Case Rep 2021; 7: 17–9.

57. Kampmeyer D, Sayk F. Euglycemic ketoacidosis – rare condition on the rise. Dtsch Med Wochenschr 2021; 146: 1265–9.

58. Somagutta MR, Agadi K, Hange N, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A focused review of pathophysiology, risk factors, and triggers. Cureus 2021; 13: e13665.

59. EMA. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors (zuletzt gesehen 31.03.2022).

60. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. Diabetologia 2021; 64: 1256–7.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

**Haftungsausschluss**

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum** **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**