

Neue Antidiabetika

Bedeutung der Glukosesenkung im Management des Typ 2 Diabetes

Grundsätzliches Ziel im langfristigen Management des Typ 2 Diabetes ist die Verhinderung von makro- und mikrovaskulären Diabetes-Komplikationen. Hinsichtlich makrovaskulärer Komplikationen bringt die Senkung der Glukose allenfalls langfristig Vorteile; zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse sind andere Massnahmen, vor allem die Statintherapie und die Blutdruckeinstellung wirkungsvoller. Hinsichtlich der Prävention mikrovaskulärer Diabetes-Komplikationen ist die Glukose-Senkung aber entscheidend. Die American Diabetes Association (ADA) fordert deshalb ein HbA1c-Ziel von <7.0% für Patienten mit Diabetes.

Optionen der Glukosesenkung bei Typ 2 Diabetes

Grundlage der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes ist, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, Metformin. Gründe dafür sind, dass Metformin effizient Glukose senkt, dass für die Substanz Langzeit-Erfahrungen vorliegen, dass sie im Gegensatz zu Insulin und Sulfonylharnstoffen keine Hypoglykämien und im Gegensatz zu Insulin, Sulfonylharnstoffen und Glitazonen keine Gewichtszunahme verursacht, und dass Analysen aus klinischen Studien einen Vorteil von Metformin hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität nahelegen (1).

Sehr oft reicht aber eine Monotherapie mit Metformin nicht aus, und da Typ 2 Diabetes eine progressive Erkrankung ist, brauchen auch jene Patienten, die anfangs mit einer Metformin-Monotherapie adäquat eingestellt waren, im Verlauf meist eine Therapie-Erweiterung. Klassische Kombinationspartner von Metformin waren in der Vergangenheit Sulfonylharnstoffe und Insulin, mit den schwerwiegenden Nachteilen von Gewichtszunahme und Hypoglykämie-Gefahr. Das Thiazolidindion Pioglitazon ist ein weiterer möglicher Kombinationspartner von Metformin. Es konnte eine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse durch Pioglitazon gezeigt werden; Thiazolidindione haben aber den Nachteil einer Gewichtszunahme und einer vermehrten Wasserspeicherung, die zu Ödemen und zu einer kardialen Belastung führen kann; Pioglitazon ist deshalb bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert. Weiter hat Pioglitazon ungünstige Wirkungen auf die Knochendichte (2).

Neue Antidiabetika

Vor diesem Hintergrund ist klar, dass ein Bedarf nach neuen Antidiabetika besteht. In den letzten 10 Jahren wurden drei Substanzklassen in die Therapie des Typ 2 Diabetes eingeführt, die eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten darstellen: Zwei Inkretin-basierte Therapien (die GLP-1 Analoga und die DPP-4 Hemmer) und die SGLT-2 Inhibitoren.



PD Dr. med. Christoph H. Säly
Feldkirch



Prim. o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c.
Heinz Drexel
Feldkirch

Inkretin-basierte Therapien

Die physiologische Grundlage dieses Therapieansatzes wird durch den Inkretin-Effekt illustriert: Die orale Gabe von Glukose führt zu einer stärkeren Stimulation der Insulinfreisetzung und damit zu einem geringeren Anstieg der Blutglukose als die parenterale Gabe derselben Glukose-Menge. Dieser Effekt wird durch gastrointestinale Peptide, im Besonderen durch glucagon-like peptide (GLP-1) mediert. GLP-1 wird in den L-Zellen des Dünndarms produziert und nach Nahrungsaufnahme freigesetzt. Bei Typ 2 Diabetes ist diese GLP-1 Freisetzung gestört.

Die Hauptwirkung des GLP-1 ist die Steigerung der glukoseabhängigen Insulin-Freisetzung durch die Beta-Zelle. Darüber hinaus hemmt GLP-1 die Glukagon-Freisetzung nach dem Essen, verzögert die Magenentleerung und senkt die Nahrungsaufnahme. Diese Effekte wirken alle im Sinne einer Reduktion der Blutglukose. Das körpereigene GLP-1 hat allerdings eine sehr kurze Halbwertszeit von nur 1 bis 2 Minuten, es wird rasch durch die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) abgebaut.

