

Jahrgang 36

Nummer 11/2014

Zwei neue Gliflozine: Dapagliflozin und Empagliflozin (E. Gysling)..... 41

Dapagliflozin und Empagliflozin sind wie Canagliflozin orale Antidiabetika, die sich durch einen neuartigen Wirkungsmechanismus auszeichnen: sie hemmen ein Membranprotein (SGLT2) in der Niere und führen so zu vermehrter Glukosurie. Ihre möglichen Vor- und Nachteile sind noch ungenügend dokumentiert.

Synopsis

Zwei neue Gliflozine: Dapagliflozin und Empagliflozin

E. Gysling

Medikamente, die den Natrium-Glukose-Cotransporter-2 («sodium-glucose cotransporter 2», SGLT2) hemmen, kann man in Analogie zu verschiedenen anderen für Antidiabetika verwendeten Abkürzungen als *Gliflozine* bezeichnen. In der Schweiz wurde Canagliflozin (Invokana[®]) als erstes Gliflozin eingeführt.¹ Nun sind zwei weitere Gliflozine erhältlich: Dapagliflozin (Forxiga[®]) und Empagliflozin (Jardiance[®]).

Die Wirkung der Gliflozine beruht im Wesentlichen darauf, dass sie ein Membranprotein hemmen, das vorwiegend in der Niere vorkommt (SGLT2). Diese Medikamente leiten sich ab von *Phlorizin*, einem Flavonoid, das sich in Apfelschalen sowie in der Rinde verschiedener Obstbäume findet und dessen glukosurische Wirkung schon seit dem 19. Jahrhundert bekannt ist. Phlorizin ist ein unspezifischer SGLT-Hemmer, d.h. auch andere SGLT-Isoformen werden gehemmt. *SGLT1* ist ein Protein, das sich unter anderem in der Darmwand findet und dort die Glukose- und Galaktoseresorption steuert. *SGLT2* ist dafür verantwortlich, dass Glukose aus dem Primärurin in den proximalen Nierentubuli in die Epithelzellen aufgenommen wird, was die *Rückresorption der Glukose* aus dem Urin ermöglicht.² Wird dieses Protein gehemmt, so wird mehr Glukose ausgeschieden und die Glykämie gesenkt. Die Zunahme der Glukosurie führt zu einer osmotischen Diurese und so auch zu einer gewissen Blutdrucksenkung. Experimentell lassen sich zwischen verschiedenen Gliflozinen Unterschiede in der SGLT2-Spezifität nachweisen – Empagliflozin hat sich als besonders SGLT2-spezifisch erwiesen; bisher wurde aber nicht nachgewiesen, dass dies Empagliflozin einen klinisch bedeutsamen Vorteil verschafft.

Es gibt bisher keine Studien, in denen verschiedene Gliflozine klinisch miteinander verglichen worden wären. Dennoch kann vermutet werden, dass sie grosso modo gleich wirksam sind. Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin werden alle als Monotherapie bei Typ-2-Diabetes empfohlen; die Zulassung in Kombination mit anderen Antidiabetika ist jedoch – wohl auf Grund der unterschiedlichen Studienlage – bei jeder Substanz etwas anders formuliert (siehe unten).

Dapagliflozin

Pharmakokinetik

Siehe Tabelle 1! Für den Metabolismus spielt die Glukuronosyltransferase UGT1A9 die wichtigste Rolle; Zytochrome sind von untergeordneter Bedeutung. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. *Nierenfunktion*: Je stärker die Nierenfunktion eingeschränkt ist, desto mehr steigt die systemische Dapagliflozin-Exposition an. Gleichzeitig wird auch eine Abnahme der Glukoseausscheidung beobachtet. Eine

Neue Masseinheiten für das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c)

Weltweit wird allmählich auf die von der «International Federation of Clinical Chemistry» (IFCC) empfohlenen HbA1c-Einheiten umgestellt. Statt der bisher verwendeten Prozentzahl gemäss dem «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) soll nun der Anteil des glykosylierten Hämoglobins in *mmol/mol* angegeben werden. In den meisten Studienberichten werden noch die «alten» Einheiten verwendet; dies dürfte sich jedoch ändern. Im Internet finden sich mehrere Konversions-Module und -Tabellen.³

Umrechnungs-Formeln:

(%-Wert x 10,93) – 23,5 = mmol/mol-Wert
(mmol/mol-Wert x 0,0915) + 2,15 = %-Wert

Umrechnungs-Beispiele:

