

Therapie des Diabetes mellitus

Stellenwert, Sicherheit und Kosten der neuen Medikamente

Die Entdeckung der Inkretine und ihrer Wirkung hat zur Entwicklung neuer Substanzen geführt. Mit den sogenannten GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmern scheint es erstmals möglich zu sein, den Verlauf des Diabetes mellitus langfristig zu beeinflussen.

JÖRG BOJUNGA

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes nimmt weltweit seit Jahren zu. In der Schweiz liegt sie in der erwachsenen Gesamtbevölkerung derzeit geschätzt etwa bei knapp 5 Prozent. Seit der letzten Aktualisierung der Behandlungsleitlinien besteht im Gegensatz zu früheren Empfehlungen bereits bei der Diagnose eines Diabetes neben den Allgemeinmassnahmen eine Indikation zur medikamentösen Therapie – in der Regel mit Metformin.

Problem: progredienter Verlauf

Ein Charakteristikum des Typ-2-Diabetes ist jedoch der klinisch progrediente Verlauf, bedingt durch eine zunehmende Betazellendysfunktion und eine Insulinresistenz. Eine adäquate Blutzuckerkontrolle mit langfristiger Normalisierung der Hyperglykämie ist mit den etablierten Therapieoptionen bei der überwiegenden Zahl der Patienten nicht zu erzielen: Bei nicht einmal der Hälfte der Patienten wird ein HbA_{1c}-Wert unter 7 Prozent erreicht. Eine Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes mit oralen Medikamenten vermag diese chronisch-progressive Natur der Erkrankung nicht hinreichend langfristig zu beeinflussen.

Merksätze

- ❖ GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren sind neuartige Substanzen, die einen den bisherigen OAD vergleichbaren Effekt auf das HbA_{1c}, den Nüchtern- und den Postprandialblutzucker aufweisen. Als besondere Substanzklasseneigenschaften sind eine Hemmung der Progression des Diabetes sowie kardioprotektive Wirkungen denkbar.
- ❖ DPP-4-Inhibitoren sind gewichtsneutral, unter GLP-1-Analoga ist zudem eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen. Die Rate an Hypoglykämien ist insgesamt sehr gering, während insbesondere bei GLP-1-Analoga die gastrointestinalen Nebenwirkungen und der zurzeit nur subkutane Applikationsweg ungünstig hervortreten.
- ❖ Daten zur Langzeitanwendung von GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmern liegen bis jetzt nicht vor, sodass zweifellos eine sorgfältige Beobachtung der Langzeiteffekte notwendig ist.

Das Inkretinsystem

Durch die Entdeckung der pathophysiologischen Rolle der Inkretine GLP-1 und GIP in der glukosestimulierten Freisetzung von Insulin haben sich neue therapeutische Möglichkeiten bei der Therapie des Typ-2-Diabetes ergeben. GLP-1 wird physiologischerweise nach der Nahrungsaufnahme im Darm freigesetzt und führt glukoseabhängig zu einer verstärkten Insulinproduktion und zu einer Insulinfreisetzung aus den Betazellen. Diese Effekte sind abhängig vom Blutzuckerspiegel: Nur oberhalb einer Schwellenblutzuckerkonzentration entfaltet GLP-1 seine Wirkung, bei normalen Blutzuckerspiegeln ist es gering aktiv, bei Blutzuckerwerten unterhalb von 65 mg/dl verliert es seine insulinotrope Wirkung ganz. Zudem hemmt GLP-1 die Magenentleerung sowie die Glukagonsekretion und führt über zentrale Mechanismen zur Verminderung der Nahrungsaufnahme und damit zur Abnahme des Körpergewichts.

Im Tierexperiment ist ferner nachgewiesen, dass GLP-1 die Neubildung von Betazellen fördert und ihren programmierten Zelltod vermindert. Die klinische Anwendung von GLP-1 als Antidiabetikum ist jedoch durch die Notwendigkeit einer intravenösen/subkutanen Dauerapplikation sowie durch seine kurze Halbwertszeit von 1 bis 2 Minuten durch enzymatische Deaktivierung limitiert.

GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmer

Durch pharmazeutische Entwicklungen ist es inzwischen auf zwei Wegen möglich geworden, die Wirkungen der Inkretine in der Diabetesbehandlung zu nutzen:

- ❖ GLP-1-Analoga oder Inkretinmimetika wirken wie GLP-1 über den gleichen Rezeptor, werden jedoch aufgrund einer veränderten Eiweissstruktur nicht so rasch durch das abbauende Enzym DPP-4 inaktiviert. Erster Vertreter dieser Substanzklasse war das Exenatid (Byetta®). Im Dezember 2009 wurde das GLP-1-Analogon Liraglutid (Victoza®) in der Schweiz zugelassen, das dem GLP-1 strukturell noch ähnlicher ist. Die Halbwertszeit des Liraglutid beträgt 12 bis 15 Stunden. Seit Kurzem ist Exenatid auch als langwirksames GLP-1-Analogon zur Therapie des Diabetes mellitus für die einmal wöchentliche Gabe zugelassen (Handelsname: Bydureon®). GLP-1-Analoga werden bis anhin ausschliesslich subkutan appliziert.
- ❖ DPP-4-Inhibitoren hemmen den Abbau des körpereigenen GLP-1 durch Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase-4, das normalerweise GLP-1 rasch inaktiviert. Hierdurch soll mehr endogen freigesetztes GLP-1 in der aktiven Form erhalten werden. DPP-4-Inhibitoren hemmen jedoch auch die Glukagonsekretion und vermindern so einen Blutzuckeranstieg nach einer Glukoseaufnahme. Drei bisher zugelassene Vertreter sind Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin.

Tabelle 1:

GLP-1-Analoga – Zulassung und Kosten

	Mono	+ Met	+ SH	+ Glitazon	SH/Me Gl/Me	Nieren- insuff.	Trans. > 3 ×	+ Insulin	Monats- kosten
Byetta®	-	+	+	+	+	(-)	+	*	164 Fr. 2 × 10 µg/Tag
Bydureon®	-	+	+	+	+	(-)	+	-	151 Fr. 2 mg/Woche
Victoza®	-	+	+	-	+	(-)	(-)	+	172 Fr. 1,2 mg/Tag

Met: Metformin; SH: Sulfonylharnstoffe; Gl: Glitazone; Trans.: Lebertransaminasen.
 * Byetta in Deutschland jetzt auch in Kombination mit Basalinsulin zugelassen.
 Für die Zulassung in Kombinationstherapie siehe Text.

Tabelle 2:

DPP-4-Hemmer – Zulassung und Kosten

	Mono	+ Met	+ SH	+ Glitazon	SH/Me Gl/Me	Nieren- insuff.	Trans. > 3 ×	+ Insulin	Monats- kosten
Vildagliptin (Galvus® u.a.)	+	+	+	+	-	+	-	-	71 Fr.
Sitagliptin (Januvia® u.a.)	+	+	+	+	+	+	-	+	65 Fr.
Saxagliptin (Onglyza®)	-	+	+	-	+	(+)	(-)	+	74 Fr.
*Linagliptin (Trajenta®)	+	+	+	+	+	+	+	-	71 Fr.

Met: Metformin; SH: Sulfonylharnstoffe; Gl: Glitazone; Trans.: Lebertransaminasen.

Zulassung und Wirkung der GLP-1-Analoga

Exenatid (Byetta®) ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes unter anderem in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff, wenn mit einer maximal verträglichen Dosis dieser OAD keine angemessene Blutzuckersenkung erzielt werden konnte. Die Startdosis sollte 2 × 5 µg/Tag s.c. für mindestens einen Monat betragen, dann kann auf 2 × 10 µg/Tag erhöht werden. Im Durchschnitt lässt sich damit eine Senkung des HbA_{1c} um 0,6 bis 1 Prozent erreichen. Bei den meisten Patienten ist eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen, die etwa 3 kg nach 30 Wochen beträgt. Typische Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, die im Verlauf der Therapie regredient sind und deren Entstehung durch die schrittweise Dosiserhöhung vermindert wird. Anfang 2012 wurde Exenatid auch als lang wirksames Präparat zur Therapie des Diabetes zugelassen: In dieser Präparation (Handelsname: Bydureon®) werden einmal pro Woche 2 mg s.c. appliziert. Liraglutid (Victoza®) wird einmal täglich injiziert (max. 1,8 mg), hiermit werden Senkungen des HbA_{1c} von 1,75 Prozent beschrieben. Die Zulassung erfolgte in Kombination mit Metformin oder SH sowie Metformin und SH, wenn mit einer maximal verträglichen Dosis dieser OAD keine angemessene Blutzuckersenkung erzielt werden konnte (vgl. auch *Tabelle 1*). Neu besteht eine Zulassung für Victoza® in Kombination mit dem basalen

Insulin Detemir® sowie in Deutschland auch für Byetta® in Kombination mit Basalinsulin. Auch mit Liraglutid nehmen die Patienten Körpergewicht ab. Eine Antikörperbildung wird im Gegensatz zu Exenatid offenbar weniger beobachtet. Ein Fertigpen 3 ml enthält 18 mg Liraglutid. Weitere GLP-1-Analoga stehen in Phase III der klinischen Entwicklung.

