



In den letzten Jahren ist die Niere in Bezug auf Diabetes nicht nur aufgrund der Nephropathie, sondern als ein Steuerungsorgan des Glukosehaushaltes in den Fokus getreten. So ist neben der Leber auch die Niere in der Lage, Glukose durch Neubildung freizusetzen. Nüchtern entspricht der Anteil ungefähr dem der Leber. Postprandial wird in der Niere diese Glukoseproduktion, im Gegensatz zur Leber, nicht gestoppt, sondern verdoppelt, was der besseren Wiederauffüllung der Glykogen-Reserven der Leber dienen soll.

Üblicherweise werden ca. 180 g Glukose pro Tag über die Niere filtriert. Diese Glukose wird nahezu komplett über die Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2) im proximalen Tubulus reabsorbiert. Bei Typ 2-Diabetes ist die Expression

von SGLT-2 hochreguliert, was die Schwelle zur Glukosurie hochsetzt. Bereits 1835 wurde Phlorizin als pflanzliches Glykosid aus Apfelbaumrinde isoliert und 1885 die glukosurische Wirkung durch den deutschen Chemiker von Mehring beschrieben (Phlorizin-Diabetes). 1933 konnte eine Wirkung an der menschlichen Niere nachgewiesen werden. Weitere Forschungen haben dann zur Entwicklung der SGLT-2-Inhibitoren geführt. Seit Dezember 2012 ist mit Dapagliflozin nun der erste Vertreter dieser Substanzklasse für die Therapie des Typ 2 Diabetes verfügbar. Der Einsatz erfolgt entweder als Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit oder in Kombination mit anderen Antidiabetika inklusive Insulin. Die Einnahme von 10 mg (bei leichter Leberfunktionsstörung 5 mg) erfolgt einmal täglich unabhän-

gig von den Mahlzeiten. Über eine kompetitive, reversible und hochselektive SGLT-2-Hemmung wird eine Zuckerausscheidung von ca. 70 g/Tag erreicht. Dies führt zu einem (insulinunabhängigen) Abfall der Blutzuckerwerte und letztendlich des HbA1c um ca. 0,7 %. Dieser Effekt wird auch bei vorbehandelten Diabetikern additiv erreicht. Hinzu kommt, dass aufgrund des Wirkprinzips diese Absenkung in der Monotherapie ohne Hypoglykämie-Risiko stattfindet. Ein weiterer positiver Effekt ist eine moderate Blutdrucksenkung durch osmotische Diurese. Der Kalorienverlust von ca. 300 kcal/Tag als Folge der Glukosurie bewirkt einen leichten Gewichtsverlust von im Durchschnitt 2-3 kg nach etwa 3-6 Monaten.

Hauptnebenwirkungen sind Polyurie und eine gesteigerte Anzahl an Harnwegs- und vor allem Genitalinfektionen, speziell Mykosen und bevorzugt bei Frauen. In Kombination mit Diuretika kann es (besonders bei Älteren) zur Exsikkose kommen.

Bei folgenden Umständen wird nach der Fachinformation keine Einnahme empfohlen:

Tabelle 1: Zusammenfassung SGLT-2-Hemmer

Vorteile	Nachteile
neues, additives Wirkprinzip	Zunahme Harnwegs- und v. a. Genitalinfekte
HbA1c-Absenkung	Polyurie / Exsikkose möglich
in Monotherapie keine Hypoglykämien	Einsatz nicht bei GFR < 60ml/min
gute Kombinierbarkeit	Einsatz nicht bei Alter > 75 Jahre
leichter Gewichtsverlust	fehlende Endpunktstudien
leichte Blutdrucksenkung	Preis

- Einschränkungen der Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min x 1,73 m²)
- Alter < 18 Jahre oder Alter > 75 Jahre
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Wie bei allen neu eingeführten Diabetes-Medikamenten ist noch keine Aussage zur Vermeidung mikro- oder makrovaskulärer Erkrankungen möglich. Die Tagestherapiekosten liegen aktuell bei 2,25 €.

Interessant wird die weitere Verfügbarkeit des Präparates sein. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde das IQWiG im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit der Erstellung eines Gutachten beauftragt. Das IQWiG stellte im März dieses Jahres keinen Zusatznutzen fest. Am 6. Juni hat der G-BA nun seinen Beschluss zur Nutzenbewertung veröffentlicht, der sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie keine Vorteile sieht. Ein erfolgreicher Abschluss der nun laufenden Preisverhandlungen wäre sicherlich als Überraschung zu werten. Verlaufen die Verhandlungen negativ, kann Dapagliflozin (Forxiga®) nicht mehr zu Lasten der GKV rezeptiert werden. *HKI*

Nächste Folge (18):

Typ-2-Diabetes - 12
Behandlungsziele

Helmut Kleinwechter
Norbert Demandt

diabetologikum kiel
arzt@diabetologikum-kiel.de