

Substanzen mit günstigerem Nebenwirkungsprofil

Stellenwert der neuen Antidiabetika

Die Resultate neuerer Studien wie ACCORD, ADVANCE und VADT sollten nicht interpretiert werden als Plädoyer für einen therapeutischen Nihilismus beim Typ-2-Diabetes. Sie haben zwar gezeigt, dass es in einem fortgeschrittenen Stadium des Diabetes, insbesondere wenn bereits makrovaskuläre Folgeschäden vorliegen, gerechtfertigt ist, die Behandlungsziele etwas höher anzusetzen und einen Glykohämoglobinwert von z.B. 7.5% nicht um jeden Preis senken zu wollen. Im frühen Verlauf der Krankheit ist nach dem heutigen Wissensstand eine Therapie mit möglichst normnaher Stoffwechselkontrolle aber durchaus anzustreben. Gar nie angezweifelt worden, ist der Effekt einer guten Einstellung des Diabetes auf mikrovaskuläre Komplikationen.

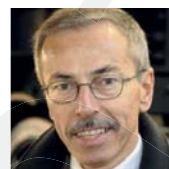
Dass sich nicht jede Blutzuckersenkung à priori günstig auf jeden Diabetesverlauf auswirkt, könnte mit verursacht sein durch das Nebenwirkungsprofil zahlreicher Medikamente, die zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden. Im Vordergrund stehen dabei die Tendenz zur Gewichtszunahme und insbesondere das Auftreten von Hypoglykämien. Es scheint, dass Unterzuckerungen bei gefährdeten Menschen das Auftreten von elektrophysiologisch deletären Veränderungen begünstigen können.

Therapieoption Inkretine

Die Suche nach Substanzen mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil war erfolgreich. Sie hat uns die Therapieoption der Inkretine gebracht, Substanzen, die sich neutral oder sogar günstig auf den Gewichtsverlauf auswirken und per se keine Hypoglykämien verursachen können. Im von der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) erarbeiteten Therapiealgorithmus werden sie bereits heute – nach dem überall primär propagierten Metformin – als möglicher zweiter Behandlungsschritt aufgeführt, neben Sulfonylharnstoffen und Glitazonen.

Die Geschichte der Inkretine begann vor über 40 Jahren mit der Entdeckung, dass bei oraler Zuckeraufnahme bedeutend mehr Insulin aus dem Pankreas freigesetzt wird, als wenn der Zucker in einer Menge, die einen identischen Blutzuckeranstieg bewirkt, intravenös infundiert wird. Es lag nahe, dahinter die Existenz von Darmhormonen, „Inkretinen“, zu vermuten. Solche Hormone konnten tatsächlich bald isoliert und charakterisiert werden.

Das wichtigste Inkretin ist das „Glucagon-like-Peptide 1“ oder „GLP-1“. Dieses wird heute therapeutisch genutzt. In Tabelle 1 sind die wichtigen Eigenschaften des Hormons zusammengefasst. Da der Inkretin-Effekt beim Typ-2-Diabetes vermindert ist, wäre GLP-1 an sich ein ideales Antidiabetikum. Es wird aber innert weniger als 5 Minuten vom Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) gespalten und damit unwirksam gemacht. Dies führte einerseits zur Ent-



Dr. med. Karl Scheidegger
St. Gallen

wicklung von Substanzen, welche ähnlich wirken wie GLP-1, durch DPP-4 aber nicht abgebaut werden können, den GLP-1-Analoga (oder Inkretinmimetika). Andererseits gelang es, Medikamente zu finden, welche die Wirkung des Enzyms DPP-4 blockieren und damit den Abbau der Inkretine stark verzögern, die DPP-4-Blocker (oder Gliptine).

