

Canagliflozin (Invokana®)

Typ-2-Diabetes: Die Niere im Fokus

MIT SGLT-2-HEMMERN wurde das Substanzklassenspektrum bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes um eine Option reicher. Canagliflozin senkt nicht nur die Blutglukosewerte, sondern auch Körpergewicht und Blutdruck. Diese sowie andere physiologische und klinische Effekte waren zentrale Themen im Rahmen des 51. EASD-(European Association for the Study of Diabetes-)Meetings in Stockholm.*

„WÄHREND DIE NIERE vor einigen Jahren noch nicht im Fokus der Diabetologie stand, ist heute bekannt, dass ihr eine tragende Rolle im Glukosestoffwechsel zukommt. So ist sie neben einer Beteiligung an der Glukoneogenese auch für die Rückresorption der Glukose aus dem Primärharn verantwortlich“, erklärt Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner, Wien. Der aktive Glukosetransport vom Nierentubulus in die Blutgefäße wird durch die Natrium-Glukose-Ko-Transporter (SGLT) bewerkstelligt, wobei SGLT-2 90% der Glukose rückresorbiert und SGLT-1 die restlichen 10%. Bei Nichtdiabetikern werden täglich rund 180 g Glukose in der Niere rückresorbiert.¹⁻³ „Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist die Glukose-Rückresorption aufgrund einer erhöhten SGLT-Expression stärker ausgeprägt als bei Nichtdiabetikern“, so Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco, Abteilung für Endokrinologie, Universitätsklinik Valencia.

WIRKUNG VON SGLT-2-HEMMERN

„Mit SGLT-2-Hemmern steht eine Substanzklasse zur Verfügung, welche mit einem insulinunabhängigen Wirkmechanismus zu einer deutlichen Blutzuckersenkung führt, indem mehr Glukose über den Harn ausgeschieden wird. Ein großer Vorteil von SGLT-2-Hemmern ist, dass sie die Glukosetriade (Nüchternblutzucker, postprandialer Blutzucker und HbA_{1c}) unabhängig von der Betazellfunktion senken. Gleichzeitig führt der Wirkmechanismus zu einer Abnahme von Körpergewicht und Blutdruck“, so Prof. Dr. Luc van Gaal,

Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik Antwerpen. Canagliflozin hemmt selektiv SGLT-2 und bewirkt eine Glukoseausscheidung von etwa 77–119 g täglich, dies entspricht einem Energieverlust von 240 bis 400 Kalorien pro Tag.²⁻⁴

BLUTZUCKERSENKUNG PLUS GEWICHTSVERLUST

Nach der Diagnosestellung stellt Metformin die laut Leitlinien empfohlene medikamentöse Primärtherapie bei Typ-2-Diabetes dar. Zu den derzeit noch ungelösten Problemen in der Diabetestherapie zählen der progrediente Verlauf der Erkrankung, der durch eine abnehmende Betazellfunktion gekennzeichnet ist, so-

wie die mit manchen antidiabetischen Therapien assoziierten und von Patienten gefürchteten Folgen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme, wie van Gaal erklärt. „Der fortschreitende Krankheitsverlauf mache bei vielen Patienten eine Dual- oder Tripletherapie notwendig, wobei sich die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie an der individuellen Symptomatik und an den Therapiezielen des Patienten orientieren sollte. Jeder Patient ist anders, weswegen die Auswahl der richtigen Kombinationstherapie jedes Mal eine neue Herausforderung ist“, betont Ampudia-Blasco. Medikamente, die mit einer möglichen Gewichtsreduktion einhergehen, hätten positiven Einfluss auf die Adhärenz und folglich auf den Therapieerfolg.

