

Neue Substanzen in der Diabetologie

Darmhormon im Fokus der Forschung

Eine neue Generation von Antidiabetika soll künftig die Behandlung von Zuckerkranken erleichtern. Ihre Vorteile liegen vor allem in der geringeren Gefahr von Hypoglykämien und der fehlenden Gewichtszunahme beziehungsweise sogar der Gewichtsreduktion. Allen gemeinsam ist, dass sie sich vom System der Inkretinhormone ableiten, die im Dünndarm gebildet werden und physiologischen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel haben. Wie sich die einzelnen Substanzen unterscheiden und was sie leisten können, soll im Folgenden ausgeführt werden.

MICHAEL A. NAUCK

Schon seit den 1960er-Jahren ist bekannt, dass oral verabreichte Glukose zu einer erheblich stärkeren Insulinsekretion führt als die Infusion von Glukose. Dies nennt man den Inkretineffekt – die Ursache liegt in der Sekretion und «insulintropen» Wirkung von Darmhormonen, die bei einer kohlenhydratreichen Mahlzeit ausgeschüttet werden.

Wirkungen von GLP-1

Da diese Darmhormone – die Inkretine – den Insulinspiegel nur bei einem erhöhten Glukoseangebot ansteigen lassen, erregten sie das Interesse der Diabetesforscher. Als erstes Inkretin wurde 1993 GLP-1 (Glucagon-like-Peptide-1, deutsch Glukagon-ähnliches Peptid-1) entdeckt. Sehr rasch fand man heraus, dass GLP-1 auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Insulinsekretion

Merksätze

- Als erstes Inkretinmimetikum wurde Exenatide entwickelt, das zunächst aus dem Speichel einer Echse gewonnen wurde.
- Durch Hemmung des Abbauenzym DPP-4 kann mehr GLP-1 erhalten werden. Am weitesten entwickelt sind die DPP-4-Hemmer Sitagliptin und Vildagliptin.

steigert, und zwar in einer glukosekonzentrationsabhängigen Weise: Nur bei erhöhten Blutzuckerkonzentrationen entfaltet GLP-1 seine volle Wirkung, bei normalen Nüchternblutzuckerkonzentrationen ist es nur geringfügig aktiv und bei Blutzuckerwerten unterhalb von 65 mg/dl verliert es seine insulinotrope Wirkung vollständig.

Somit ist es nicht möglich, mit GLP-1 Hypoglykämien auszulösen. GLP-1 hat darüber hinaus andere Wirkungen, zum Beispiel supprimiert es das Gegenspielerhormon von Insulin – das Glukagon. Zudem verzögert es die Magenentleerung. Der Appetit wird gehemmt und das Sättigungsgefühl verstärkt, Probanden essen unter dem Einfluss von GLP-1-Infusionen weniger. Alle diese Wirkungen sind in ähnlicher Weise bei gesunden Menschen und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nachweisbar. In Tierexperimenten wurde zusätzlich beschrieben, dass die Neubildung von Langerhans-Inseln und insulinproduzierenden Betazellen durch GLP-1 gesteigert werden kann. Gleichzeitig wird der programmierte Zelltod (Apoptose) verhindert. Nettoeffekt ist eine Zunahme der Betazellmasse.

GLP-1 imitieren oder Abbau hemmen

Das Problem beim GLP-1 war nun allerdings, dass es selbst bei kontinuierlicher Zufuhr rasch und nahezu vollständig von proteolytischen Enzymen inaktiviert wird. Ausserdem werden sowohl das intakte, biologisch aktive GLP-1 als auch das proteolytische Abbauprodukt rasch renal eliminiert. Deshalb hat man nach Stoffen gesucht, die einerseits wie GLP-1 wirken, andererseits aber nicht so rasch inaktiviert werden und deshalb