DPP-4-Blocker

In der Schweiz sind derzeit drei verschiedene DPP-4-Blocker verfügbar: Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin (Tab. 2). Weitere werden folgen. Ihre durchschnittliche HbA1c-Senkung beträgt aufgrund der Studien ca. 0.7–1.0%. Es sei allerdings bei Antidiabetika generell daran erinnert, dass das individuelle Ansprechen auf viele Substanzen – sehr wahrscheinlich genetisch begründet – sehr verschieden ist. Dies ist mit ein Grund, dass es auch für Inkretin-basierte Therapien keine brauchbaren „Patientenprofile“ gibt, welche eine gezielte Behandlungsindikation erlauben würden. Bis zur Praxisreife der Pharmacogenomics gilt deshalb weiterhin das simple Vorgehen des Ausprobierens.

Alle DPP-4-Blocker senken sowohl den nüchternen als auch den postprandialen Blutzucker. Der Effekt auf das Gewicht ist neutral. Nebenwirkungen sind insgesamt selten und beschränken sich in der Regel auf den Gastrointestinaltrakt. Der Verdacht, dass Gliptine das Pankreatitisrisiko erhöhen könnten, liess sich nicht bestätigen. Da unter DPP-4-Blockern keine ernsthaften Hypoglykämien auftreten können, eignen sich diese Medikamente besonders bei körperlich aktiven Typ-2-Diabetikern und im Strassenverkehr.

TAB. 1 Wirkung von GLP-1

- ▶ Erhöhung der nahrungsinduzierten Insulinsekretion (zusammen mit anderen Inkretinen) um ca 60%
- ▶ Abhängigkeit dieser Wirkung von der Höhe des Blutzuckers; praktisch fehlend bei Normoglykämie. → kein Auftreten relevanter Hypoglykämien
- ▶ Postprandiale Unterdrückung der Glucagonproduktion und dadurch Bremsung der hepatischen Gluconeogenese. Dieser Mechanismus ist gestört beim Typ-2-Diabetes
- ▶ Verzögerung der Magenentleerung
- ▶ Zentrale Bremsung des Appetits
- ▶ Anregung des Betazell-Wachstums (tierexperimentell!!)

Eine „Rangliste“ der bisher verfügbaren Gliptine existiert nicht. Allfällige physiko-chemische Unterschiede (Bindungseigenschaften etc.) haben sich in der Praxis bisher nicht als relevant erwiesen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz könnte Saxagliptin leicht im Vorteil sein. Vildagliptin ist bei einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min nicht zugelassen; die Dosis von Sitagliptin muss reduziert werden.

Kombinationstherapien mit anderen oralen Antidiabetika sind bei Bedarf sinnvoll. Ihre Wirksamkeit wurde in Studien geprüft. Bevorzugt wird selbstverständlich eine Kombination mit Metformin, dem Therapeutikum erster Wahl. Die beiden Substanzen ergänzen sich pathophysiologisch. Zudem wirkt auch Metformin bremsend auf die DPP-4. Hypoglykämien treten unter dieser Behandlung nicht auf. Es existieren deshalb bereits fixe Kombinationspräparate von DPP-4-Blockern und Metformin (Tab. 2). Schlecht untersucht ist die Kombination von DPP-4-Blockern und Insulin. Sie bringt wahrscheinlich keine wesentlichen Vorteile.

Wie bei allen neueren Medikamenten kann über die kardiovaskuläre Sicherheit der Gliptine noch keine sichere Aussage gemacht werden. Insbesondere gibt es noch keine Studienresultate über „harte“ Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkte und cerebrovaskuläre Insulte. Immerhin weisen alle bisher verfügbaren Daten in die gleiche – positive – Richtung (siehe später).