Abb. 1: HbA_{1c}-SENKUNG UNTER CANAGLIFLOZIN VS. SITAGLIPTIN

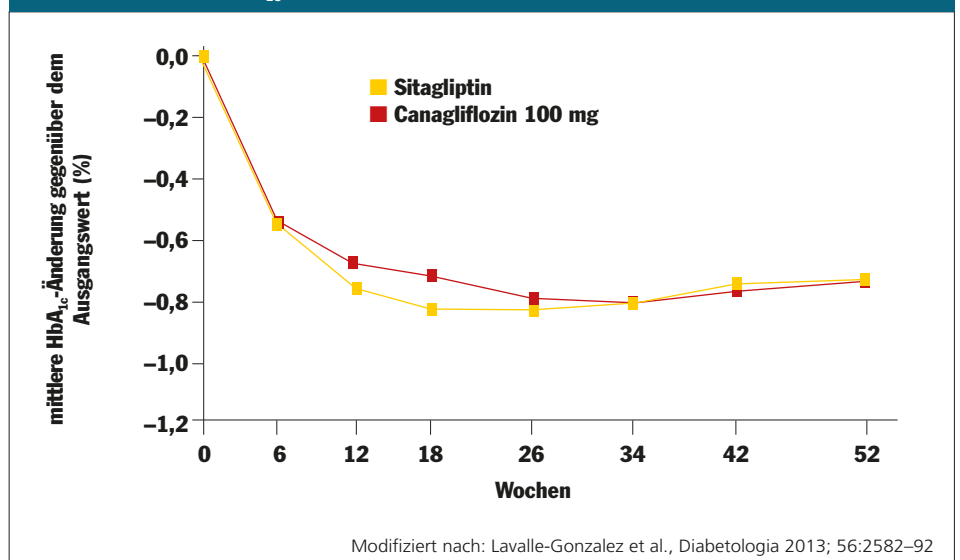
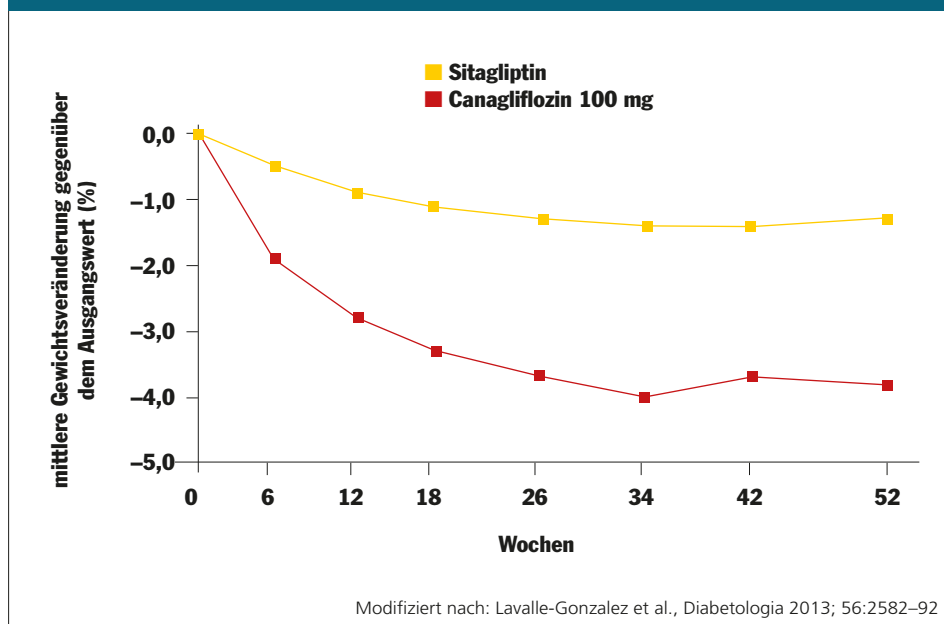


Abb. 2: GEWICHTSREDUKTION UNTER CANAGLIFLOZIN VS. SITAGLIPTIN



CANAGLIFLOZIN IST EIN GUTER KOMBINATIONSPARTNER

Die blutzuckersenkende Wirkung und zusätzliche vorteilhafte Effekte sowie die Verträglichkeit von Canagliflozin wurden in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Canagliflozin in der dualen Kombinationstherapie und in der Tripletherapie als potenter Kombinationspartner die Wirksamkeit der Hintergrundtherapie verbessert.^{5,6}

In der dualen Therapie mit Metformin konnte Canagliflozin bei Patienten, die mit Metformin alleine keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielten, in der Dosierung 100 mg den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker senken als die Zugabe von Placebo. Der Effekt war nach 26 Wochen vergleichbar mit der Zugabe des DPP-4-Hemmers Sitagliptin in der Dosierung 100 mg (Abb. 1). Unter Canagliflozin waren eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion (Differenz -2,4 kg; p < 0,001) (Abb. 2) und eine stärkere Senkung des systolischen Blutdrucks (Differenz -2,9 mmHg) und des diastolischen Blutdrucks (Differenz -1,4 mmHg) zu verzeichnen als unter Sitagliptin.⁵

In einer vergleichbaren Studienanordnung erzielte die Zugabe von Canagliflozin 100 mg auch eine mit Glimperid vergleichbare HbA_{1c}-Senkung; nach 52 Wochen betrug die Gewichtsunterschied jedoch rund 4,5 kg (ca. 4 kg Abnahme unter Canagliflozin vs. ca. 1 kg Zunahme unter Glimperid).⁷ Sowohl die stärkere HbA_{1c}-Senkung als auch

der Gewichtsvorteil durch Canagliflozin blieben langfristig erhalten, wie die 2-Jahres-Auswertung ergab.⁸

