

«Gliptine und Inkretinmimetika haben das beste Profil»

Inkretin-basierte Therapien mit Gliptinen und Inkretinmimetika sind in der Add-on-Therapie den anderen Antidiabetika überlegen. Diese Auffassung vertrat Professor Dr. Michael Nauck, Diabeteszentrum Bad Lauterberg. Die Substanzen hätten insgesamt das günstigste Eigenschaftsprofil.

UWE BEISE

Nach dem derzeit empfohlenen Therapiealgorithmus kommen im zweiten Schritt entweder Insulin, Glitazone oder Sulfonylharnstoffpräparate zum Zug, konstatierte Nauck. In Wirklichkeit jedoch habe man die Wahl zwischen sieben verschiedenen Substanzklassen.

Es kommen seiner Meinung nach also grundsätzlich auch Glinide, DPP-4-Hemmer, Alphaglukosidasehemmer und Inkretinmimetika in Betracht. «Es gibt kein ideales Antidiabetikum, alle verfügbaren Substanzen haben Vor- und Nachteile», sagte er – und fand sich damit zweifellos in Übereinstimmung mit seinen Kollegen.

Nauck machte sich jedoch für eine Inkretin-basierte Therapie mit DPP-4-Hemmern, den Gliptinen, oder Inkretinmimetika stark. Die Substanzen würden «sehr gut zu den Problemen bei Typ-2-Diabetes passen», meinte der renommierte deutsche Diabetologe. Diabetiker zeichnen sich bekanntlich durch eine nachlassende Insulinsekretion, eine Hyperglukagonämie und eine sich verringernde Betazellmasse im Pankreas aus. Doch wie können Inkretin-basierte Therapien diese Probleme angehen? Inkretine, wie das GLP-1 (Glucagon-like peptid-1), werden nach dem Essen respektive nach der Aufnahme von Glukose im Darm freigesetzt. In Abhängigkeit vom Glukosespiegel regen sie die Insulinproduktion in den Betazellen an, sie hemmen die Glukagonproduktion im Pankreas ebenso wie die in der Leber – allerdings nur bei hohen Blutzuckerspiegeln; bei Hypoglykämie stimulieren Inkretine die Glukagonresponse. Zumindest im Tierversuch stärken Inkretine die Betazellfunktion und hemmen die Apoptose. Als weitere günstige Inkretineigenschaft nannte Nauck die verzögerte Magenentleerung. «Entleert sich der Magen langsamer, dann verringern sich die postprandiale Hyperglykämie und die Triglyzeridämie.» Durch den Einfluss von GLP-1 fühlen sich die Patienten stärker gesättigt, sie haben weniger Hunger. Studien hätten gezeigt, dass die

Balloon-debate-Symposium

Nach den aktuellen Richtlinien der europäischen und US-amerikanischen Diabetesgesellschaften sollen neu entdeckte Typ-2-Diabetiker zunächst den Lebensstil anpassen, also Diät halten, das Gewicht reduzieren und sich viel bewegen. Wenn damit keine ausreichende Blutzuckereinstellung gelingt, wird das Biguanid Metformin (Glucophage®, Metfin® und Generika) empfohlen. Kann auf diese Weise die angestrebte Stoffwechseleinstellung nicht erreicht werden, soll ein weiteres Antidiabetikum hinzugefügt werden. So weit besteht unter den Experten weitgehend Einigkeit. Doch welches Präparat kommt für diesen zweiten Schritt infrage? In einem Balloon-debate-Symposium wurden die Eigenschaften der verschiedenen Antidiabetika vorgestellt. Die einzelnen Referenten stellten dabei ihre persönlichen Präferenzen in den Mittelpunkt.

Kalorienzufuhr unter einer Inkretin-basierten Therapie um 12 Prozent zurückgeht. Ob sich mit dieser Behandlung auch eine Kardioprotektion erreichen lasse, sei derzeit nicht bewiesen. Es gebe aber zuversichtlich stimmende Studien, meinte Nauck.

Nausea tritt meist nur vorübergehend auf

Die Wirkung der Inkretine wird physiologischerweise begrenzt durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), unter dessen Einwirkung GLP-1 in wenigen Minuten abgebaut wird. DPP-4-Hemmer, die sogenannten Gliptine, hemmen folglich den Abbau der Inkretine – jedoch nur dann, wenn diese nach der Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wurden. Inkretinmimetika hingegen ahmen das körpereigene Inkretin nach, werden aber nicht von DPP-4 abgebaut.

Mit den lang wirksamen, wöchentlich zu injizierenden Inkretinmimetika könnten – immer auf der Basis einer Metformintherapie – der Nüchtern-Blutzucker und das HbA_{1c} verringert werden, meinte Nauck. Auf längere Sicht sei eine Gewichtsabnahme um etwa 4 Kilogramm erreichbar. Hypoglykämien seien nicht oder kaum zu erwarten. Als Wermutstropfen nannte Nauck das Auftreten von Nausea. Diese Nebenwirkung sei für die Betroffenen unangenehm, aber glücklicherweise oft nur passager vorhanden. Nur wenige Patienten, etwa 5 Prozent, müssten deswegen die Therapie abbrechen.