Zulassung und Wirkung der DPP-4-Hemmer

In der Schweiz zugelassen sind bis heute drei selektive DPP-4-Inhibitoren: Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Vildagliptin (Galvus®) und Saxagliptin (Onglyza®; *Tabelle 2*). Die Zulassung weiterer Gliptine ist beantragt, neue befinden sich in Phase III der klinischen Erprobung. Ein neues orales Antidiabetikum ist Linagliptin (Trajenta®), das die europäische Zulassung 2011 erhielt.

Sitagliptin ist für Typ-2-Diabetiker zugelassen, die unter Diät und körperlicher Aktivität sowie einer Monotherapie mit Metformin, einem Glitazon oder einem Sulfonylharnstoffderivat (bei Kontraindikationen gegen oder Unverträglichkeit von Metformin) nicht ausreichend eingestellt sind. Sitagliptin ist auch in Kombination mit Metformin plus einem Sulfonylharnstoffderivat, das heisst in einer Dreifachkombination, zugelassen. Sitagliptin hat zudem eine Zulassung als Monotherapie sowie in Kombination mit Insulin erhalten. Die Tagesdosis beträgt einmal täglich 100 mg, bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (GFR > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Neu ist die Zulassung für eine eingeschränkte Nierenfunktion:

Die zugelassene Dosis für eine GFR zwischen 30 und 50 ml/min beträgt 50 mg 1 × tgl., für eine GFR < 30 ml/min sowie bei Dialyse 25 mg 1 × tgl.

Vildagliptin (Galvus®) ist bei Typ-2-Diabetikern zur oralen Zweifachkombinationstherapie zugelassen, und zwar in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker unter einer maximal verträglichen Dosis von Metformin unzureichend eingestellt ist oder wenn der Blutzucker unter einer Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffpräparats unzureichend eingestellt ist und Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht möglich ist oder bei ungenügender Einstellung unter einem Glitazon. Neu ist die Zulassung für Vildagliptin als Monotherapie bei Kontraindikationen gegen oder bei Unverträglichkeit von Metformin. Eine Zulassung in Kombination mit Insulin besteht bisher nicht. Die Tagesdosis beträgt zweimal täglich 50 mg, bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (GFR > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei einer GFR < 50 ml/min sowie einer Nierenerkrankung im Endstadium besteht eine Zulassung für 50 mg 1 × tgl.

Sitagliptin und Vildagliptin sind inzwischen auch in einer fixen Kombination mit Metformin erhältlich (Janumet® und Velmetia® bzw. Galvumet®). Unter beiden Substanzen kommt es nicht zur Gewichtszunahme. Sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin oder Glitazonen treten

keine vermehrten Hypoglykämien auf. An Nebenwirkungen wurden selten Übelkeit und Durchfälle beobachtet. Saxagliptin (Onglyza®) ist bei Typ-2-Diabetes zugelassen als Monotherapie, wenn durch Diät und körperliche Aktivität keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird, sowie in Kombination mit Metformin, wenn eine Metforminmonotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und eine Sulfonylharnstoffmonotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, und in Kombination mit einem Thiazolidindion, wenn eine Thiazolidindionmonotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die Tagesdosis für Saxagliptin beträgt einmal täglich 5 mg, bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (GFR > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei mässiger bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion beträgt die Dosis 2,5 mg 1 × tgl. Bis anhin wird die Anwendung von Saxagliptin bei Nierenerkrankungen im Endstadium nicht empfohlen.

GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmer

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird die Behandlung älterer Menschen mit Diabetes im Alltag zunehmend relevanter. Für ältere Menschen liegen die Zulassungen der besprochenen Substanzen wie folgt vor:

- ❖ Sitagliptin: keine Dosisanpassung notwendig, für Menschen > 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor
- ❖ Vildagliptin: keine Dosisanpassung für Menschen > 65 Jahre;
- ❖ Saxagliptin: keine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, vorsichtige Anwendung für Menschen > 75 Jahre, es liegen nur begrenzte Daten vor
- ❖ Exenatid: Byetta® sollte bei Patienten > 70 Jahre mit Vorsicht angewendet werden, und die Dosisescalation von 5 µg auf 10 µg sollte konservativ erfolgen, bei Patienten > 75 Jahre ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt
- ❖ Bydureon®: Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich; da sich allerdings die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, muss auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden; bei Patienten > 75 Jahre ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt.
- ❖ Liraglutid: Dosisanpassung ist bei älteren Menschen > 65 Jahre nicht erforderlich, bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

Sicherheitsaspekte

Der Einsatz neuartiger Substanzen ist naturgemäss durch fehlende Daten zur Langzeitsicherheit geprägt. DPP-4-Inhibitoren weisen in der bisherigen Anwendung ein gutes Sicherheitsprofil auf. Wie bei den GLP-1-Analoga wurde inzwischen jedoch über das Auftreten von Pankreatitiden berichtet, der kausale Zusammenhang ist unklar. Der Patient sollte hierüber informiert werden. Eine Beeinflussung des Immunsystems wurde vermutet, die klinische Relevanz bleibt ebenfalls unklar.

Im Zusammenhang mit GLP-1-Analoga wurde bereits früh der Verdacht des gehäuften Auftretens von Pankreatitiden geäussert. Ebenso wurden bei der Anwendung sehr hoher Dosen Liraglutid bei Ratten C-Zell-Karzinome beobachtet. Zudem sind andere Tumorentitäten unter einer GLP-1-Therapie berichtet worden. Auch hier bleibt der kausale Zusammenhang

unklar. Zweifellos besitzen Typ-2-Diabetiker jedoch ein erhöhtes Risiko für unterschiedliche Malignome, die empfohlenen Tumorfrüherkennungsuntersuchungen sollten also unbedingt wahrgenommen werden. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt weiterhin, die Versorgungspraxis von sogenannten inkretinbasierten Wirkstoffen wie DPP-4-Hemmern oder GLP-1-Analoga beizubehalten.

Inkretinbasierte Therapien – bei wem anwenden?

Inkretinbasierte Therapien kommen bei Patienten zum Einsatz, die auf Metformin nicht mehr ausreichend ansprechen oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin vorliegt. Interessant scheint der Einsatz der DPP-4-Hemmer insbesondere auch bei älteren Menschen sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion zu sein. Die Zulassung einiger DPP-4-Hemmer bei eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zur Dialyse ist für orale Therapien nahezu einzigartig.

Bezüglich der Unverträglichkeit wird das Metformin jedoch nicht selten zu Unrecht beschuldigt. Insbesondere die gastrointestinale Verträglichkeit lässt sich verbessern durch eine Einnahme während oder nach dem Essen, zunächst abends, sowie eine langsame Dosissteigerung. Die Zieldosis für Metformin sollte 2 × 1 g betragen.

Viele Diabetologen bevorzugen DPP-4-Inhibitoren inzwischen als Kombinationspartner für das Metformin. Die noch weitverbreiteten Sulfonylharnstoffe als Kombinationspartner senken zwar ebenso das HbA_{1c}, im Verlauf kommt es jedoch häufiger zu Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Von beiden Faktoren ist bekannt, dass sie das Überleben des Diabetikers negativ beeinflussen können. Seit Längerem bestehen zudem Hinweise darauf, dass Sulfonylharnstoffe zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen. Neuere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen.

GLP-1-Analoga können vor allem dann erwogen werden, wenn eine Adipositas vorliegt und der Patient bei ausgeprägter Insulinresistenz unter insulinotropen Therapieformen deutlich an Gewicht zugenommen hat. Insgesamt stellen die GLP-1-Analoga daher bis heute eine Sonderindikation dar. Über die Sicherheitsaspekte sollte der Patient aufgeklärt werden, ferner sollten eine Anamnese bezüglich C-Zell-Karzinomen erhoben und gegebenenfalls eine Untersuchung der Schilddrüse erwogen werden. ❖

Prof. Dr. med. Jörg Bojunga

Leitung Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie,

Ernährungsmedizin

Medizinische Klinik I

Johann Wolfgang Goethe-Universität

Theodor-Stern-Kai 7

D-60590 Frankfurt am Main

Interessenkonflikte: Der Autor gibt an, Vortragshonorare von Novartis und MSD erhalten zu haben.

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 9/2012. Die Übernahme erfolgte mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Anpassungen an die Verhältnisse in der Schweiz erfolgten durch die Redaktion von ARS MEDICI.

*Die Online-Version dieses Artikels wurde am 5.11.2012 ergänzt.