7% = 53 mmol/mol
10% = 86 mmol/mol

Tabelle 1: Kurzinformation zu den aktuell erhältlichen Gliflozinen

Substanz (Markenname)	Einnahmezeit Tagesdosis	t _{max}	Bioverfügbarkeit	Stoffwechsel	t _{1/2}	Exkretion	Kosten CHF/Monat
Canagliflozin (Invokana)	frühmorgens 100 mg*	1-2 h	65%	via UGT	11 h+	40% S, 30% U	64.50
Dapagliflozin (Forxiga)	beliebig 5 bis 10 mg	2 h	78%	via UGT	13 h	21% S, 75% U	67.25
Empagliflozin (Jardiance)	beliebig 10 mg	1½ h	~75%**	via UGT	12 h+	41% S, 54% U	66.75

* Dosis kann eventuell bis auf 300 mg/Tag gesteigert werden (teurer)

** Geschätzter Wert (absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen nicht bestimmt)

Abkürzungen:

t_{max} = Bei oraler Einnahme werden Plasmaspitzenwerte nach dieser Zeit erreicht

t_{1/2} = terminale Plasmahalbwertszeit

S = mit dem Stuhl ausgeschieden

U = mit dem Urin ausgeschieden

eingeschränkte *Leberfunktion* führt ebenfalls zu einer Zunahme der Dapagliflozin-Spiegel, die jedoch bei geringer Funktionsstörung (Child-Pugh-Klassen A und B) nicht als klinisch relevant angesehen wird.

Klinische Studien

Die Wirkung von Dapagliflozin ist fast ausschliesslich mit derjenigen eines Placebos verglichen worden. Zu verschiedenen klinischen Situationen liegen Resultate von Doppelblindstudien vor: Dapagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin (Glucophage® u.a.) allein, mit Metformin und weiteren Antidiabetika, mit Glimperid (Amaryl® u.a.), mit Pioglitazon (Actos® u.a.), mit Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®) und auch mit Insulin. Dapagliflozin wurde einmal täglich in einer Dosis von 2,5 bis 10 mg verabreicht. Diese Studien dauerten jeweils 24 Wochen und zeigten eine gegenüber Placebo signifikante Senkung des HbA1c-Wertes um etwa 0,5 bis 0,6%. (Siehe auch das Kästchen mit Information zu den neuen HbA1c-Masseinheiten). Ausserdem senkt Dapagliflozin das Körpergewicht und den Blutdruck. Einzelne Studien wurden «blind» verlängert, wobei sich weiterhin ähnliche Resultate ergaben. Verschiedene Meta-Analysen bestätigen den Befund, dass Dapagliflozin durchschnittlich das HbA1c um etwa 0,5%, den Nüchtern-Blutzucker um etwa 1,1 mmol/l und das Körpergewicht um 2 kg reduziert und auch den Blutdruck um etwa 4/1 mm Hg senkt – alle Angaben im Vergleich mit Placebo.^{4,5}

Bei Personen mit *Niereninsuffizienz* (grösstenteils solche mit einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 30 und 60 ml/min) ergab die Zugabe von Dapagliflozin (5 oder 10 mg/Tag) zu der vorbestehenden Diabetestherapie mit Insulin und/oder oralen Antidiabetika *keine* signifikant bessere HbA1c-Senkung als das Placebo.⁶

Mit einem *anderen Antidiabetikum*, nämlich dem Sulfonylharnstoff *Glipizid* (früher in der Schweiz unter dem Namen Glibenese® erhältlich), wurde es nur in *einer* sog. «non-

inferiority»-Studie verglichen. Diese Studie bei insgesamt 814 Personen mit einem Typ-2-Diabetes dauerte 52 Wochen. Männer und Frauen, die trotz der bisherigen antidiabetischen Therapie (mit Metformin, teilweise mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum) noch erhöhte HbA1c-Werte hatten (Mittelwert: 7,7%), nahmen daran teil. In den ersten 18 Wochen wurde die Dosis solange erhöht, als der Nüchtern-Blutzucker noch über 6,1 mmol/l lag, und zwar doppelblind für Dapagliflozin bis zu 10 mg/Tag und für Glipizid bis zu 20 mg/Tag. Diese Dosis konnte in der Folge reduziert werden, wenn wiederholt Hypoglykämien auftraten. Nach 52 Wochen betrug der HbA1c-Mittelwert in beiden Gruppen um 0,5% weniger – damit war die «Nicht-Unterlegenheit» von Dapagliflozin demonstriert. Das Körpergewicht wurde von Dapagliflozin im Mittel um 3,2 kg reduziert, ein signifikanter Unterschied gegenüber Glipizid (Zunahme um 1,4 kg).⁷

Im Hinblick auf eine fixe Kombination mit Metformin wurde untersucht, ob sich mit der *zweimal-täglichen* Verabreichung von Dapagliflozin (+ Metformin) ein vergleichbares Resultat wie mit der täglichen Einmaldosis erreichen liesse. Obwohl kein *direkter* Vergleich erfolgte, können die Resultate als ähnlich wie bei der Einmaldosis bezeichnet werden.⁸ (In Deutschland ist bereits ein Präparat mit einer fixen Dapagliflozin-Metformin-Kombination erhältlich [Xigduo®]).

