

Dapaglifloosin – uudse toimemehhanismiga suukaudne antidiabeetiline ravim

Kersti Oselin – Ravimiamet, TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

- Dapaglifloosin on glükosuurilise toimega suukaudne antidiabeetiline ravim, mis pärsib glükoosi reabsorptsiooni neerutorukeses. Selle tulemusena tekib osmootne diurees, mille efektiivsus sõltub neerufunktsioonist (patsiendi hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) peab olema vähemalt 60 ml / min / 1,73 m²) ja vere glükosisisaldusest.
- Dapaglifloosinravi langetas seerumi glükohemoglobiini (HgA1c) taset keskmiselt 0,5–0,6%, mis on sarnane metformiini ja glipitsiidi maksimaalsete annuste kasutamisel saavutatavaga.
- Dapaglifloosini kasutamisel vähenes kehakaal (keskmiselt 2–4 kg). Kliinilistes uuringutes 2. tüüpi diabeediga patsientidel langetas ravim vähesel määral nii süstoolset (–4,4 mm Hg) kui ka diastoolset (–2,1 mm Hg) arteriaalset vererõhku. Kliiniline uuring arteriaalse hüpertensiooniga diabeedipatsientidel on käimas. Olemasoleva metaanalüüsi andmetel ei suurenda ravim kardiovaskulaarset suremust.
- Kliinilistes uuringutes esines dapaglifloosinigrupis platseeboja kontrollrühmaga võrreldes rohkem genitaalinfektsioone (4,8% vs. 0,9% uuritavatest), rinnavähki (8 [0,4%] vs. 0 juhtu) ja kusepõievähki (7 [0,16%] vs. 0 juhtu). Samuti ei saa välistada aine hepatotoksilist toimet.

Aprillis 2012 sai Euroopa Ravimiameti müügiloo dapaglifloosin (Forxiga, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG), mis on uudse toimemehhanismiga suukaudne antidiabeetiline ravim (1).

Dapaglifloosini registreeritud näidustus on järgmine: Forxiga on näidustatud vähemalt 18aastastel 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel glükeemilise kontrolli parandamiseks

- monoterapiana, kui ainult dieet ja füüsiline treening ei too kaasa piisavat glükeemilist kontrolli patsientidel, kellel peetakse metformiini selle talumatuse tõttu sobimatuks;
- kombinatsioonravi lisana kombinatsioonis teiste vere glükosisisaldust vähendavate ravimitega, sh insuliiniga, kui need koos dieedi ja füüsilise treeninguga ei taga patsiendil piisavat glükeemilist kontrolli.

Dapaglifloosini soovituslik annus on 10 mg üks kord ööpäevas nii monoterapiana kui ka teiste glükosisisaldust vähendavate ravimite ja/või insuliini ravikombinatsiooni lisana.

