

Vildagliptin: ein neuer DPP-4-Hemmer auf dem Markt

Wirkprinzip und Anwendung – ein Kurzportrait

Die Auswahl an oralen Antidiabetika hat sich in den letzten Jahren deutlich erhöht. Eine neue Wirkstoffklasse stellen dabei die DPP-4-Inhibitoren dar. Nach Sitagliptin (Januvia®) hat Swissmedic nun mit Vildagliptin (Galvus®) den zweiten Vertreter zugelassen.

UWE BEISE

Klappern gehört bekanntlich zum Handwerk. Und so verwundert es nicht, wenn die Herstellerfirma Novartis ihr neues Antidiabetikum in einer Medienmitteilung vom November vergangenen Jahres anpreist: «Diabetesexperten setzen grosse Hoffnungen in Vildagliptin, da diese Substanz einige der bisher ungelösten Probleme der Diabetestherapie aus der Welt schaffen könnte.» Wie gross die Erwartung unter den Diabetologen tatsächlich sind, lässt sich schwer beurteilen. Eines scheint aber unbestritten: Mit den Gliptinen sind Substanzen mit einem neuartigen und interessanten Wirkmechanismus auf dem Markt. Sie zielen ab auf die Hemmung des Inkretinabbaus. Inkretine, wie GLP-1 (Glucagon-like peptid-1) und GIP (Glucose dependent insulinotropic peptide), werden nach dem Essen respektive nach der Aufnahme von Glukose im Darm freigesetzt und wirken auf die Inselzellen des Pankreas ein: über Rezeptoren auf den Betazellen wird die Insulinsekretion gefördert, über Rezeptoren der Alphazellen die Glukagonausschüttung gebremst. Beide Vorgänge erfolgen glukoseabhängig und führen zu einer Senkung des Butzuckers. Die Wirkung von GLP-1 ist dabei physiologischerweise

kurz, da das Inkretin innert ein bis zwei Minuten durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) inaktiviert wird. Gliptine hemmen nun dieses DPP-4 und verlängern damit die Inkretinwirkung. Professor Dr. Ulrich Keller, Leiter der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung am Universitätsspital Basel, wird in der Novartis-Medienmitteilung mit folgenden Worten zitiert: «Durch diesen Mechanismus werden nach einer Mahlzeit die Betazellen stimuliert und die Alphazellen gehemmt, womit der Blutzuckerspiegel sinkt. Das Schöne ist, dass dies glukoseabhängig geschieht: Je höher der Glukosewert, desto stärker die Wirkung von Vildagliptin. Umgekehrt lässt die Wirkung bei sinkendem Glukosespiegel nach, was das geringe Hypoglykämierisiko erklärt.»

Das fehlende oder sehr geringe Unterzuckerungsrisiko gilt als ein wichtiger Pluspunkt der DPP-4-Inhibitoren; ein weiterer besteht darin, dass sich diese Substanzen gewichtsneutral verhalten. Das Problem einer Gewichtszunahme, wie es bei Glitazonen, Sulfonylharnstoffen oder Insulin auftritt, ist hier also nicht gegeben.

Ein drittes grundlegendes Problem, vor dem die Diabetestherapie steht, ist die allmählich nachlassende Betazellfunktion bei Typ-2-Diabetikern. In Tierver-

suchen konnte gezeigt werden, dass Gliptine die Funktion der insulinproduzierenden Zellen womöglich länger aufrechterhalten. Ob dies auch beim Menschen der Fall ist, ist bislang unbekannt, da entsprechende Langzeitdaten noch fehlen.

..... Merksätze

- Gliptine haben einen neuartigen Wirkmechanismus. Er beruht auf der Hemmung des Abbaus von Inkretinen.
- Vildagliptin ist nach Sitagliptin der zweite DPP-4-Hemmer auf dem Markt.
- Die blutzuckersenkende Wirkung ist etwa so gross wie die bisheriger Antidiabetika.
- Gliptine können in Kombination mit den meisten anderen Antidiabetika verabreicht werden und bewirken eine additive Blutzuckersenkung.
- Gliptine sind gewichtsneutral und können ohne Hypoglykämierisiko verabreicht werden
- Es handelt sich um gut verträgliche Substanzen.
- Unter Vildagliptin müssen die Leberwerte überwacht werden. Patienten mit (fortgeschrittener) Niereninsuffizienz dürfen keine Gliptine erhalten.
- Für Gliptine fehlen derzeit noch Endpunktstudien mit Aussagen zur Morbidität und Mortalität.