Kasten 1: Indikationen für Inkretinmimetika

Der Einsatz von Inkretinmimetika kommt für Patienten mit Typ-2-Diabetes infrage, deren Stoffwechselkontrolle mit oralen Antidiabetika alleine nicht gelingt. Gegenüber der therapeutischen Alternative, dem Beginn einer Insulin-Therapie, hat die Behandlung mit Inkretinmimetika mehrere Vorteile:

1. Eine Dosistitration entfällt, da die allgemein wirksamen Dosierungen für nahezu alle Patienten zu gelten scheinen.
2. Bei richtiger Kombination mit anderen antidiabetisch wirksamen Medikamenten ergibt sich keine Gefahr für Hypoglykämieepisoden.
3. Statt eines Gewichtsanstiegs, wie er für den Beginn einer Insulin-Therapie typisch ist, beginnen die Patienten Gewicht zu verlieren. Dies allein könnte langfristig mit einer deutlichen Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils verbunden sein.

Mit den heute zur Verfügung stehenden Inkretinmimetika ist das häufigste Problem die Entwicklung von Übelkeit, insbesondere bei Therapiebeginn.

Liraglutide

Die Firma Novo Nordisk entwickelt ein Inkretinmimetikum, das strukturell der Muttersubstanz GLP-1 sehr viel ähnlicher ist als Exenatide. Diese strukturelle Veränderung führt zu einer Verlängerung der Halblebenszeit auf 12 bis 15 Stunden, sodass für Liraglutide eine einmal tägliche Injektion ausreicht. Wegen der längeren Wirkdauer wirkt Liraglutide auch deutlicher auf den Nüchternblutzucker. Mit der einmal täglichen Injektion von Liraglutide (bis zu 1,9 mg täglich) wird der HbA_{1c} um mehr als 1,7 Prozent gesenkt. Auch mit Liraglutide nehmen die Patienten deutlich ab. Bei Monotherapie oder Kombination mit Metformin treten keine Hypoglykämieepisoden auf. Derzeit werden Phase-III-Studien durchgeführt.

Exenatide-LAR («Long-Acting-Release»)

Um eine noch längere Wirkdauer zu erreichen, wurde Exenatide im Sinne einer Mikroverkapselung in ein Gerüst selbstauflösender Materialien eingebracht, sodass der Wirkstoff langsam freigesetzt wird. Mit einer einmal wöchentlichen subkutanen Injektion dieser Präparation (Exenatide-LAR) konnte eine sehr deutliche HbA_{1c}-Senkung um mehr als 1,7 Prozent erreicht werden. Übelkeit trat eher seltener auf als mit der zweimal täglichen subkutanen Gabe von Exenatide. Hypoglykämien wurden nicht provoziert. Mit einer hohen Dosierung (2 mg pro Woche) nahmen die Patienten auch deutlich Gewicht ab.

DPP-4-Hemmstoffe

Da GLP-1 durch die Peptidase DPP-4 gespalten wird, war es ein logischer Ansatz, durch Hemmung dieses Enzyms mehr endogen sezerniertes GLP-1 zu erhalten. Es gibt zahlreiche DPP-4-Hemmstoffe, am weitesten in der Entwicklung als antidiabetische

Medikamente sind Sitagliptin und Vildagliptin. Beide DPP-4-Inhibitoren sind in der Lage, bei einmal täglicher Gabe als Tablette eine recht weitgehende Hemmung der Enzymaktivität von DPP-4 über 24 Stunden zu erzielen. Nach Mahlzeiten findet sich dann eine Verdoppelung bis Verdreifachung der GLP-1-Anstiege (intaktes, biologisch aktives GLP-1). Dies geht einher mit einer Reduktion der Nüchternblutzucker und insbesondere der postprandialen Blutzuckeranstiege, einer Steigerung der Insulinsekretionsrate relativ zur Glukosekonzentration und einer Unterdrückung der Glukagonsekretion. Im längerfristigen Einsatz führen DPP-4-Inhibitoren, anders als andere insulinsekretionssteigernde orale Antidiabetika, nicht zum Gewichtsanstieg, sie sind generell als gewichtsneutral einzuschätzen.

