

Dapagliflotsiini

Forxiga, 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit, Bristol Myers Squibb

Dapagliflotsiinia käytetään tyyppi 2 diabeteksen hoitoon. Se on ensimmäinen myyntiluvan saanut natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiinin estäjä. Kyseisen kuljettajaproteiinin eston seurauksena glukosin imeytyminen munuaisista verenkiertoon vähenee ja glukosia vuotaa virtsaan, jolloin verensokeri laskee.

Natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiinin estäjät, kansanomaisesti glukosinpoistajat, lisäävät glukosuriaa eli rypälesokeripitoisen virtsan erittymistä.

Vaikutusmekanismi vie ajatukset diabeteksen historiallisille juurille: 1000-luvulle saakka diabetes diagnosoitiin virtsan sokerisesta mausta erityisten "vedenmaistajien" avulla. Virtsan makeuden vuoksi sairauden nimeen liitettiin latinan hunajaa merkitsevä sana "mellitus". Glukosurian aiheuttama tiheävirtsaus mainitaan diabeteksen oireena jo lääkäri Hesy-Ran papyruksessa Egyptin kolmannen dynastian ajalta vuodelta 1552 eKr.

Terveen aikuisen munuaiskeräset suodattavat päivittäin noin 180 g glukosia, mutta suodattunut glukosi imeytyy takaisin verenkiertoon lähes täysin ja vain alle 1 % päätyy virtsaan. Munuaisten kautta glukosia alkaa valua virtsaan vasta verensokerin ylitettyä tietyn raja-arvon, munuaiskynnyksen. Munuaiskynnys on keskimäärin noin 10 mmol/l, ja vanhuksilla suurempi, jopa yli 12 mmol/l. Näin ollen munuaiskynnys harvoin ylittyy muilla kuin diabetespotilailla.

Dapagliflotsiini on tarkoitettu yli 18-vuotiaalle tyyppi 2 diabetesta sairastaville parantamaan glukositasapainoa. Dapagliflotsiinia käytetään ainoana lääkkeenä elämäntapahoidon rinnalla niille potilaille, jotka eivät siedä metformiinia. Sitä käytetään myös yhdistelmähoitona muiden diabeteslääkkeiden, mukaan lukien insuliinin, rinnalla. Annos on yksi 10 mg:n tabletti kerran päivässä joko ruoan kanssa tai tyhjän vatsaan mihin aikaan vuorokaudesta tahansa.

Farmakologia

Glukosin suodattuminen munaiskeräsissä on vapaata, mutta imeytyminen takaisin verenkiertoon vaatii aktiivisia kuljetusmekanismeja. Kaksi kuljettajaproteiinia, SGLT1 ja SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 1 ja 2), aktivoi glukosin ja natriumin imeytymistä takaisin. Näistä SGLT2-kuljettajaproteiinia on vain munuaisissa, ja se vastaa valtaosin glukosin takaisin imeytymisestä.

Dapagliflotsiini estää SGLT2-kuljettajaproteiinin toimintaa ja siten glukosin takaisin imeytymistä. Kun hoidetaan tyyppi 2 diabetespotilaita 10 mg:n tableteilla, erittyä virtsaa päivittäin keskimäärin 70 g glukosia, mikä vastaa energiapitoisuudeltaan suunnilleen 280:aa kilokaloria. Glukosii vetää mukanaan nestettä, ja virtsamäärä lisääntyy keskimäärin 375 ml vuorokaudessa. Hoidon alussa myös natriumia ja uraattia erittyy hieman enemmän, mikä ei vaikuta seerumin natriumiin, mutta seerumin uraatti jää aiempaa matalammaksi.

Teho

Noin 4000:ää potilasta on hoidettu dapagliflotsiinilla 11 satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa verrokkitutkimuksessa. Diabetestasapainoa kuvaava glykolysoitunut hemoglobiini (HbA1c) pieneni lumelääkkeeseen verrattuna joko ainoana lääkkeenä käytettäessä tai erilaisissa lääkeyhdistelmissä noin 0,5–0,7 prosenttiyksikköä, kun HbA1c:n lähtötaso oli noin 8 %. Teho oli suurempi, jos HbA1c:n lähtötaso oli korkeampi. Dapagliflotsiini korjaa sekä paastoglukoosia että aterianjälkeistä glukosiarvoa.