In der Tripletherapie wurde Canagliflozin sowohl zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff als auch zusätzlich zu Metformin und Pioglitazon untersucht. In beiden Kombinationen war Canagliflozin der Zugabe von Placebo überlegen. In der Dosierung 300 mg war Canagliflozin auch im Vergleich zur Zugabe von Sitagliptin überlegen.^{6,9}

Auch bei Patienten, die unter einer Insulintherapie (mit oder ohne Begleittherapie) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielen konnten, wurde durch die zusätzliche Gabe von Canagliflozin eine Senkung von HbA_{1c}, Gewicht und Blutdruck verzeichnet; gleichzeitig wurde der Insulinbedarf verringert.¹⁰

CANAGLIFLOZIN BEI SPEZIFISCHEN PATIENTENGRUPPEN

Eine Analyse von vier placebokontrollierten Phase-III-Studien, in denen Canagliflozin in Monotherapie sowie in Dual- und Triplekombination eingesetzt wurde, ergab, dass Canagliflozin in jedem Alter eine konsistent gute Wirkung zeigt: Patienten < 65 Jahre profitierten ähnlich von der Behandlung mit Canagliflozin wie Patienten der Altersklasse ≥ 65 Jahre.¹¹ Dies betraf sowohl die HbA_{1c}-Senkung als auch die Blutdruck- und Gewichtsreduktion, wie Prof. Dr. Andre Scheen,

Abteilung für Diabetologie, Universitätsklinik Lüttich, ausführte. Als weitere spezifische Patientengruppe wurde Canagliflozin auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bis Stadium 3 (eGFR 30–49 ml/min) untersucht. Auch bei ihnen kam es unter einer Behandlung mit Canagliflozin zu einer stärkeren Senkung von HbA_{1c}, Körpergewicht und Blutdruck als unter Placebo.¹²

AKTUELLES THEMA DIABETISCHE KETOAZIDOSE

Zwischen 2013 und 2014 meldete die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA Adverse Event Reporting System) Fälle von diabetischer Ketoazidose, Ketoazidose oder Ketose bei Patienten unter SGLT-2-Hemmern, von denen sich jedoch die überwiegende Mehrheit als – off-label-behandelte – Patienten mit Typ-1-Diabetes erwies. Um die Häufigkeit schwerer diabetischer Ketoazidosen bei Patienten unter Canagliflozin zu beurteilen, wurden Daten von 17.596 Patienten aus randomisierten Studien mit Canagliflozin analysiert, wobei gezeigt werden konnte, dass diese Komplikation bei mit Canagliflozin behandelten Patienten sehr selten auftritt und bisher nur bei zwölf Patienten (0,07%) beobachtet wurde.^{13,14}

In diesem Zusammenhang betont Schernthaner, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bisher an mehreren tausend Patienten im Rahmen eines Phase-III-Studienprogramms mit Studien zur Mono- und Kombinationstherapie sowie Studien zur Anwendung bei speziellen Patientengruppen (Patienten mit Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Ereignissen, ältere Patienten) überprüft wurden und dabei ein sehr gutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil festgestellt wurde.^{5,6}

- 1 Wright EM, Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280:F10-8
- 2 Lee YJ et al., Kidney Int suppl 2007; S27-35
- 3 Hummel CS et al., Int J Clin Pract 2013; 67:1267-82
- 4 Invokana® Fachinformation
- 5 Lavallo-Gonzalez FJ et al., Diabetologia 2013; 56:2582-92
- 6 Wilding JP et al., Int J Clin Pract 2013; 67:1267-82
- 7 Cefalu WT et al., Lancet 2013; 382:941-50
- 8 Leiter LA et al., Diabetes Care 2014; DOI 10.2337/dc13-2762
- 9 Forst T et al., Diabetes Obes Metab 2014; 16:467-77
- 10 Rosenstock J et al., ADA 2013, Poster P1084
- 11 Sinclair A et al., BMC Endocr Disord 2014; 14:37
- 12 Yamout H et al., Am J Nephrol 2014; 40:64-74
- 13 Peters et al., Diabetes Care. 2015; 38:1687-93
- 14 Erondul et al., Diabetes Care. 2015 Sep;38(9):1680-6

*Quellen:

- Should SGLT2 Inhibitors be an integral Part of a Personalized Treatment Plan for Type 2 Diabetes?
- Approaching type 2 diabetes from a new direction: SGLT2 inhibition and the kidney. Symposien im Rahmen des 51^{er} EASD, 14.-18. 9. 2014, Stockholm