Für die auf dem Markt befindlichen Gliptine gelte, dass sie das HbA_{1c} um etwa 0,6 bis 1 Prozent zu senken vermögen; etwa

Tabelle: Bewertung der verschiedenen Antidiabetika (nach Nauck)

Substanzklasse	Sulfonylharnstoffe/ Glinide	Glitazone	Insulin	Gliptine	Inkretin
HbA _{1c}	1	1	1-2	1	1-2
Mikrovask. Kompl.	0-2	0	2	0	0
Makrovask. Kompl.	-1	1	1	0	0
Wirkmechanismus	0	0-1	1	1	2
Schwere Nebenwirkungen	1	-1	1	1-2	-1
Unerwünschte Wirkungen	1	-1	1	1-2	-1
Kardiovask. Sicherheit	-1	-1	1	0	0
Gewicht	-1	-1/-2	-2	0	2
Hypoglykämien	-1	1-2	-2	1-2	1-2
Glukose-Selbstmessung	-1	2	-2	2	2
Dauerhaftigkeit	-2	1	0	0-1	0-2
Kosten	2	-1	-1	-1	-2
Ergebnisse (1,5)	-2 bis 0 (-1)	0 bis 3 (7)	1 bis 2 (6)	6 bis 10	4 bis 8

40 Prozent der Patienten erreichen nach Naucks Angaben die angestrebten Blutzuckerzielwerte. Der Einfluss auf den Nüchternblutzucker sei zwar gering, aber signifikant, das Körpergewicht werde kaum beeinflusst, ein Hypoglykämierisiko sei praktisch nicht vorhanden, Nausea spiele bei den Gliptinen keine Rolle.

Nauck verglich die Inkretin-basierte Therapie mit den anderen zur Verfügung stehenden Antidiabetika. Sulfonylharnstoffe seien zwar sehr kostengünstig, würden aber Hypoglykämien hervorrufen und zur Gewichtszunahme führen. Bei Gliniden sei die schnelle Wirksamkeit ein Vorzug, letztlich sei unter diesen Präparaten aber mit denselben Nebenwirkungen zu rechnen. Alphaglukosidasehemmer würden keine Hypoglykämien hervorrufen und hätten nur leichte gastrointestinale Nebenwirkungen. Ob sie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beeinflussten, sei aber fraglich. Eine Insulintherapie wiederum habe den Vorteil, «dass es praktisch immer klappt», nachteilig seien aber das Hypoglykämierisiko und die Gewichtszunahme. Nauck stellte einen eigenen Score vor, anhand dessen er die verschiedenen Antidiabetika qualitativ zu bewerten versuchte – auf der Basis folgender Kriterien:

- Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})
- Prävention von mikrovaskulären Komplikationen
- Prävention von makrovaskulären Komplikationen
- Attraktivität des Wirkmechanismus
- potenzielle schwere Nebenwirkungen
- potenzielle unerwünschte Ereignisse
- Effekt auf das Körpergewicht
- Hypoglykämierisiko
- Bedarf an Glukoseselbstmessung
- Dauerhaftigkeit der Blutzuckerkontrolle
- Arzneimittelkosten pro Tag.

Inkretin-Analogon: Exenatid (Byetta®)
DPP-4-Hemmer (Gliptine): Sitagliptin (Januvia®),
 Vildagliptin (Galvus®)

Je nach dem angenommenen Einfluss der jeweiligen Substanz(klasse) auf diese Parameter vergab Nauck Punktwerte, bei unsicherer Datenlage nahm er eine optimistische und eine eher kritische Bewertung vor:

-2: schlechtestmöglich; -1: leicht negativ; 0: neutral; +1: moderat positiv; +2: bestmöglich.

Die Resultate sind in der *Tabelle* zu sehen. Nauck fasste sie mit folgenden Worten zusammen: «Nur zwei Substanzklassen können eindeutig positiv bewertet werden. Inkretinmimetika und DPP-4-Hemmer (Gliptine).» Man solle diese Substanzen anstelle von Sulfonylharnstoffen einsetzen, lautete sein klinisches Fazit. Ein Symposiumsteilnehmer wollte wissen, ob die Pankreatitis tatsächlich eine Nebenwirkung von Exenatide sei, wie es einzelne Berichte suggerieren. Nauck meinte, die Frage sei, ob eine Pankreatitis tatsächlich häufiger bei diesen Patienten auftrete, als statistisch zu erwarten wäre. Schliesslich handle es sich bei den Typ-2-Diabetikern um Menschen, die oft Gallensteine hätten und mit den Risiken der Adipositas belastet seien. Manche hätten sicher eine chronische Pankreatitis. «Soweit ich weiss, gibt es keine Krankheitshäufung.» Man müsse die Möglichkeit einer Pankreatitis als Nebenwirkung sicher im Auge behalten, allerdings – so beruhigte Nauck – sei das Pankreatitisrisiko unter Inkretinmimetika so fraglich, dass dieser Aspekt für die Therapieentscheidung momentan keine Rolle spielen sollte. ■

Uwe Beise

Interessenkonflikte: keine