GLP-1-Analoga

GLP-1-Analoga entgehen der Inaktivierung durch die DPP-4 durch eine veränderte molekulare Struktur im Vergleich zum endogenen GLP-1. Die beiden bisher verfügbaren Substanzen haben eine strukturelle Ähnlichkeit mit GLP-1 von 53% (Byetta®) und 97% (Victoza®). Im Unterschied zu DPP-4-Blockern führt die Verabreichung von GLP-1-Analoga zu supraphysiologischen Blutspiegeln. Es erstaunt deshalb nicht, dass sie mit ca. 1–1.5 % eine durchschnittlich etwas grössere HbA1c-Senkung bewirken als die Gliptine. Allerdings ist auch das Nebenwirkungspotenzial grösser. Diese Nebenwirkungen sind überwiegend gastrointestinal: Nausea, Erbrechen, Reflux, Völlegefühl, Obstipation und Diarrhoe. Alle Studien zeigen, dass in der Regel mit einer Gewöhnung zu rechnen ist. Eine Behandlung mit GLP-1-Analoga sollte deshalb niedrig dosiert begonnen und nach Massgabe der Verträglichkeit gesteigert werden. Die Wirkung von 2 x 10 µg Byetta® ist vergleichbar mit der von ca. 1.2 mg Victoza®.

Auch bei den GLP-1-Analoga ist ein unterschiedliches Ansprechen zu beobachten. Etwa 20 % Non-Respondern steht eine in etwa gleich grosse Gruppe von Diabetikern mit ausgesprochen guter GLP-1-Wirkung gegenüber. Ein Patientenprofil bezüglich Intensität der zu erwartenden Wirkung existiert auch für die GLP-1-Analoga nicht.

Günstiger Einfluss auf das Körpergewicht

Begünstigt durch die zentrale Appetithemmung und die Verzögerung der Magenentleerung mit entsprechend verstärktem Völlegefühl kann unter der Behandlung mit GLP-1-Analoga eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 3–5 Kilogramm erwartet werden. Ein weit ausgeprägterer Gewichtsverlust von deutlich über 10 Kilogramm ist allerdings nicht selten. Dank dieser sehr willkommenen Wirkung sind die GLP-1-Analoga neben dem Metformin die einzigen Medikamente in der Therapie des Typ-2-Diabetes, die

| TAB. 2 | | In der Schweiz aktuell verfügbare Inkretin-basierte Medikamente | |
|---|-----------|---|--|
| DPP-4-Blocker (Gliptine) | | | |
| ▶ Saxagliptin | | Onglyza® | |
| ▶ Sitagliptin | | Januvia®, Xelevia® | |
| ▶ Vildagliptin | | Galvus® | |
| Kombinationspräparate | | | |
| ▶ Sitagliptin + Metformin | Janumet® | Velmetia® | |
| ▶ Vildagliptin + Metformin | Galvumet® | | |
| GLP-1-Analoga (Inkretinmimetika) | | | |
| ▶ Exenatide | | Byetta® | |
| ▶ Liraglutide | | Victoza® | |

einen nachgewiesenen günstigen Einfluss auf das Körpergewicht haben.

Eine präzise Indikation für den Einsatz von GLP-1-Analoga wie auch der generelle Stellenwert dieser Medikamente ist noch nicht abschliessend festgelegt. Wegen ihrer günstigen Wirkung auf das Körpergewicht und des Fehlens ernsthafter Hypoglykämien sind sie zweifellos eine gute Alternative zum Einsatz eines Basisinsulins, insbesondere bei den zahlreichen Patienten mit tendenziell steigendem Gewicht, und in Situationen, wo Hypoglykämien zwingend vermieden werden sollten, z.B. bei Berufschaffern und Lokomotivführern. Bei Patienten, die unter einer intensivierten Insulintherapie unbefriedigt eingestellt sind bzw. ihr Gewicht nicht kontrollieren können, kann die Insulinbehandlung durch den Einsatz von GLP-1-Analoga oft auf die Injektion eines Basisinsulins reduziert, gelegentlich sogar ganz gestoppt werden. Leider gehört die Kombination von Insulin und Inkretinmimetika in der Schweiz aktuell noch nicht in den Pflichtleistungskatalog der Krankenkassen. Das entsprechende Bewilligungsverfahren wird zur Zeit bearbeitet. Bereits werden schon Phase-2 und -3 Studien mit fix kombinierten Insulin- und GLP-1- Präparaten durchgeführt.