Es wurden zwei Wege entwickelt, das Inkretin-System therapeutisch zu beeinflussen: Zum einen durch Einsatz von GLP-1 Analoga, die gegen den Abbau durch DPP-4 resistent sind, zum anderen durch Hemmung von DPP-4.

GLP-1 Analoga

Derzeit sind die GLP-1 Analoga Exenatid (Byetta®), Liraglutid (Victoza®), und Lixisenatid* am Markt, zwei weitere, langwirksame GLP-1 Analoga, Albiglutid* und Taspoglutid (Tarceva®), befinden sich in Entwicklung (3). Diese Medikamente werden wie Insulin subkutan injiziert, Exenatid

* In der Schweiz noch nicht zugelassen

(5 bzw. 10 µg) zwei Mal täglich bzw. in einer retardierten Form (2 mg) einmal wöchentlich, und Liraglutid (0.6–1.8 mg) sowie Lixisenatide (10 bzw. 20 µg) einmal täglich. Die durchschnittliche HbA1c Senkung durch GLP-1 Analoga liegt bei etwa 1%; sie ist abhängig vom Ausgangs-HbA1c, von der Begleittherapie und vom individuellen Ansprechen, 0.5% bis 1.5% HbA1c Reduktion wurden in Studien beobachtet. Durch GLP-1 Analoga wird die glukoseabhängige Insulinfreisetzung aus den Beta-Zellen stimuliert, bei niedrigen Blutglukosewerten (<4 mmol/l) kommt es deshalb nicht zu einer vermehrten Insulinsekretion. Dadurch werden Hypoglykämien vermieden.

GLP-1 Analoga führen zu einer Gewichtsabnahme um durchschnittlich etwa 3 kg, die individuelle Schwankungsbreite ist hier allerdings ausgeprägt. Die Gewichtsabnahme unter GLP-1 Analoga erscheint besonders vorteilhaft, wenn man bedenkt, dass zahlreiche andere Antidiabetika (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Pioglitazon) zu einer Gewichtszunahme führen.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen einer Therapie mit GLP-1 Analoga sind Übelkeit, Erbrechen, und Diarrhoe, die zumeist mild bis moderat ausgeprägt sind und häufig im Verlauf der Behandlung wieder verschwinden. Eine Dosis-Titration kann die Übelkeit oft vermindern. Unter Therapie mit GLP-1 Analoga wurden Fälle von Pankreatitis und Pankreas-Karzinomen berichtet, allerdings wurde ein kausaler Zusammenhang nicht bewiesen. Schwere Pankreatitiden treten etwa bei einem von 10 000 mit Exenatid behandelten Patienten auf, was der Häufigkeit dieser Erkrankung bei Typ 2 Diabetes generell entspricht.

Leider sind noch keine Langzeit-Studien verfügbar, die den Einfluss von GLP-1 Analoga auf die Inzidenz von Diabetes-Komplikationen, unerwünschte Wirkungen, Gewichtsverlauf, Lebensqualität oder Mortalität zeigen. Dem gegenüber stehen ihre Effizienz in der Glukosesenkung, das Fehlen von Hypoglykämien (soweit sie nicht mit Medikamenten kombiniert werden, die selbst Hypoglykämien verursachen), und die unter GLP-1 Analoga zumindest über den Zeitraum von 1 Jahr beobachtete Gewichtsabnahme und die grundsätzlich gute Verträglichkeit.

DPP-4 Hemmer

DPP-4 ist ein ubiquitäres Enzym, das verschiedene bioaktive Peptide, im Besonderen auch GLP-1 inaktiviert. Im Gegensatz zu den GLP-1 Analoga können DPP-4 Hemmer oral gegeben werden. Derzeit sind Sitagliptin (100 mg/d, mit Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz), Vildagliptin (50 mg 2 mal oder 1 mal täglich), Saxagliptin (5 mg/d, mit Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz oder bei Co-Therapie mit starken Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4/5), Linagliptin (5 mg/d, keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich), und Alogliptin (25 mg/d, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz) zur Glukosesenkung bei Typ 2 Diabetes zugelassen.