TOIMEMECHANISM

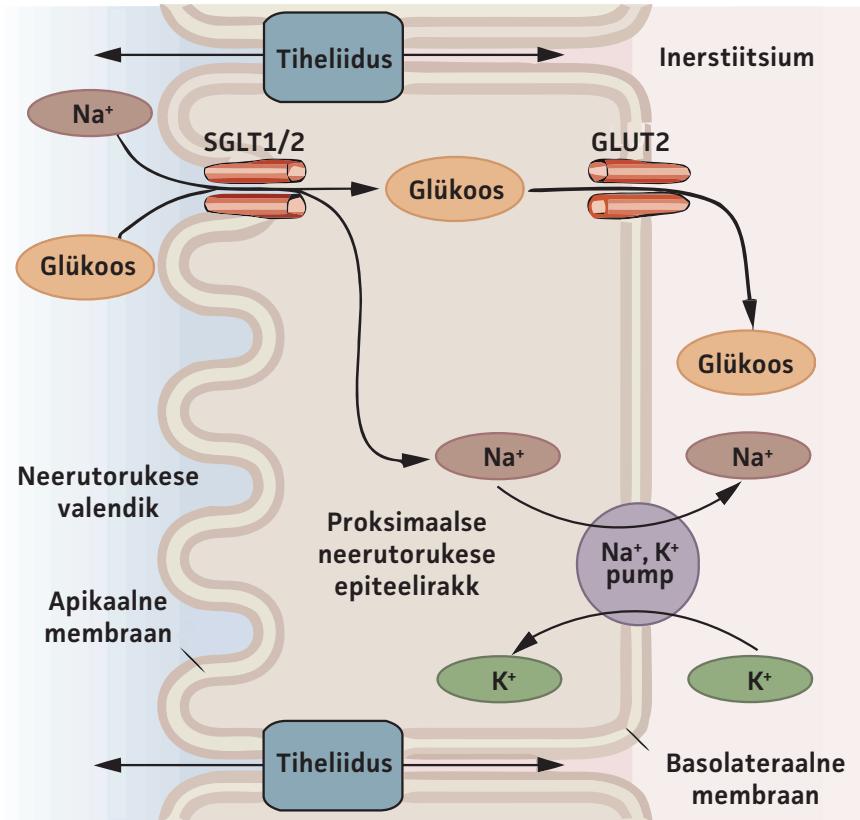
Dapaglifloosin on suukaudne antidiabeetiline ravim, mis toimemehhanismilt erineb kõigist praegu kliinilises kasutuses olevatest sama näidustusega ravimitest. Tegemist on esimese glükosuurilise ravimiga, mis suurendab glükoosi eritumist neerude kaudu. Dapaglifloosin pärsib naatriumi-glükoosi kaastransportija-2 (SGLT2, *sodium glycoce cotransporter-2*) talitlust proksimaalse neerutorukese alguses (vt joonis 1). SGLT2 on neerutoru-

keste epiteelirakkude membraanis olev transportvalk, mis vastutab umbes 90% glükoosi reabsorptsiooni eest neerudes. SGLT2 esineb selektiivselt neerutorukestes, kuid sama perekonna transportvalk SGLT1 esineb seedetraktis ning vähemal määral südames ja skeletilihastes. Dapaglifloosini toime on väga selektiivne, ta pärsib SGLT2 aktiivsust 1400 korda enam kui SGLT1 oma. Dapaglifloosini glükosuuriline toime sõltub vere glükosisisaldusest ja neerufunktsioonist. Dapaglifloosini toime ei sõltu insuliinist.

Mõõduka raskusega neerupuudulikkusega patsientidel korraldatud III faasi uuringus selgus, et dapaglifloosini toime nõrgenes võrdeliselt uuritavate eGFR-i vähenemisega. Dapaglifloosini toime oli säilinud, kuid oli oluliselt nõrgem (keskmise HgA1c taseme langus 0,33% [95% CI –0,80% kuni –0,14%]) patsientidel, kelle eGFR oli 45–60 ml / min / 1,73m². HgA1c taseme langust ei esinenud patsientidel, kelle eGFR oli alla 45 ml / min / 1,73m². Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (eGFR ≥ 90 ml / min / 1,73 m²) langetas dapaglifloosinravi HgA1c taset platseeborühmaga võrreldes keskmiselt 0,69% (95% CI –0,81% kuni –0,57%) ning patsientidel, kelle eGFR oli 60–90 ml / min / 1,73 m², langes HgA1c tase keskmiselt 0,54% (95% CI –0,64% kuni –0,44%). Ühes II faasi kliinilises uuringus eritus ööpäevas uriiniga glükoosi normaalse, kerge, keskmise ja raske neerupuudulikkusega 2. tüüpi diabeediga patsientidel vastavalt 85 g, 51 g, 18 g ja 11 g. Üheski III faasi uuringus ei täheldatud ravi käigus uuritavate neerufunktsiooni

Korrespondeeriv autor:
Kersti Oselin,
kersti.oselin@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
2. tüüpi diabeet, antidiabeetiline ravi,
dapaglifloosin, rinna- ja kusepõievähk