Sitagliptin

Sitagliptin (MSD) ist in den USA, in der EU und auch in der Schweiz zur Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassen. 100 mg werden einmal täglich als Tablette verabreicht. Sitagliptin senkt in Monotherapie (im Vergleich zu Placebo) oder zusätzlich zu einer Therapie mit Metformin beziehungsweise Thiazolidindionen den HbA_{1c} um zirka 0,6 bis 1,0 Prozent. Wird es zusätzlich zu einer Metformin-Therapie verabreicht, senkt es den HbA_{1c} genauso stark wie der Sulfonylharnstoff Glipizid (Glibenese®). Allerdings steigt mit Glipizid das Körpergewicht an, während es unter Sitagliptin leicht abfällt. Hypoglykämien werden nicht beobachtet, ebenfalls keine Übelkeit.

Vildagliptin

Vildagliptin (Novartis Pharma) soll unter dem Handelsnamen Galvus® zugelassen werden. Die übliche Dosierung beträgt 100 mg einmal täglich als Tablette. Der HbA_{1c}-Wert wird im Vergleich zu Placebo um 0,6 bis 1,1 Prozent gesenkt. Hypoglykämien kommen nicht vor, ebensowenig Übelkeit. Im Vergleich mit Metformin war Vildagliptin in puncto HbA_{1c}-Senkung etwas weniger, im Vergleich mit Rosiglitazon (Avandia®) gleich stark

Kasten 2: Besonderheiten der DPP-4-Hemmer

Mit DPP-4-Inhibitoren gibt es eine neue Klasse von oralen Antidiabetika, die über eine Verstärkung der Inkretinwirkung insulinotrop wirken. Sie eignen sich damit besonders zur Ergänzung von Antidiabetika mit anderen Wirkmechanismen und heben sich von den Sulfonylharnstoffen beziehungsweise Gliniden durch einige Besonderheiten ab:

1. Es können, ausser in Kombination mit Sulfonylharnstoffen/Gliniden, keine Hypoglykämieepisoden provoziert werden (siehe Wirkungen von GLP-1).
2. Sie führen nicht zu einer Gewichtszunahme, sondern sind generell als «gewichtsneutral» einzuschätzen. Dies spricht dafür, dass durch GLP-1 vermittelte Mechanismen zur Verminderung des Appetits wirksam sind, wenn auch nicht im gleichen Ausmass wie mit hochdosierten Inkretinmimetika.

wirksam. Allerdings führte Rosiglitazon zu einem Gewichtsanstieg, während Vildagliptin keine wesentliche Änderung des Körpergewichtes nach sich zog.

Sitagliptin und Vildagliptin haben sich in klinischen Studien über eine Dauer von bis zu zwölf Monaten als sehr verträgliche und sichere Arzneimittel erwiesen, deren Nebenwirkungsprofil sich von Plazebo nicht nennenswert unterschied.

Fazit

Mit Inkretinmimetika und DPP-4-Inhibitoren stehen zwei Wirkstoffklassen zur Verfügung, die sich aus den Inkretinhormonen ableiten lassen. Es ist abzusehen, dass DPP-4-Inhibitoren als Tabletten geeignet sind, relativ früh eine Therapie mit Metformin zu ergänzen, mit verbesserten Aussichten, die HbA_{1c}-Ziele für die Diabetestherapie zu erreichen. Inkretinmimetika als

Injektionstherapie dürften am ehesten bei den Patienten zum Einsatz kommen, bei denen alternativ der Beginn einer Insulintherapie erwogen werden müsste. ■

Prof. Dr. med. Michael A. Nauck
Diabeteszentrum
D-37431 Bad Lauterberg/Harz

Interessenlage: Der Autor hat von den pharmazeutischen Unternehmen, deren Produkte im vorliegenden Artikel beschrieben werden, Honorare für Vorträge und Beratungen sowie Unterstützung für klinische Studien und Kongressreisen erhalten (Eli Lilly & Co., Amylin, Merck Scharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk).

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 4/07. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Autor und Verlag.