Die durchschnittliche HbA1c-senkende Wirkung der DPP-4 Hemmer ist etwas schwächer als jene der GLP-1 Analoga (knapp 1%, Schwankungsbreite 0.5–0.9%). Hinsichtlich des Körpergewichts sind DPP-4 Hemmer neutral; sie führen typischerweise nicht wie die GLP-1 Analoga zur Gewichtsabnahme, bedingen aber auch nicht, wie etwa Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Thiazolidindione eine Gewichtszunahme.

In den Studien berichtete unerwünschte Wirkungen unter DPP-4 Hemmer Therapie sind Nasopharyngitiden, Infektionen des oberen Respirationstraktes und Kopfschmerzen. Da DPP-4 ein

ubiquitäres Enzym ist, kann eine Modulation des Immun-Systems durch DPP-4 Hemmer nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von DPP-4 Hemmern und Pankreatitiden sowie Pankreas-Karzinomen wurde diskutiert, konnte aber ähnlich wie für die GLP-1 Analoga nicht nachgewiesen werden. Da unter Vildagliptin (Galvus®) und Alogliptin (Vipidia®) in seltenen Fällen erhöhte Leberenzyme bzw. Hepatitiden auftraten, wird eine Kontrolle der Leberenzyme unter diesen Medikamenten empfohlen.

Natürgemäß gibt es auch für die DPP-4 Hemmer noch keine Langzeitdaten zur Sicherheit. Über einen Zeitraum von 2 Jahren aber wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin (Januvia®) und Alogliptin in zwei grossen randomisierten Studien gezeigt. Für Saxagliptin (nicht für Alogliptin) wurde eine vermehrte Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz beschrieben. Ob sich diese Beobachtung in weiteren Analysen bestätigt oder einfach nur ein Spiel des Zufalls war, ist noch unklar.

SGLT-2 Hemmer*

Die Nieren filtern jeden Tag etwa 180 l Plasma, in dem gut 160 g Glukose enthalten sind. Bei Personen mit normalem Glukosestoffwechsel wird praktisch die gesamte Glukose im proximalen Tubulus rückresorbiert. Der wichtigste Transporter hierzu ist der sodium-glukose-cotransporter (SGLT)-2, der etwa 80 bis 90% der filtrierten Glukose rückresorbiert (4). Die Energie dazu holt der Transporter aus dem Natrium-Gradienten zwischen Tubulus und Interstitium, zusammen mit Glukose wird auch Natrium rückresorbiert. Dieser Mechanismus der Glukose-Rückresorption war über Jahrtausende für den Menschen ein Vorteil, weil so wertvolle Energie im Körper zurückgehalten werden konnte. Heute kann das effiziente Zurückholen von ausgeschiedener Glukose aber auch ein Nachteil sein, ganz besonders bei Patienten mit Diabetes, bei denen dadurch die Blutglukose weiter ansteigt.

Dapagliflozin (10 mg/d; Forziga®) und Canagliflozin (100–300 mg/d; Invokana®) sind in Europa und den USA zur Glukosesenkung bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes zugelassen, weitere SGLT-2 Hemmer befinden sich in Entwicklung. Die durchschnittliche Senkung des HbA1c (0.6–0.8%) entspricht etwa jener, die mit DPP-4 Hemmern erreicht wird. Die Wirkung der SGLT-2 Hemmer ist unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, Diabetesdauer, oder Betazell-Funktion; wie bei anderen Antidiabetika ist sie am stärksten bei hohen HbA1c Ausgangswerten (z.B. –2.7% HbA1c bei einem Ausgangs-HbA1c von 10–12%). SGLT-2 Hemmer wirken am besten bei guter Nierenfunktion; bei Patienten mit einer GFR von 30–60 ml/min ist ihre Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten mit einer GFR von >90 ml/min schon fast halbiert.