Dapagliflotsiinilla hoidettujen potilaiden paino laski hoidon aikana. Eroa oli vuoden hoidon jälkeen 4,5 kg verrattuna glipitsidiin. Kahden vuoden hoidon jälkeen eroa oli 3 kg verrattuna lumelääkkeeseen. Kehon koostumusmittausten perusteella painonlasku johtui pääosin rasvakudoksen, myös sisäelinväliaineiden, vähenemisestä.

Dapagliflotsiinilla hoidettujen verenpaine pieneni: systolinen keskimäärin 4,4 mmHg ja diastolinen 2,1 mmHg. Tutkimuksista tehdyssä meta-analysissä havaittiin sydän- ja verisuonitautien vähentyneen noin viidenneksellä.

Dapagliflotsiinin teho heikkenee munuaisten vajaatoiminnassa, eikä sitä suositella käytettäväksi keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän kliinistä kokemusta. Heillä lääkealtistus on suurempi kuin henkilöillä, joiden maksa toimii normaalisti.

Haittavaikutukset

Yleisin dapagliflotsiinin haittavaikutus on hypoglykemia, jota esiintyy lähinnä yhdistelmähoitossa sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa. Glukosuria lisää virtsatie- ja sukuelintulehduksia: näitä esiintyi 4–5 %:lla 10 mg:n dapagliflotsiiniannosta saaneista. Tulehdukset olivat naisilla yleisempiä ja paranivat tavanomaisella hoidolla. Muita haittoja olivat muun muassa kirvely virtsatessa ja tiheävirtsaus, plasman kreatiiniipitoisuuden suureneminen ja nestehukka.

Dapagliflotsiinia saaneilla tutkittavilla todettiin kaikkiaan saman verran syöpätapauksia kuin lumelääkettä saaneilla. Virtsarakon ja rintarauhasen syöpätapauksia oli enemmän dapagliflotsiini- kuin lumelääkepotilailla, mutta esiintyvyyden erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Eläinkokeissa ei todettu minkään syöpien lisääntymistä. Dapagliflotsiinia ei suositella käytettäväksi yhdessä pioglitatsonin kanssa, koska myös pioglitatsoniin epäillään liittyvän hieman suurentunut virtsarakon syövän riski.

Pohdinta

Dapagliflotsiinin verensokeria alentava teho on samaa luokkaa kuin muillakin diabeteksen hoitoon käytetyillä tableteilla. Glukosurian lisääntyminen pienentää verensokeria riippumatta haiman beetasolujen insuliinin erityskyvyn vähenemisestä ja insuliinin tehon heikkenemisestä, niin sanotusta insuliiniresistenssistä. Näin lääke täydentää uudella mekanismilla hyvin hoitoa erilaisissa lääkeyhdistelmissä. "Hukkaan" erittyneen glukosin aiheuttama kalorienmenetys auttaa usein lihavien diabeetikoiden painonhallinnassa.

Euroopan lääkeviranomaisesta poiketen USA:n FDA hylkäsi dapagliflotsiinin myyntiluvan epäillyn rakko- ja rintasyövän vaaran vuoksi. Suurin osa havaituista syövästä todettiin alle vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta, mikä puhuu syy-seuraussuhdetta vastaan. Syy-seuraussuhdetta virtsarakko- tai rintasyövän ja dapagliflotsiinin välillä ei ole varmistettu.

Eeva Sofia Leinonen
*LT, sisätautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys
Yliääkäri, Fimea*

Artikkeli on julkaistu verkkolehdessä 17.12.2012.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 2012; 379: 507.

Hanefeld M ja Forst T. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, for diabetes. *Lancet* 2010; 375: 2196–7.

Neumiller JJ, ym. Sodium-glucose co-transport inhibitors. Progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70: 377–85.

White JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: A review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes* 2010; 28: 5–10.

HYVÄ TIETÄÄ

Forxiga-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 12.11.2012. Valmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä Product information.