Metformin, Glitazone und GLP-1-Analoga

Interessant ist eine Kombinationstherapie von Metformin, Glitazonen (Actos®) und GLP-1-Analoga. Sie ist nicht nur pathophysiologisch sinnvoll, sondern hat sehr wahrscheinlich auch einen Inselzell-präservierenden Effekt und verzögert damit das Auftreten eines „Sekundärversagens“. Sie kann fix dosiert werden und ist risikolos in Bezug auf relevante Hypoglykämien. Dadurch lässt sich auch die Häufigkeit von Blutzucker-Selbstkontrollen auf ein Minimum beschränken. In den USA wird diese Therapie derzeit in einer grossen Studie verglichen mit dem herkömmlichen Behandlungs-Algorithmus der ADA (Amerikanische Diabetesgesellschaft). Die Resultate werden mit Spannung erwartet.

Die Therapie mit GLP-1-Analoga ist teuer. Die Tageskosten liegen bei normaler Dosierung bei über 5 Franken. Dies verpflichtet dazu, bei ungenügendem Behandlungserfolg – gemessen an der HbA1c-Senkung, der Gewichtsreduktion und der Vereinfachung der Resttherapie – die Medikamente wieder zu stoppen. Wie bereits erwähnt, müssen in Kosten-Nutzen-Analysen von GLP-1-Analoga die Einsparungen, die durch eine Straffung der Therapie und/oder eine Reduktion der Blutzucker-Selbstmessungen erzielt werden können, mit berücksichtigt werden.

Auch für die Inkretinmimetika existieren noch keine genügenden Daten zur kardiovaskulären Sicherheit. Entsprechende Studien laufen. Zahlreiche experimentelle Fakten deuten sogar darauf hin, dass sie kardioprotektive Eigenschaften haben. GLP-1 hat eine positiv inotrope Wirkung auf das Herz. Es wirkt vasodilatatorisch. Die Glucoseaufnahme in Myokardzellen wird verbessert. Die postischämische Erholung der Herzmuskelzellen wird gefördert. Die für das Herz ungünstigen Proinsulinpiegel werden gesenkt.

Neues zu den „alten“ oralen Antidiabetika

Metformin: Metformin ist heute überall anerkannt als Erstlinientherapie bei Typ-2-Diabetes. Grosse epidemiologische Studien zeigen, dass die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Diabetikern unter Metformin-Therapie reduziert ist. Unter der Behandlung mit Metformin wird das Risiko, an einem mit Adipositas und Insulinresistenz assoziierten Malignom (z.B. Colon, Pankreas, Leber, Blase, Mamma) zu erkranken, gesenkt. Alter, Herzinsuffizienz und eine mittelschwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von über 30–40 ml/min gelten heute nicht mehr als Kontraindikationen für eine Metformintherapie. Eine chronische, hochdosierte Behandlung mit Metformin kann das Auftreten eines Vitamin B12-Mangels begünstigen.

Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe sind signifikant verschieden. Sie unterscheiden sich bezüglich des Risikos für (schwere) Hypoglykämien, der Zeitdauer bis zum Auftreten eines Sekundärversagens, des kardiovaskulären Risikos und der Gesamtmortalität, der Mortalität bei akutem Myokardinfarkt und des Karzinomrisikos.

Es existiert für alle diese Parameter eine fixe „Rangliste“. Gliclazid (Diamicon®) hat klar das beste Profil, gefolgt von Glimepirid (Amaryl® etc.). Glibenclamid (Daonil® etc.), welches an kardi-ale Sulfonylharnstoff-Rezeptoren bindet, sollte wegen seiner ungünstigen Eigenschaften nicht mehr eingesetzt werden.