Hypoglykämien treten unter SGLT-2 Hemmern praktisch nicht auf (es sei denn, sie werden mit anderen Substanzen kombiniert, die Hypoglykämien verursachen) und die Medikamente führen zu einem Gewichtsverlust von 2 bis 3 kg, der in Beobachtungszeiträumen von bis zu einem Jahr stabil bleibt. Tatsächlich führen die SGLT-2 Hemmer zu einem täglichen Glukoseverlust von 50 bis 60g, was einem täglichen Kalorienverlust von 200 bis 240 kcal entspricht. Ein weiterer vorteilhafter Effekt ist eine geringe, aber signifikante Senkung des Blutdrucks unter SGLT-2 Hemmern (systolisch bis zu –7 mmHg). Dies ist zum einen dadurch zu erklären, dass das über

* In der Schweiz noch nicht zugelassen

SGLT-2 rückresorbierte Natrium eine Volumenexpansion verursacht und dass zum anderen die durch die Rückresorption bedingte Abnahme des Natriums am juxtaglomerulären Apparat eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems bewirkt.

Unerwünschte Wirkungen von SGLT-2 Hemmern in klinischen Studien waren eine erhöhte Inzidenz von vulvovaginaler Candidiasis (knapp 10% verglichen mit knapp 3% in Kontrollgruppen) und eine geringe, aber signifikante Zunahme von Harnwegsinfektionen (9% versus 6% in Kontrollgruppen). Der Hämatokrit nimmt unter SGLT-2 Hemmer-Therapie um 1 bis 2% zu; es gibt aber keine Belege dafür, dass dadurch das Risiko etwa für Thrombosen steigen würde. Elektrolytprobleme oder Nierenschäden traten unter SGLT-2 Hemmern nicht gehäuft auf. Unter Dapagliflozin traten in klinischen

Studien einige Fälle von Harnblasen- und Mamma-Karzinom auf. Der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Auftreten der Malignome (< 1 Jahr) passt aber nicht zum erwarteten zeitlichen Ablauf zwischen karzinogenem Stimulus und klinisch evidentem Karzinom und im Tierversuch war Dapagliflozin nicht krebserregend. Am wahrscheinlichsten ist, dass es sich bei diesem Signal um einen Zufallsbefund gehandelt hat.

Die familiäre renale Glukosurie ist eine benigne erbliche Variation, bei der loss-of-function Mutationen im SGLT2-Transporter zu einer Glukosurie führen. Die Patienten sind asymptomatisch und erleiden keine Hypoglykämien. Dieses Experiment der Natur legt nahe, dass eine pharmakologische Inhibition von SGLT-2 ein sicherer Weg zur Reduktion der Blutglukose ist.

Take-Home Message

- ◆ In den letzten 10 Jahren neu zugelassene Antidiabetika (GLP-1 Analoga, DPP-4 Hemmer, und SGLT2-Hemmer) sind eine wesentliche Bereicherung des therapeutischen Armamentariums bei Typ 2 Diabetes
- ◆ Diese neuen Antidiabetika verursachen im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen und Insulin keine Hypoglykämien
- ◆ Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, Insulin und Thiazolidindionen führen diese neuen Antidiabetika nicht zu Gewichtszunahme. DPP-4 Hemmer sind gewichtsneutral; GLP-1 Analoga und SGLT-2 Hemmer bewirken sogar eine moderate Gewichtsreduktion
- ◆ Naturgemäß gibt es noch keine Langzeit-Daten zur Sicherheit der neuen Antidiabetika. Dieser Umstand muss gegen die oben erwähnten Vorteile abgewogen werden

PD Dr. med. Christoph H. Säly

Prim. o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Drexel

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, VIVIT-Institut
Landeskrankenhaus Feldkirch, Carinagasse 47, A-6800 Feldkirch
vivit@lkhf.at

Literatur:

1. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
2. McKilloch DK et al. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com, last accessed Mar 14th 2014.
3. Dungan K et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com, last accessed Mar 14th 2014.
4. Abdul-Ghani MA et al. Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:230-8.