Joonis 1. Glükoosi reabsorptsioon proksimaalses neerutorukeses (kohandatud allika 5 alusel). Na⁺/K⁺-ATPaas basolateraalsetel membraanil viib Na⁺ rakust välja, tekitades Na⁺ gradiendi, mistõttu saab võimalikuks kaastransportvalgu SGLT2 vahendatud Na⁺ ja glükoosi transport raku sees on suurem kui interstiitsiumis, siis transportitakse glükoos passiivselt transportvalgu GLUT2 vahendusel interstiitsiumi. SGLT2 proksimaalse neerutorukese algusosas S1/S2 segmendis vastutab 90% glükoosi reabsorptsiooni eest. SGLT1 proksimaalse torukese S3 segmendis vastutab 10% glükoosi reabsorptsiooni eest. Seega soodustab dapaglifloosiin SGLT2 talitluse pärssimise kaudu neerude ultrafiltraati sattunud glükoosi väljutamist organismist.

halvenemist. Kui patsiendi neerupuudulikkus süveneb ning tema eGFR väärtused on < 60 ml / min / 1,73 m², siis tuleb dapaglifloosiinravi lõpetada.

Et dapaglifloosiin inhibeerib neerutorukeste naatriumi-glükoosi kaastransportijaid, siis suureneb koos glükoosi eritumisega ka naatriumi eritumine. Koostoimeuuringutes lingudiureetikum bumetaaniidiga ja hüpokloortiasiidiga suurenes naatriumi eritumine ja diurees dapaglifloosiini manustamisel koos diureetikumidega. Aditiivse toime tõttu on diureetikume saavatel patsientidel dapaglifloosiini soovitatav algannus 5 mg ööpäevas. Diureetilise toime ja hüpotensiivse toime tugevnemise tõttu on dapaglifloosiini algannus 5 mg soovitatav ka raviks angioten-

siini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid või angiotensiini retseptorite blokaatoreid saavatele patsientidele. Ehkki dapaglifloosiin põhjustas kliinilistes uuringutes vähese hemokontsentratsiooni (hematokritiväärtuse keskmine suurenemine 2%), oli selle kasutamisel trombembooliste tüsistuste esinemine sarnane platseeborühmaga.

TÕHUSUS

Müügiloa taotlemisel esitas ravimitootja kolme II faasi ja üheteistkümne III faasi kliinilise uuringu ning 26 kliinilise farmakoloogia uuringu tulemused (vt tabel 1). III faasi uuringute kestus oli 24 nädalat (ühel uuringul 52 nädalat), millest enamikul olid ka avatud jätku-uuringud kestusega 52–78 nädalat.

III faasi uuringutesse kaasati 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kellel veresuhkrisisaldus oli ebapiisavalt kontrollitud (H_gA_{1c} ≥ 7%, kahes uuringus H_gA_{1c} ≥ 6,5%). Keskmine diabeedi kestus dapaglifloosiini monoterapias uuringutes oli alla 2 aasta, kombinatsioonravi uuringutes üle 5 aasta. III faasi uuringute esmaseks tulemusnäitajaks oli enamasti H_gA_{1c} taseme muutus võrrelduna platseeborühma vastava näitajaga 24. ravinädalal. Ühes III faasi uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks uuritavate kehakaalu muutus 24nädalase ravi järel.

Kliiniliselt oluline H_gA_{1c} taseme langus esines nii monoterapias kui ka kombineeritud ravi kliinilistes uuringutes. Keskmine H_gA_{1c} taseme langus 24. ravinädalal oli uuringutes 0,52%–0,68%, mis on sarnane teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimite kasutamisel saavutatava H_gA_{1c} taseme langusega. Saavutatud H_gA_{1c} taseme langus püsis ka jätku-uuringutes, millest pikimas kestis ravi 102 nädalat. Dapaglifloosiini lisamine metformiinravile nendel uuritavatel, kellel metformiini monoterapiaga ei saavutatud diabeedi piisavat kontrolli, oli efektiivsusest sarnane glipisiidi-metformiini kombinatsioonraviga, s.t 52nädalase ravi järel oli H_gA_{1c} tase mõlemas rühmas sarnane (95% CI –0,11% kuni 0,11%).

