



Dapagliflozin und Krebsrisiko

Dapagliflozin and Risk of Cancer

Frage

Eine 73-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 erhielt im Oktober 2014 vom mitbehandelnden Diabetologen eine Verordnung von Forxiga® (Dapagliflozin) 10 mg einmal täglich, obwohl der HbA_{1c}-Wert unter der Kombinationsbehandlung mit Levemir® (Insulin detemir) 12 IE morgens und 16 IE zur Nacht sowie Novorapid® (Insulin aspart) zwischen 4 und 20 IE nach Blutzuckerwert und Metformin 1000 mg zweimal täglich mit 7,5 % im oberen akzeptablen Bereich lag. Als rechtfertigende Indikation wurde angegeben, dass die Patientin an Gewicht abnehmen wollte. Der BMI der Patientin lag aber zum damaligen Zeitpunkt bei 25,6 kg/m².

Etwa sechs Monate später (März 2015) wurde die Patientin von ihrem Gynäkologen zu einer Screening-Mammografie überwiesen, bei der sich in der linken Mamma im oberen äußeren Quadranten ein auffälliger Befund fand. Die anschließende Biopsie ergab ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) vom teils soliden, teils kribriformen Typ, das in toto entfernt wurde. Zwei Monate später erfolgte eine adjuvante Radiatio in Form einer Brachytherapie. Der behandelnde Hausarzt fragt nun, ob das Mammarkarzinom auf die Einnahme von Dapagliflozin zurückgeführt werden könne.

Antwort

In den frühen Zulassungsstudien von Dapagliflozin wurde zwar eine erhöhte Inzidenz von Brust- und Blasenkrebs beobachtet. Diese konnte weder in der weiteren Beobachtung noch im Tierversuch bestätigt werden. Abschließend lässt sich die Frage nach einem möglichen Zusammenhang nur durch eine große Langzeitstudie beantworten, die derzeit durchgeführt wird. Die Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen der Dapagliflozinbehandlung und dem Auftreten des DCIS im vorliegenden Fall ist eher gering. Es bestand aber sicher keine evidenzbasierte Indikation für die Verordnung dieses Medikaments, für das neben der „Laborkosmetik“ weder ein relevanter Patientennutzen noch die Langzeitsicherheit nachgewiesen ist.

Question

A 73 year old patient with diabetes mellitus type 2 was prescribed Forxiga® (Dapagliflozin) 10 mg once daily by a diabetologist (although HbA_{1c} was in the upper acceptable range (7.5 %) under a combination of Levemir® (Insulin detemir) 12 IE in the morning and 16 IE at night, Novorapid® (Insulin aspart) between 4 and 20 IE depending on blood glucose level, and Metformin 1000 mg twice daily). The justifying indication for Dapagliflozin was said to be the patient's desire to loose weight. The BMI of the patient, however, was only 25.6 kg/m². About six months later (March 2015) the patient was referred to a screening mammography by her gynecologist which revealed a pathologic finding in the upper outer quadrant of her left breast. The biopsy showed a partially solid, partially cribriform ductal carcinoma in situ which was resected in toto. Two months later the patient received adjuvant radiation in the form of brachy-therapy. The family physician of the patient now wants to know whether the breast cancer could have been caused by the treatment with Dapagliflozin.

Answer

In the early approval studies of Dapagliflozin, an increased incidence of breast- and bladder-cancer was seen. This observation was not confirmed in further follow up or in animal studies. A final conclusion regarding this question can only be drawn after a long term safety study which is currently ongoing. The probability of a causal relationship between Dapagliflozin treatment and the development of a DCIS in the patient described above seems low, but it can surely be stated that there was no evidence based indication for the prescription of the drug. Besides "laboratory cosmetics" we have so far no proof of safety or effectiveness regarding patient relevant outcomes for Dapagliflozin.

Wirkungsweise und Effektivität von Dapagliflozin

Dapagliflozin ist ein selektiver Hemmstoff des Natrium-Glukose-Cotransporters Typ 2 (SGLT-2), der für 90 % der

Rückresorption von Glukose im proximalen renalen Tubulus verantwortlich ist (die restlichen 10 % werden durch SGLT-1 rückresorbiert). Die Hemmung von SGLT-2 führt zu einer Glukosurie, damit zum Verlust von Glukose über

den Harn, und zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels [1]. Die Substanz wurde in Europa im Jahr 2012 durch die EMA zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, in den USA erst 2014 [2].

Die Effektivität von Dapagliflozin und anderen SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Ipragliflozin u.a.) in der glykämischen Kontrolle bei Diabetes mellitus Typ 2 wurde in zahlreichen Studien untersucht, die fast ausschließlich von den Herstellern finanziert und durchgeführt worden sind. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 zusammengefasst [1].

Es wurden 45 placebokontrollierte Studien mit einer Patientenzahl von $n = 11.232$ identifiziert, und 13 Studien ($n = 5175$), die einen SGLT-2-Inhibitor mit einer anderen aktiven Substanz verglichen. Nach einer Beobachtungszeit von 12–52 Wochen senkten die SGLT-2-Inhibitoren gegenüber Placebo den HbA_{1c} -Wert um 0,66 % (95%-Konfidenzintervall 0,58–0,73 %). Im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika kam es zu keiner signifikanten HbA_{1c} -Senkung (0,06 %, 95%-KI –0,05–0,18 %).