In einer kleinen Pilotstudie erwies sich Dapagliflozin auch bei *Typ-1-Diabetes* als wirksam.⁹

Resultate von Studien mit echten klinischen Endpunkten liegen nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

Wie andere Gliflozine erhöht Dapagliflozin das Risiko von *urogenitalen Infekten*. Frauen, die Dapagliflozin nahmen, hatten etwa viermal häufiger (in 6,9%) eine Vulvovaginitis als Frauen unter Placebo (1,5%). Entsprechend hatten Männer häufiger eine Balanitis (2,7 gegenüber 0,3%). In einer Zweijahresstudie hatten 12 bis 15% der mit Dapagliflozin Behandelten

genitale Infekte.¹⁰ Harnwegsinfekte waren gesamthaft bei Frauen unter Dapagliflozin etwas häufiger (7,7%) als unter Placebo (6,6%). Die von Dapagliflozin verursachte Diurese kann zu einem *Defizit des Blutvolumens* führen, mit dem Risiko orthostatischer Symptome. Hämatokrit-, Kreatinin-, Kalium- und Lipidwerte können ansteigen. Bei Personen, die zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff oder Insulin Dapagliflozin erhalten, sind *Hypoglykämien* etwas häufiger als ohne diesen Zusatz.

In der erwähnten Studie bei Personen mit reduzierter Nierenfunktion erlitten fast 8% derjenigen, die Dapagliflozin erhielten, eine *Fraktur* (Placebogruppe: 0 Fälle).⁶ Eine mögliche Häufung von Todesfällen unter Dapagliflozin (gemäss den Unterlagen, die der europäischen Arzneimittelbehörde EMA vorliegen: 6,7% Todesfälle pro Jahr, gegenüber Placebo 2,6%) ist ungeklärt.¹¹ In der gleichen Dokumentation wird auch eine (nicht-signifikante) Häufung von Blasen-, Prostata- und Brustkrebs festgestellt; eine abschliessende Beurteilung dieses Risikos ist zur Zeit nicht möglich.

Interaktionen

Personen, die mit Diuretika (besonders Schleifendiuretika) behandelt werden, sind einem höheren Risiko eines Volumendefizits ausgesetzt. Medikamente, die die Glukuronosyltransferase UGT1A9 hemmen – z.B. Mefenaminsäure (Ponstan[®] u.a.), Diclofenac (Voltaren[®] u.a.) oder Piroxicam (Felden[®] u.a.) – können zu einem Anstieg der Dapagliflozin-Spiegel führen. UGT-Induktoren wie z.B. Phenytoin (Phenhydan[®] u.a.) reduzieren möglicherweise die Dapagliflozin-Spiegel.

Indikation, Kontraindikationen, Dosierung

Dapagliflozin (Forxiga[®]) ist zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes als Monotherapie zugelassen, wenn «Diät und körperliche Aktivität allein keine ausreichende glykämische Kontrolle» gewährleisten. Das Medikament kann unter denselben Voraussetzungen auch mit Metformin oder mit anderen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen, Gliptinen, mit oder ohne Metformin) kombiniert werden. Das Medikament ist bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance von weniger als 60 ml/min) kontraindiziert. Kinder sowie schwangere und stillende Frauen sollen nicht mit Dapagliflozin behandelt werden. Die übliche Tagesdosis beträgt 5 mg – diese kann nötigenfalls auf 10 mg gesteigert werden.

Empagliflozin

Pharmakokinetik

Siehe Tabelle 1! Empagliflozin wird zum grössten Teil unverändert im Urin und im Stuhl ausgeschieden. In geringerem Ausmass wird auch Empagliflozin glukuronidiert, wobei verschiedene Glukuronosyltransferasen (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9) eine Rolle spielen. *Nierenfunktion*: Grundsätzlich gilt auch für Empagliflozin, dass die systemische Exposition mit abnehmender Nierenfunktion ansteigt. Letztere hat auch eine Abnahme der Glukoseausscheidung zur Folge.¹² Eine eingeschränkte Leberfunktion führt ebenfalls zu einer Zunahme der Empagliflozin-Spiegel.

