

Jahrgang 36

Nummer 1/2014

<b>Canagliflozin</b> (E. Gysling) .....	1
Canagliflozin senkt die Glykämie, indem es durch die Hemmung eines Membranproteins in der Niere die Glukose-Rückresorption reduziert. Sein Stellenwert in der Therapie eines Typ-2-Diabetes ist zur Zeit noch sehr unbestimmt.	
<b>Alogliptin</b> (E. Gysling) .....	3
Mit Alogliptin ist ein weiterer DPP-4-Hemmer in der Schweiz eingeführt worden. Die Substanz führt zwar zu einer mässigen Senkung des HbA1c, konnte aber die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen nach einem akuten koronaren Ereignis nicht vorteilhaft beeinflussen.	

## Synopsis

### Canagliflozin

E. Gysling

Canagliflozin (Invokana®) ist ein neues Medikament zur oralen Behandlung eines Typ-2-Diabetes.

#### Chemie/Pharmakologie

Canagliflozin hemmt den Natrium-Glukose-Cotransporter 2 («sodium-glucose co-transporter 2», SGLT2). SGLT2 ist ein Membranprotein, das vorwiegend in der Niere vorkommt; es ist dafür verantwortlich, dass Glukose aus dem Primärurin in den proximalen Nierentubuli in die Epithelzellen aufgenommen und damit die renale Glukose-Rückresorption sichergestellt wird. Die Hemmung von SGLT2 führt zu einer *vermehrten renalen Glukoseausscheidung* und senkt so die Glykämie. Die Glukoseausscheidung hat eine osmotische Diurese zur Folge und kann daher den Blutdruck senken. Ein weiteres Transportprotein, SGLT1, findet sich ebenfalls in der Niere, reguliert aber nur etwa 10% der Glukose-Rückresorption. SGLT1 ist in der Darmwand für die Glukose- und Galaktoseaufnahme verantwortlich; Canagliflozin hemmt SGLT1 viel weniger als SGLT2, kann aber doch zu einer verzögerten intestinalen Glukoseaufnahme führen. Das neue Medikament ist nicht verwandt mit bisher erhältlichen Antidiabetika; voraussichtlich werden jedoch in Kürze weitere ähnliche SGLT2-Hemmer eingeführt.

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme erreicht Canagliflozin innerhalb von 1 bis 2 Stunden maximale Plasmaspiegel. Es ist durchschnittlich zu 65% bioverfügbar. Für den Metabolismus sind in erster Linie zwei Glukuronosyltransferasen (UGT1A9 und UGT2B4) verantwortlich. Die O-Glukuronid-Metaboliten sind inaktiv.

Zytochrome spielen eine geringe Rolle. Die Plasmahalbwertszeit liegt im Bereich von 11 bis 13 Stunden. Innerhalb von 4 bis 5 Tagen wird ein Fließgleichgewicht («steady state») erreicht. Die Elimination erfolgt zu 40% mit dem Stuhl und zu 30% mit dem Urin.

#### Klinische Studien

Gemäss den bei den amerikanischen Behörden (FDA) verfügbaren Daten wurden mit Canagliflozin neun Phase-3-Studien durchgeführt.<sup>1</sup> An diesen waren gesamthaft über 10'000 Patientinnen und Patienten beteiligt. Alle diese Personen hatten einen Typ-2-Diabetes, der unter der vorausgehenden Therapie nicht ideal unter Kontrolle war (HbA1c zwischen 7,0 und 10,5%). Canagliflozin wurde meistens in Tagesdosen von 100 mg und 300 mg getestet. Dabei wurde das Medikament als Monotherapie sowie in verschiedenen Kombinationen mit anderen Antidiabetika eingesetzt. Der primäre Endpunkt der Studien war die *Veränderung des HbA1c-Wertes* vom Studienbeginn bis am Ende der Doppelblindphase.

Als *Monotherapie* erbrachte Canagliflozin in einer 26-wöchigen Doppelblindstudie mit 584 Personen eine HbA1c-Senkung von 0,77% (mit 100 mg/Tag) bzw. 1,03% (mit 300 mg/Tag), während es unter *Placebo* zu einem leichten HbA1c-Anstieg (um 0,14%) kam.<sup>2</sup>

In den meisten anderen Studien wurde Canagliflozin *zu Metformin* (Glucophage® u.a.) hinzugefügt, teilweise noch in Kombination mit anderen Antidiabetika:

In einer grossen Doppelblindstudie erhielten 1450 Personen während 52 Wochen zusätzlich zu Metformin Canagliflozin (100 oder 300 mg/Tag) oder *Glimepirid* (6 oder 8 mg/Tag, Amaryl® u.a.). Die HbA1c-Werte wurden von Canagliflozin in der Tagesdosis von 100 mg ähnlich stark gesenkt wie von Glimepirid (um 0,82 bzw. 0,81%); die höhere Canagliflozin-Dosis war etwas wirksamer (HbA1c -0,93%, statistisch signifikant).<sup>3</sup>

Eine andere Studie diente dem Vergleich von Canagliflozin (100 oder 300 mg/Tag) und *Sitagliptin* (100 mg/Tag, Januvia®, Xelvia®) als Zusatz zu Metformin. Ein Teil der insgesamt 1284 Teilnehmenden erhielt für die ersten 26 Wochen nur *Placebo* als Zusatz. Bei diesen fand sich eine signifikante HbA1c-