

AMB 2013, 47, 52

## **Dapagliflozin – ein Glukosurikum zur Behandlung des Diabetes mellitus**

Im Gegensatz zur Food and Drug Administration (FDA) hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) Dapagliflozin (DGF; Forxiga<sup>®</sup>) im Dezember 2012 als orales Mittel zur Behandlung des Typ-2-Diabetes erwachsener Patienten zugelassen (1). Die FDA hat gegen eine Zulassung gestimmt und von den pharmazeutischen Unternehmen (pU) AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb weitere Studien zur Verträglichkeit gefordert, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis besser abschätzen zu können (2, 3). In den Zulassungsstudien war aufgefallen, dass DGF häufiger mit Blasen-, Brust- und Prostatakrebs, Leberschäden, kardiovaskulären Ereignissen und bei niereninsuffizienten Patienten mit Knochenbrüchen assoziiert war. Die Zulassung von DGF umfasst die Zusatztherapie zu oralen Antidiabetika oder Insulin sowie die Monotherapie bei Patienten, die Metformin nicht vertragen (vgl. 4).

DGF ist ein Antidiabetikum mit einem neuen Wirkmechanismus. Der Wirkstoff hemmt in Zellen der Nierentubuli selektiv und reversibel den Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2-Hemmer). Normalerweise wird die glomerulär filtrierte Glukose bis zu einem Blutzucker von ca. 160 mg/dl vollständig reabsorbiert; das sind ca. 180 g am Tag. DGF induziert eine Glukosurie und senkt dadurch den Blutzucker. Das Ausmaß der Glukosurie ist von der Höhe des Blutzuckers und von der glomerulären Filtrationsrate abhängig. Bei starker Glukosurie werden auch vermehrt Wasser und Natrium ausgeschieden, so dass Dehydratation, Elektrolytverschiebungen und Blutdrucksenkung als mögliche UAW zu beachten sind.

Die Dosierung von DGF beträgt 10 mg einmal pro Tag. Die Einnahme ist nicht an die Mahlzeiten gebunden. Die Glukosurie setzt nach der ersten Dosis ein und hält während des 24-stündigen Dosierungsintervalls an. DGF und seine Metaboliten werden zu über 75% über die Niere ausgeschieden. Wegen Wirkungsverlust und Zunahme von UAW ist es schon bei mäßiger Niereninsuffizienz (ab einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) kontraindiziert, d.h. bei den meisten älteren Patienten keine Option.

Im Rahmen der Zulassung wurden die Daten von elf randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien mit insgesamt ca. 5700 Patienten ausgewertet, von denen fast 4000 DGF erhielten (vgl. 5). Über einen Zeitraum von zwei Jahren senkte DGF allein und in Kombination die HbA1c-Werte um 0,5-0,7 Prozentpunkte. Bei Monotherapie ist das Hypoglykämierisiko gering, steigt aber bei Kombinationstherapie mit Insulin und Sulfonylharnstoffen.

Als häufige bisher erkannte UAW sind Harnwegs- und Genitalinfektionen, Polyurie und Dysurie zu nennen, zudem Rückenschmerzen, Dyslipidämie sowie ein Anstieg des Hämatokrit-Werts, der vermutlich durch die osmotische Diurese und nachfolgende Dehydrierung zu erklären ist. Zum Therapieabbruch führten am häufigsten Harnwegsinfektionen, Übelkeit, Schwindel, Hautausschläge und Anstieg des Serum-Kreatinins. Die Nierenfunktion muss daher vor der Therapie mit DGF bekannt sein und während der Therapie, speziell bei Einnahme anderer Arzneimittel (z.B. auch ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Blocker), regelmäßig kontrolliert werden.

Wegen des Verdachts, dass DGF das Risiko für Lebertoxizität, Prostata-, Blasen- und Mammakarzinom erhöht, fordert die EMA weitere Post-Zulassungsstudien. Die Kombination mit Pioglitazon wird in Hinblick auf Blasenkarzinome nicht empfohlen. Die vermehrt registrierten Knochenbrüche sind möglicherweise durch eine verstärkte Kalziumausscheidung verursacht.

DGF sollte nicht gemeinsam mit Thiazid- oder Schleifendiuretika eingenommen werden, da der diuretische Effekt verstärkt und das Risiko für Dehydrierung und Hypotonie erhöht werden kann. Bei Patienten > 75 Jahre wird der Beginn einer Therapie mit DGF nicht empfohlen.

Das Design der Zulassungsstudien war hinsichtlich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu DGF wenig überzeugend. In mehreren Zulassungsstudien zur Mono- oder Kombinationstherapie wurde DGF mit Plazebo verglichen. Diese Studien erlauben keine Beurteilung eines Zusatznutzens. Der pU legte keine Studie zur DGF-Monotherapie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (z.B. Glibenclamid oder Glimepirid). Vergleichsdaten zur Kombination von DGF plus

Metformin versus Sulfonylharnstoff plus Metformin gibt es nur für Glipizid, das in Deutschland seit 2007 nicht mehr im Handel ist. Daten zur Kombination mit anderen oralen Antidiabetika fehlen. Auch die Vergleichsstudien von DGF mit Insulin (mit oder ohne andere orale Antidiabetika) waren plazebokontrolliert. Außerdem hielt man sich bezüglich der Insulintherapie nicht an die Leitlinienempfehlungen, da die Insulintherapie in der Vergleichsgruppe nicht adaptiert werden durfte.

Wegen der Neuzulassung fehlen naturgemäß Daten zum Nutzen von DGF im Hinblick auf Komplikationen des Diabetes und zur Langzeitsicherheit.

Der Preis von Dapagliflozin ist beträchtlich: die Tagesdosis von 10 mg kostet in Deutschland 2,24 € (OP zu 98 Filmtabletten).

**Fazit:** Dapagliflozin ist das erste zugelassene orale Antidiabetikum, das über die Hemmung des renalen Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2-Hemmer) glukosurisch wirkt und dadurch den Blutzucker und gering auch das HbA1c senkt. In den Zulassungsstudien sind UAW aufgefallen, die zum Teil durch den Wirkmechanismus zu erklären sind, z.B. Harnwegs- und Genitalinfektionen, Dehydratation, Verschlechterung der Nierenfunktion. Außerdem gab es Risikosignale, z.B. vermehrt Tumore, kardiovaskuläre Ereignisse, Leberschäden und Knochenbrüche. Während der Therapie sind eine Reihe von Kontrollen notwendig und Interferenzen mit der Wirkung anderer Arzneimittel zu beachten. In Anbetracht dieser unsicheren Situation empfehlen wir derzeit Dapagliflozin nicht. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; 6) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ; 7) haben das Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ bewertet.

## Literatur

1. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20121114--forxiga-eu-approval-type-2-diabetes>
2. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf>
3. [http://prescriptions.blogs.nytimes.com/2012/01/19/f-d-a-delays-approval-of-new-diabetes-drug/?\\_r=0](http://prescriptions.blogs.nytimes.com/2012/01/19/f-d-a-delays-approval-of-new-diabetes-drug/?_r=0)
4. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201302-Forxiga.pdf>
5. [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

6. [https://www.iqwig.de/download/A12-18\\_Dapagliflozin\\_Nutzenbewertung\\_35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf)
7. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/PDF/Dapagliflozin.pdf>