Klinische Studien

Bei Typ-2-Diabetes senkt Empagliflozin im Vergleich mit *Placebo* als Monotherapie oder als Zusatz zu Metformin (Glucophage[®] u.a.) allein oder in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon (Actos[®] u.a.) oder Insulin den HbA1c-Wert signifikant, in der Regel um etwa 0,6%. Gleichzeitig kann eine Reduktion des systolischen Blutdrucks und des Gewichts festgestellt werden. Die entsprechenden Studien dauerten meistens 24 Wochen, wobei Empagliflozin einmal täglich in einer Dosis von 10 oder 25 mg verabreicht wurde. In einer Meta-Analyse sind sieben kontrollierte Studien zur Kombination von Empagliflozin und Metformin zusammengefasst; die Autoren schliessen, kurzfristig sei die Wirkung auf das HbA1c gut nachgewiesen, während sich die Werte nach 1 oder 2 Jahren nicht mehr signifikant beeinflusst fanden.¹³

Im Vergleich mit *Glimepirid* (Amaryl[®] u.a.) in einer Dosis von 1-4 mg/Tag erwies sich Empagliflozin (25 mg/Tag, als Zusatz zu Metformin) in einer Zweijahresstudie bezüglich HbA1c-Senkung als «nicht-unterlegen».¹⁴

Ebenfalls als Zusatz zu Metformin wurde Empagliflozin (10 oder 25 mg/Tag) mit *Linagliptin* (Trajenta[®], 5 mg/Tag) verglichen: die beiden Mittel waren bezüglich HbA1c nach 24 und 52 Wochen ungefähr gleich wirksam; mit der Kombination der beiden wurde jedoch noch eine deutlichere HbA1c-Senkung (um etwa 1,1% gegenüber dem Basiswert) erreicht.¹⁵

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde Empagliflozin (10 oder 25 mg/Tag, ohne Metformin) ferner mit *Sitagliptin* (Januvia[®], Xelevia[®], 100 mg/Tag) verglichen: 10 mg Empagliflozin und 100 mg Sitagliptin senkten den HbA1c-Wert um 0,74 bzw. 0,73% stärker als das Placebo, die höhere Empagliflozin-Dosis war noch etwas wirksamer.¹⁶

Gemäss einer kleinen Pilotstudie könnte Empagliflozin auch bei Typ-1-Diabetes wirksam sein.¹⁷ Studien mit klinisch bedeutsamen Endpunkten wurden bisher nicht veröffentlicht.

Unerwünschte Wirkungen

Im Vergleich mit Placebo werden auch unter Empagliflozin häufig *Mykosen* im Bereich der Genitalien (Vulvovaginitis, Balanitis) beobachtet; bei Frauen sind 5,4% davon betroffen (Placebo: 1,5%), bei Männern sind es 3,1% (Placebo: 0,4%). Bei Frauen sind *Harnwegsinfekte* möglicherweise ebenfalls häufiger. Wie andere Gliptazine verursacht Empagliflozin eine Diurese, die zu einem Volumendefizit führen kann, mit dem Risiko *orthostatischer Symptome*. Hämatokrit-, Kreatinin-, Kalium- und Lipidwerte können ansteigen. *Hypoglykämien* kommen unter Empagliflozin allein nicht vor, sind jedoch häufig, wenn das Medikament mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin kombiniert wird. Gemäss der FDA-Dokumentation waren Lungenkarzinome und Melanome unter Empagliflozin häufiger als unter Placebo; ein ursächlicher Zusammenhang wird jedoch nicht vermutet.¹⁸

Interaktionen

Bei Personen, die mit Diuretika (besonders Schleifendiuretika) behandelt werden, besteht ein höheres Risiko eines Volumendefizits. Hypoglykämie-Risiko: siehe oben! Empagliflozin kann (via P-GP-Hemmung) möglicherweise zu einem Spiegelanstieg von gleichzeitig verabreichtem Digoxin führen. Ande-

re klinische relevante Interaktionen wurden bisher nicht bekannt bzw. nicht untersucht.

Indikation, Kontraindikationen, Dosierung

Empagliflozin (Jardiance[®]) ist bei einem Typ-2-Diabetes als Monotherapie zugelassen, wenn «diätetische Massnahmen und körperliche Aktivität» nicht genügen und eine Kontraindikation für Metformin besteht. Das Medikament kann ferner mit Metformin (allein oder zusammen mit einem Sulfonylharnstoff) bzw. mit Insulin (allein oder zusammen mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff) kombiniert werden.

Bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion soll keine Empagliflozin-Behandlung begonnen werden; als Limite gilt gemäss den europäischen Behörden eine Kreatinin-clearance von 60 ml/min, in der Schweiz werden 45 ml/min genannt. Wenn es unter der Behandlung zu einer Abnahme der Nierenfunktion auf den zuletzt genannten Wert kommt, soll das Mittel abgesetzt werden. Kinder sowie schwangere und stillende Frauen sollen nicht mit Dapagliflozin behandelt werden. Die übliche Tagesdosis beträgt 10 mg; in der Schweiz sind aktuell im Gegensatz zu anderen Ländern keine 25-mg-Tabletten erhältlich.

Kommentar

Gewisse Aspekte der Gliflozine – Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin – mögen attraktiv erscheinen: keine Gewichtszunahme, quasi fehlendes Hypoglykämie-Risiko (nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin). Die Wirksamkeit dieser Mittel ist aber bescheiden und ihre potentiellen Risiken keineswegs vernachlässigbar (urogenitale Probleme, Volumendefizit, Zunahme einer Niereninsuffizienz). Zudem ist die langfristige Verträglichkeit noch ungenügend gesichert – im Raum steht insbesondere die Frage nach gehäuften Frakturen und malignen Tumoren. Schliesslich ist auch bei dieser neuesten Gruppe von oralen Antidiabetika vorläufig nicht die geringste Spur eines Nachweises von klinisch «harten» Vorteilen vorhanden, insbesondere in Bezug auf mikro- oder makrovaskuläre Diabeteskomplikationen. Einmal mehr ist deshalb vom voreiligen Einsatz von Medikamenten, deren echte Vor- und Nachteile noch ungenügend bekannt sind, abzuraten.

Literatur

- 1 Gysling E. *pharma-kritik* 2014; 36: 1-2 (pk925)
- 2 Thynne T, Doogue M. *Aust Prescr* 2014; 37: 14-6
- 3 HbA1c-Konversion: <http://www.diabetes.co.uk/hba1c-units-converter.html>
- 4 Sun YN et al. *BMJ Open* 2014; 4: e004619
- 5 Musso G et al. *Ann Med* 2012; 44: 375-93
- 6 Kohan DE et al. *Kidney Int* 2014; 85: 962-71
- 7 Nauck MA et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-22
- 8 Schumm-Draeger PM et al. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 42-51
- 9 Henry RR et al. *Diabetes Care* 2014; online Sept 30, doi :10.2337/dc13-2955
- 10 Bailey CJ et al. *BMC Med* 2013; 11: 43
- 11 EMA-Dokument: <http://goo.gl/0upCLW>
- 12 Sarashina A et al. *Clin Ther* 2014; 36: 1606-15
- 13 Zhang Q et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 313-21
- 14 Ridderstråle M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 691-700
- 15 DeFronzo RA et al. *Diabetes Care* 2015 (online Jan 12); pii : dc142364
- 16 Roden M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 208-19
- 17 Perkins PA et al. *Diabetes Care* 2014; 37: 1480-3
- 18 FDA-Dokument : <http://goo.gl/9dM0FW>

Korrigendum

In der Tabelle 1 («Medikamente zur Behandlung der Osteoporose») in der letzten *pharma-kritik* Nummer (2014; 10: 40) hat sich leider ein Fehler eingeschlichen. Hier die Korrektur:

Zoledronat (Aclasta[®] u.a.) ist *auch bei Männern* zur Behandlung der Osteoporose zugelassen.

Neue pharma-kritik-Texte online

In nächster Zeit werden einige neue *pharma-kritik*-Texte veröffentlicht, die nur im Internet (nicht als Print) erscheinen. Hier folgt eine (provisorische) Liste der Themen:

- Probiotika
- Gewebekleber
- Acetazolamid als Prophylaxe der Höhenkrankheit
- Seborrhische Dermatitis
- Urtikaria
- Migräne in der Schwangerschaft
- Entzündliche Darmkrankheiten
- Methicillin-resistente Staphylokokken

Wir möchten Sie noch einmal darauf hinweisen, dass Sie sich via e-mail mitteilen lassen können, wenn jeweils ein neuer Online-Text veröffentlicht wird. Hier die Adresse für die Bestellung der Mail:

<http://www.infomed.ch/subscribe.php>

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, schnell und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 36 (2014): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2015 Infomed Wil. All rights reserved.