Glitazone: Wegen seines ungünstigen kardiovaskulären Risiko- profils ist Rosiglitazon (Avandia) in der Schweiz nicht mehr verfügbar. Es ist aufgrund der Studienresultate nicht gerechtfertigt, Pio- glitazon (Actos®) deswegen in „Sippenhaft“ zu nehmen. So- wohl in der PROactive-Studie wie in Metaanalysen konnte ge- zeigt werden, dass Pioglitazon mit einem signifikant erniedrig- ten Risiko für Myokardinfarkt, Herztod und Schlaganfall assozi- ert ist. Bei vorsichtiger Patientenauswahl und guter Aufklärung ist die Gefahr, Oedeme und/oder eine Herzinsuffizienz zu entwik- keln, gering. Patienten mit Blasenkrebs oder erheblichen Risiko- faktoren für ein Blasenkarzinom sollten nicht mit Pioglitazon be- handelt werden.

Für alle anderen überwiegt der Nutzen dieses spezifische Ri- siko.

Gleiche Überlegungen gelten für das geringgradig erhöhte Frakturrisiko unter Langzeittherapie mit Pioglitazon. Bei Pati- entinnen mit entsprechendem Risikoprofil sollte auf die Behand- lung mit Actos® verzichtet werden. Unsere persönlichen Erfah- rungen mit Pioglitazon bei geeigneten Patienten sind gut und un- terstützen die Beurteilung zahlreicher Experten, dass Pioglitazon weiterhin eine bewährte Therapiemöglichkeit für Typ-2-Diabeti- ker ist.

Dr. med. Karl Scheidegger

Endokrinologie/Diabetologie FMH
Aerztehaus Vadianus
Vadianstr. 31, 9000 St.Gallen
kscheidegger@sunrise.ch

Literatur:

1. Chia C.W., Egan J.M; J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(10) : 3703 – 16
2. Garber A.J.; Glucagon-like peptide-1-based therapies: new developments and emerging data; Diabetes, Obesity and Metabolism 2008; 10(Suppl.3) : 22 – 35
3. Mudaliar S., Henry R.R.; Effects of Incretin Hormones on B-Cell Mass and Function, Body Weight, and Hepatic and Myocardial Function; Am J Med 2010; 123 : S19 – S27
4. M.A.Nauck (Guest Editor); Incretins; Best Practice and Research Clinical Endocri- nology and Metabolism 2009; 23 (4)

Take-Home Message

- ◆ Inkretine haben einen – pathophysiologisch gut erklärbaren – zuverlässigen Blutzucker-senkenden Effekt
- ◆ Inkretine verursachen keine ernsthaften Hypoglykämien. Sie sind mindestens gewichtsneutral.
- ◆ Allfällige Nebenwirkungen sind fast ausschliesslich gastrointestinal. Ernsthafte Nebenwirkungen sind (bisher) nicht bekannt
- ◆ Studien mit kardiovaskulären Endpunkten fehlen für die Inkretine noch. Experimentelle Daten deuten auf ein günstiges CV-Profil hin.
- ◆ Inkretine (GLP-1-Analoga) haben möglicherweise einen günstigen Einfluss auf die Beta-Zelle
- ◆ Inkretine haben das Potential, zu einer Standardtherapie des Typ-2-Diabetes zu werden
- ◆ Metformin bleibt klar medikamentöse Therapie erster Wahl beim Typ-2-Diabetes
- ◆ Metformin ist nicht mehr kontraindiziert im höheren Alter, bei kompensierter Herzinsuffizienz und mittelschwerer Niereninsuffizienz
- ◆ Sulfonylharnstoffe sind signifikant verschieden. Gliclazid ist Therapie erster Wahl
- ◆ Pioglitazon bleibt bei geeigneten Patienten mit Typ-2-Diabetes eine bewährte Therapiemöglichkeit