

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 Masseneinheiten 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