Dapaglifloosiinravi grupis täheldati uuritavatel kehakaalu langust. Dapaglifloosiin kombinatsioonis metformiiniga langetas uuritavate kehakaalu võrreldes glipisiidiga 52. uuringunädalal 4,5 kg ja 102. nädalal platseeborühmaga võrreldes 3,07 kg. III faasi uuringus, mille esmane tulemusnäitaja oli uuritavate kehakaalu langus, vähenes 24nädalase dapaglifloosiinravi järel patsientide kehakaal platseeborühmaga võrreldes 2,08 kg (95% CI –2,84 kuni –1,31 kg). Kaheenergialise röntgenabsorptisoonimeetria uuringul (DXA) näidati, et uuritavate kehakaalu vähenemine ei olnud tingitud dapaglifloosiini diureetilisest toimest, vaid keha rasvamassi vähenemisest.

OHUTUS

Infektsioonid

Kõige sagedasemaks dapaglifloosiinravi kõrvaltoimeks on kuse- ja suguteede infektsioonid. Suguteede infektsioone (vulvovaginiit, balaaniit) esines 4,8%-l dapaglifloosiiniga ravitud patsientidel ja 0,9%-l platseeborühmas. Urotraktiinfektsioone esines 4,3%-l dapaglifloosiin- ja 3,7%-l platseeborühmas, põelonefriiti esines mõlemas grupis võrdsest harva (0,1%). Infektsioonide esinemissagedus oli suurem naistel. Enamik infektsioonidest olid kerge või mõõduka raskusega ja need paranesid tavapärase raviga. Püelonefriidi või urosepsise esinemisel

tuleb kaaluda dapaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

Maksakahjustus

Muutusi maksaanalüüsides esines võrdsest nii dapaglifloosiin- kui ka platseeborühmas (3,5–3,9% vs. 4%). Kõrvaltoimena teatati maksafunktsiooni häiretest võrdsest dapaglifloosiin- (0,9%–1,1%) ja platseeborühmas (0,9%). Ühel patsiendil tekkis dapaglifloosiinravi ajal ravimist põhjustatud äge hepatiit (transaminaaside aktiivsuse tõus > 10 korra ning bilirubiinisisalduse suurenemine > 2 korra üle referentsväärtuste ülemise piiri). Et välistada ei saa dapaglifloosiini võimalikku toksilist toimet maksale,

siis on soovitatav patsiendi maksafunktsiooni ravi ajal jälgida.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Dapaglifloosiini kardiovaskulaarset ohutust on hinnatud metaanalüüsis, millesse kaasati II ja III faasi uuringutes osalenud 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kellest 20%-l oli diabeet kestnud üle 10 aasta. Uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel esines NYHA klassifikatsiooni järgi III või IV astme südamepuudulikkus. Analüüsi esmane liitulemusnäitaja oli aeg kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või ajuinfarkti tekkeni või hospitaliseerimiseni ebastabiilse stenokardiaga. Selliseid juhte esines patsiendiaasta kohta 1,64%-l dapaglifloosiinravi ja 1,99%-l võrdlusravi saanud isikutel. Sellise juhtumi tekkimise suhteline risk (*hazard ratio*, HR) dapaglifloosiinravil oli 0,82 (95% CI 0,58–1,15). Platseeborühmaga uuringutes täheldati dapaglifloosiinravi rühmas mõningast süstoolse (erinevus platseeborühma näitajast –3,5 mm Hg) ja diastoolse (vastavalt –1,5 mm Hg) vererõhu langust 24. ravinädalal. Dapaglifloosiinravi grupis esines võrreldes platseeborühmaga 24. ravinädalal vähene seerumi lipoproteiinide (HDL, LDL) ja üldkolesterooli sisalduse suurenemine, kuid seejuures HDL/LDL suhe ei muutunud.