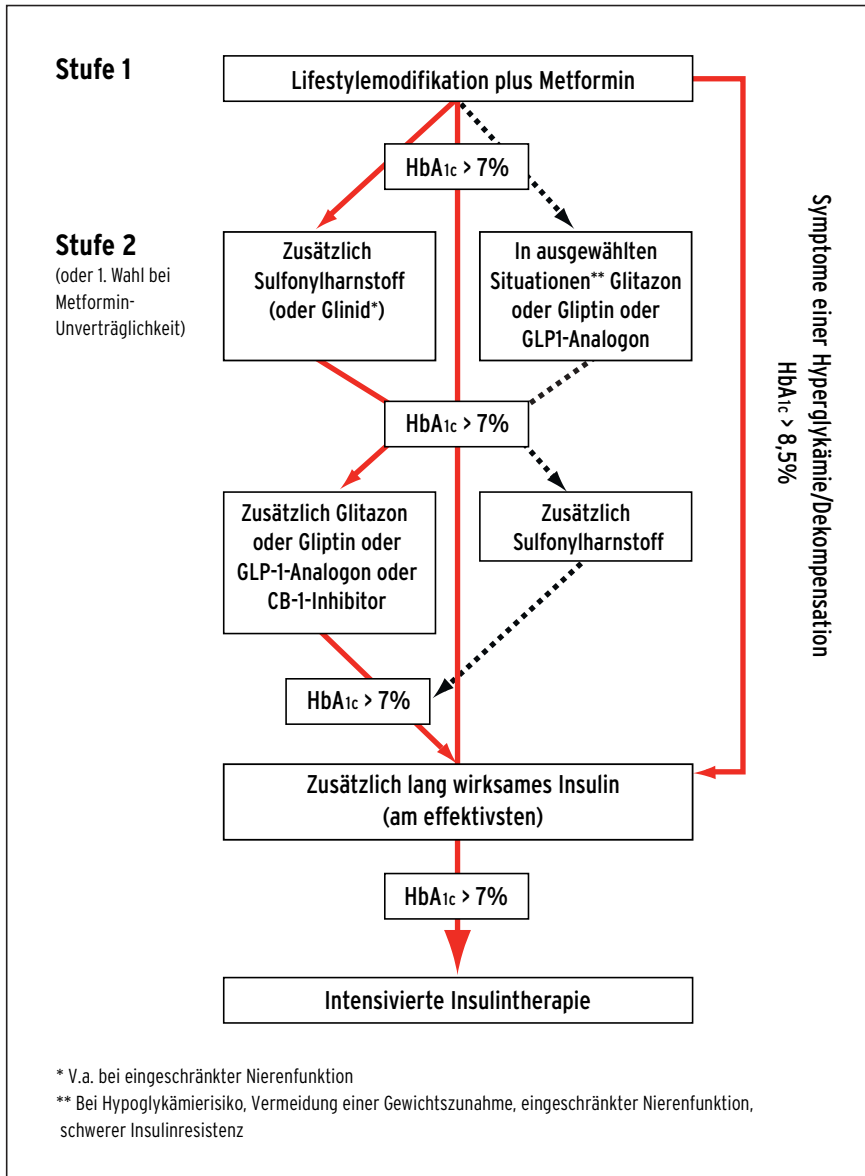


Abbildung: Schema zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (Consensus der SGED/SSD 2008)

Wirksamkeit nachgewiesen

Von allen DPP-4-Inhibitoren wurde Galvus nach Herstellerangaben am umfassendsten geprüft: Mehr als 14 000 Patienten wurden in klinischen Studien mit dem Antidiabetikum therapiert. Die Wirksamkeit liegt demnach in Monotherapie in etwa so hoch wie die der anderen verfügbaren Antidiabetika, in Kombination mit anderen Antidiabetika lassen sich additive Wirkungen feststellen. Kombiniert mit dem Erstlinienmedikament Metformin senkte Galvus den HbA_{1c}-Wert um zusätzlich 1,1 Prozent. «Da bereits eine Senkung des HbA_{1c} um 1 Prozent die mikrovaskuläre Komplika-

tionsrate um 37 Prozent vermindert, kann angenommen werden, dass Galvus die mit Typ-2-Diabetes verbundenen Spätfolgen reduziert», heisst es in der Medienmitteilung der Herstellerfirma. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen allerdings noch keine klinischen Endpunktstudien vor, die dies beweisen würden.

Vildagliptin ist gut verträglich

Vildagliptin hat sich bislang als gut verträglich erwiesen, die Herstellerfirma spricht von einem Nebenwirkungsprofil auf Plazeboniveau. Da jedoch über einzelne Fälle von Leberfunktionsstörun-

gen berichtet wurde, sollten Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn mit Vildagliptin vorgenommen werden, um die Grundwerte der Patienten zu bestimmen. Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Galvus im ersten Behandlungsjahr in einem Drei-Monate-Intervall und danach periodisch überwacht werden. Sind AST oder ALT 3-fach über die obere Norm erhöht, wird empfohlen, das Medikament abzusetzen. Auch bei Patienten mit (fortgeschrittener) Niereninsuffizienz sollen Gliptine nicht eingesetzt werden.

Zugelassen zur Mono- und Kombinationstherapie

Zugelassen ist Vildagliptin in der Schweiz sowohl zur Monotherapie (50 mg in Einmaldosierung unabhängig von den Mahlzeiten) als auch zur Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon, sofern mit diesen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt werden kann. Die Rolle der verschiedenen Antidiabetika ist in einem aktuellen Konsensus der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (Abbildung) dargestellt: Normalerweise beginnt die medikamentöse Therapie mit Metformin, bei unzureichendem Erfolg oder Unverträglichkeit des Biguanids wird im Regelfall ein Sulfonylharnstoff gewählt.

In einem im Oktober online publizierten gemeinsamen Konsensuspapier der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der American Diabetes Association werden DPP-4-Inhibitoren (noch) nicht im Therapiealgorithmus geführt.

Uwe Beise

Interessenlage: Diese Arbeit wurde (auch) unter Verwendung von Pressmaterial der Firma Novartis erstellt. Die Firma hat den Bericht nicht finanziert und auf den Inhalt keinen Einfluss genommen.