Neben der Blutzuckersenkung kam es durch die SGLT-2-Inhibitoren zu einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 1,8 kg (95%-KI 0,11–3,5 kg).

Das Verzerrungsrisiko für die vorliegenden Studien wird von den Autoren der Metaanalyse als hoch angesehen, vor allem aufgrund einer hohen Studienabbruchrate ($> 20\%$), einer nicht balancierten Abbruchrate zwischen den Studienarmen, bzw. fehlender Berichte über Abbruchraten und einer inadäquaten Behandlung fehlender Daten [3].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Dapagliflozin und Krebsrisiko

Als wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung fand sich eine signifikant erhöhte Anzahl von Harnwegsinfekten und Infektionen der Genitalorgane (Odds ratio 1,42; 95%-KI 1,06–1,90). Die absolute Risikozunahme lag zwischen 1,4 und 2,2 %, die „Number needed to harm“ (NNH) also zwischen 45 und 71. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist die diuretische Polyurie. Hypoglykämien traten nicht häufiger auf als unter Placebo oder Vergleichsbehandlung [3]. Die längste Sicherheitsnachbeobachtung betrug 78

Wochen. Als seltene Nebenwirkung wird von der FDA vor einer Ketoazidose gewarnt [4].

Bereits in den Zulassungsstudien der Phasen 2b und 3 war eine erhöhte Rate von Blasen- und Brustkrebs unter Dapagliflozin aufgefallen, weshalb die FDA den ersten Zulassungsantrag für die Substanz in den USA im Jahr 2012 zurückwies [5], obwohl die Unterschiede nicht signifikant waren. Es waren unter den 5478 mit Dapagliflozin Behandelten neun Fälle von Blasenkrebs aufgetreten, während unter den 3156 Kontrollpatienten nur ein Fall zu beobachten war. In den anschließend über 2000 analysierten Behandlungsjahren mit der Substanz trat jedoch nur ein einziger weiterer Fall auf, sodass die FDA den zunächst vermuteten Zusammenhang als zufällig erachtete und Dapagliflozin im Jahr 2014 zuließ [5]. Auch in einem Tierversuch konnte an Mäusen, die der 100-fachen therapeutischen Dosis ausgesetzt waren, keine erhöhte Krebsinzidenz festgestellt werden [6].

In den Zulassungsstudien fanden sich zudem neun Fälle von Brustkrebs unter den 2223 mit Dapagliflozin behandelten Patientinnen, während unter den 1053 Kontrollpatientinnen nur eine an Brustkrebs erkrankte. In den folgenden zwei Jahren traten dann jeweils drei Fälle in der behandelten und in der Kontrollgruppe auf. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant [5]. Die Heterogenität der Tumoren und der auch für Brustkrebs negative Tierversuch [6] werden als Argumente gegen eine kausale Bezie-

hung zwischen der Behandlung mit Dapagliflozin und der Entstehung von Brustkrebs angeführt.

Dennoch gibt zu denken, dass auch in der systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 zahlenmäßig eine höhere Inzidenz von Brust- und Blasenkrebs sowie eine höhere Gesamtmortalität unter SGLT-2-Inhibitoren berichtet werden, wenn auch die Unterschiede aufgrund der kleinen Absolutzahlen nicht signifikant sind [3]. In jedem Fall ist festzuhalten, dass bisher kein Nachweis erbracht wurde, dass SGLT-2-Inhibitoren über die „Laborkosmetik“ hinaus patientenrelevante Outcomes in irgendeiner Weise positiv beeinflussen.

Im Falle der oben geschilderten Patientin ist die Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des DCIS (bzw. der zufälligen Entdeckung durch eine nicht indizierte Mammografie) und der Behandlung mit Dapagliflozin eher gering. Es bestand aber sicher keine evidenzbasierte Indikation für die Verordnung von Dapagliflozin. Eine endgültige Antwort auf die Frage nach der Effektivität und Sicherheit von Dapagliflozin wird durch die derzeit laufende randomisiert kontrollierte DECLARE-TIMI58-Studie erwartet, in der 17.150 Patienten über mehrere Jahre mit Dapagliflozin oder Placebo behandelt werden. Das Ergebnis dieser Studie wird voraussichtlich erst 2019 zur Verfügung stehen [7].

September 2015
Andreas Sönnichsen

Literatur

1. Astra-Zeneca. Fachinformation Forxiga®. www.fachinfo.de/suche/fi/014133 (letzter Zugriff am 22.09.2015)
2. Astra-Zeneca. Pressemeldung. www.astrazeneca.de/medien/pressemeldungen/Article/20140226--diabetesmedikament-forxiga (letzter Zugriff am 22.09.2015)
3. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes – a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2013; 159: 262–74
4. FDA. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm446845.htm (letzter Zugriff am 22.9.2015)
5. Lin H, Tseng C. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol* 2014; DOI 10.1155/2014/719578
6. Reilly TP, Graziano MJ, Janovitz EB, et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of SGLT2 in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diab Ther* 2014; 5: 73–96
7. ClinicalTrials.gov Id.: NCT01730534. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534> (letzter Zugriff am 22.9.2015)