Pahaloomulised kasvaja

Pahaloomulisi kasvaja esines erinevates uuringutes 1,5%-l dapaglifloosiinirühma ja 1,4%-l kontrollrühma uuritavatest. 4287 patsiendil, keda raviti dapaglifloosiiniga, esines 8 rinnavähi juhtu, kuid 1941 kontrollrühma uuritaval ei esinenud ühtegi rinnavähi juhtu. Dapaglifloosiinravi saanutel avastati ka 7 kusepõievähi juhtu (kõik meespatsiendid), kontrollgrupis kusepõievähki ei esinenud. Esmaste rinnavähi ja kusepõievähi juhtude tekke mediaan oli vastavalt 248 (vahemik 39–334 päeva) ja 399 päeva (43–727 päeva). Võrreldes kirjeldatud juhtude arvu vastavate

Tabel 1. Ülevaade dapaglifloosiiniga tehtud III faasi uuringutest 2. tüüpi diabeediga patsientidel

	Uuringurühmad (n, patsientide koguarv uuringus)	Uuringu kestus (nädalad)	Dapaglifloosiini annus (mg)		
Esmane tulemusnäitaja: HgA1c taseme muutus 24./52. nädalal			2,5	5	10
Platseebo-kontrollgrupiga uuringud					
Monoteraapia	Dapaglifloosiin vs. platseebo (n = 274)	24	x	x	x
	Dapaglifloosiin vs. platseebo (n = 282)*	24	x	x	x
Kombinatsioonravi	Metformiin ning dapaglifloosiin või platseebo (n = 546)	24	x	x	x
	Glimepiriid ning dapaglifloosiin või platseebo (n = 592)	24	x	x	x
	Pioglitason ning dapaglifloosiin või platseebo (n = 420)	24		x	x
	Insuliin** ning dapaglifloosiin või platseebo (n = 800)	24	x	x	x
Nn aktiivse kontrollgrupiga uuringud					
Kombinatsioonravi	Metformiin ning dapaglifloosiin või glipisiid *** (n = 801)	52	x	x	x
Esmane kombinatsioonravi	Dapaglifloosiin koos metformiiniga vs. dapaglifloosiin monoteraapiana vs. metformiin monoteraapiana (n = 598)	24		x	
	Dapaglifloosiin koos metformiiniga vs. dapaglifloosiin monoteraapiana vs. metformiin monoteraapiana (n = 638)	24			x
Esmane tulemusnäitaja: kehakaalu muutus 24. nädalal					
Kombinatsioonravi	Metformiin ning dapaglifloosiin või platseebo (n = 180)	24			x
Esmane tulemusnäitaja: HgA1c taseme muutus 24. nädalal mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel					
Monoteraapia	Dapaglifloosiin vs. platseebo (n = 252)	24		x	x

* Uuringus oli ka rühm, kes sai 1 mg dapaglifloosiini ööpäevas.

** Vajaduse korral võisid patsiendid saada lisaks maksimaalselt kaht suukaudset antidiabeetilist ravimit.

*** Dapaglifloosiini ja glipisiidi annused tiiriti vajaduse järgi.

epidemioloogiliste andmetega, leiti, et nii rinnavähi kui ka kusepõievähi juhtude esinemine ületas oodatava juhtude arvu 2. tüüpi diabeediga patsientidel. Põhjuslik seos uue ravimi kasutamise ja kasvaja tekke vahel on vähetõenäoline, kuid ometi ebaselge. SGLT2 pole leitud ei kusepõies ega rinnanäärmekeoes. Et pioglitasoni kasutamisel on kirjeldatud kusepõievähi riski suurenemist (2), siis ei soovitata kombineerida dapaglifloosin- ja pioglitasonravi.

Jaanuaris 2012 otsustas USA Toidu- ja Ravimiamet dapaglifloosinile mitte anda müügiluba. Selle põhjuseks oli just rinnavähi ja kusepõievähi sagedasem esinemine dapaglifloosinirühmas võrreldes platseebo- ja kontrollgrupiga (3), sest umbes 20% II ja III faasi uuringutesse kaasatud patsientidest oli pärit Ameerika Ühendriikidest. Epidemioloogilistes uuringutes on leitud, et 2. tüüpi diabeetikutel on rinnavähki haigestumine suurem kui rahvastikus üldiselt. Ameerika Ühendriikides on teistest riikidest suurem rinnavähki haigestumine 2. tüüpi diabeediga naispatsientide seas (3,41 kuni 4,04 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta). Prognoositud rinnavähijuhtude arv kontrollgrupis oli 2,9; kuid tegelikult ühtegi haigusjuhtu kontrollgrupis ei esinenud. Et kontrollgrupis oli rinnavähijuhtude esinemine oodatust väiksem, ei saa välistada, et dapaglifloosinirühmas on tegelik rinnavähki haigestumine suurenenud. Ka kusepõievähki haigestumine on 2. tüüpi diabeetikutel suurem kui rahvastikus üldiselt. Tegelik kusepõievähi juhtude arv dapaglifloosinigrupi meespatsientidel ületas mitu korda (4,36 [95% CI 2,01–8,33]) oodatud juhtude arvu, kuid kontrollgrupis vastas tegelike juhtude arv oodatule.

KOKKUVÕTTEKS

Ravimi registreerimiseks esitatud kliinilised uuringud vastavad Euroopa Ravimiameti 2. tüüpi diabeedi ravimite arendamise kliinilisele juhendile (4). Dapaglifloosini efektiivsus on võrreldav

teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega. Uue ravimi kasude ja riskide suhte hindamisel oli Euroopa Ravimiamet seisukohal, et dapaglifloosini kõrvaltoimed, sh pahaloolumuliste kasvajate esinemine ja hepatotoksilisus, vajavad ka edaspidi jälgimist, kuid olemasolevatele ohutuseandmetele tuginedes kaalub ravimi kasutamisest saadav kasu üle võimalikud riskid. Võimaliku rinnaja kusepõievähi riski suurenemise kohta peaksid selgust tooma ravimitootja algatatav epidemioloogiline uuring ja IV faasi kliiniline uuring kardiovaskulaarse ohutuse hindamiseks. Arstid peaksid teavitama ravimiametit kõigist dapaglifloosinravi ajal tekkivatest esmastest rinnaja kusepõievähi juhtudest.

SUMMARY

Dapagliflozin – a new antidiabetic drug with a novel mechanism of action

Kersti Oselin¹

In April 2012 the European Medicines Agency approved marketing authorisation for the medicinal product Forxiga (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG) with the following indication: Forxiga is indicated in adults, aged 18 years and older, with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as monotherapy when diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate due to intolerance, and as add-on combination therapy in combination with other glucose-lowering medicinal prod-

ucts including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control.

The active substance of Forxiga is dapagliflozin - a competitive, reversible, selective and orally active inhibitor of the human sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), which reduces renal glucose reabsorption in proximal renal tubules leading to urinary glucose excretion. Eleven double blind, randomised, controlled clinical trials were conducted with 5,693 subjects with type 2 diabetes to evaluate the efficacy and safety of Forxiga; of them 3,939 subjects were treated with dapagliflozin. In active-controlled trials, dapagliflozin demonstrated equivalent effects on HbA1c level as near maximally effective doses of metformin and glipizide at one year. The most common side effects of Forxiga are urinary tract and genital tract infections. Specific safety issues regarding tumour incidence (especially breast and bladder cancer) in dapagliflozin-treated patients are to be followed up by regulatory agencies.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. European Medicines Agency. Press release „European Medicines Agency recommends authorisation of novel treatment for type 2 diabetes“, 20.04.2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/04/news_detail_001499.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
2. FDA, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, 19 July 2011 Briefing document. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>.
3. Oselin K. Pioglitasoni kasutajatel on kusepõievähi risk veidi suurenenud. Eesti Arst 2012;91(1):34–5.
4. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec6.
5. Mather A, Pollock C. Renal glucose transporters: novel targets for hyperglycemia management. Nature Reviews Nephrology 2010;6:307–11.

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia
Haematology-Oncology Clinic, Tartu
University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Kersti Oselin
kersti.oselin@ravimiamet.ee

Keywords:
type 2 diabetes, antidiabetic drugs,
dapagliflozin, breast cancer, bladder cancer