

Typ-2-Diabetes: Ein Weg über die Inkretine

Selektive reversible Dipeptidylpeptidase-4-Hemmung

Zu den neuen Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-2-Diabetes gehören Wirkstoffe, welche die Insulinfreisetzung durch die körpereigenen Inkretine fördern. Ein neuer Vertreter ist Saxagliptin.

BRITISH JOURNAL OF DIABETES & VASCULAR DISEASE

Sowohl Metformin wie Sulfonylharnstoffe können als Monotherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung der Blutzuckerziele nicht ausreichen. Dies hat die Entwicklung neuer Therapieprinzipien in den letzten Jahren beflügelt und zu ergänzenden Behandlungsoptionen geführt. Einer dieser Wege ist die Beeinflussung der Sekretion der körpereigenen, vom Darm sezernierten Inkretinhormone. Ihre herausragenden Vertreter, das Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1) und das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP), modulieren die Inselzellfunktion, die Magenentleerung und auch das Sättigungsgefühl. Eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Inkretine ist angesichts ihrer Kurzlebigkeit im Organismus nur über eine Hemmung ihrer Inaktivierung durch das Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) möglich, die mit der Wirkstoffgruppe der Gliptine gelingt.

Senkung des HbA_{1c}

Saxagliptin (Onglyza®) ist in der Europäischen Union, aber auch in den USA und in der Schweiz zugelassen. Die Einnahme erfolgt per os als Einmaldosis und unabhängig von den Mahlzeiten. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2,5 bis 5 mg. Der Wirkstoff wird rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration wird nach weniger als 2 Stunden erreicht, die mittlere Halbwertszeit wurde mit 2,2 bis 3,8 Stunden berechnet. Etwa 70 Prozent der Saxagliptindosis erscheinen im Urin, teilweise unverändert (12–29%), teilweise

metabolisiert. Bei Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion war die systemische Exposition nur wenig gesteigert, bei mittelschwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis angepasst werden. (Die Angaben im Schweizer Arzneimittel-Kompendium fordern auch zur Evaluation vor Therapiebeginn und allenfalls zur regelmässigen Überwachung der Nierenfunktion auf.) Daten zum hepatischen Metabolismus lassen den Schluss zu, dass die Pharmakokinetik von Saxagliptin durch andere Antidiabetika (Metformin, Glyburid, Pioglitazon) oder häufig gleichzeitig verschriebene Medikamente (Simvastatin, Digoxin) nicht verändert wird und dass Dosisanpassungen nicht notwendig sind. Eine verstärkte Wirkung ist jedoch bei Komedikation mit bekannten starken CYP3A4/5-Hemmern wie Ketoconazol oder Diltiazem zu berücksichtigen.

Die Auswirkungen auf die diabetische Stoffwechsellage anhand der Blutzuckerkontrolle sind in klinischen Studien an mehreren Tausend Patienten untersucht worden. Diese betrafen zunächst Typ-2-Diabetiker, die unter Metformin allein, unter Glibenclamid oder einem Glitazon – gemessen am HbA_{1c}-Zielwert < 7 Prozent – nicht ausreichend behandelt waren und durch Kombination mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo ihr Glykämieziel signifikant häufiger erreichten. Bei therapie-naiven Typ-2-Diabetikern erzielte die Kombination aus 5 oder 10 mg/Tag Saxagliptin und 500 bis 2000 mg/Tag Metformin signifikant grössere HbA_{1c}-Reduktionen als jede Therapie allein. Im Vergleich mit Placebo bewirkte die Saxagliptinmonotherapie häufiger einen HbA_{1c}-Wert von < 7 Prozent. In den Vergleichsstudien bewirkte die Verabreichung von Saxagliptin keine regelmässige Körpergewichtszunahme. Als Monotherapie verabreicht verlief die Entwicklung des Körpergewichts ähnlich wie unter Placebo.

Kaum Hypoglykämien

Saxagliptin wird generell gut vertragen. In den Phase-III-Studien waren Kopfschmerzen, Infekte der oberen Luftwege, Harnwegsinfekte und Nasopharyngitis sowie Rückenschmerzen die am häufigsten rapportierten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungsprofile verhielten sich bei Mono- oder Kombinationstherapie ähnlich. Im Vergleich zu Placebo waren die Nebenwirkungen ebenfalls sehr ähnlich.

Die verschiedenen Studien mit dem neuen Gliptin allein oder in Kombination lassen keine häufigeren Hypoglykämien erkennen. In der Kombination mit Metformin wurde für Saxagliptin eine Hypoglykämiehäufigkeit von 0,5 Prozent, für Placebo von 0,6 Prozent beobachtet. Hypoglykämien waren unter der Kombination mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid

Merksätze

- ❖ Saxagliptin ist ein oraler DPP4-Hemmer, der als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika zu mittleren HbA_{1c}-Reduktionen von 0,6 bis 0,9 Prozent führt.
- ❖ Als Behandlungsvorteile gelten die gute Verträglichkeit sowie das Fehlen von Gewichtszunahme und Hypoglykämien.

häufiger (13,3% mit 2,5 mg/Tag und 14,6% mit 5 mg/Tag Saxagliptin, gegenüber 10,1% bei Glibenclamid-Aufwärtstitration). Unter der Saxagliptinmonotherapie bei therapie-naiven Typ-2-Diabetikern wurden keine bestätigten Hypoglykämien gemeldet.

Therapeutische Überlegungen

Gemäss amerikanischen und europäischen Richtlinien ist für Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Erstlinientherapie mit Metformin (mit Aufwärtstitration) vorgesehen, um einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7 Prozent zu erreichen. Gelingt dies mit der Monotherapie nicht, kommen Add-on-Therapien – Sulfonylharnstoffe, Glitazone (Pioglitazon) oder das Inkretinmimetikum Exenatid – zum Zug. Sulfonylharnstoffe und Glitazone können den Blutzucker substanziell senken, gehen aber mit Körpergewichtszunahme und Hypoglykämiegefahr (Sulfonylharnstoffe) einher. Limitierend für Exenatid sind die Notwendigkeit von 2 Injektionen pro Tag und das häufige

Auftreten von Nausea als Nebenwirkung. Für die DPP-4-Hemmer wie Saxagliptin spricht, dass sie zu einer dokumentierten HbA_{1c}-Senkung von 0,6 bis 0,9 Prozent führen, gewichtsneutral sind und eine geringe Hypoglykämiefrequenz zeigen. Für Patienten, die Metformin nicht vertragen, kommt ein Sulfonylharnstoff oder ein Glitazon als Initialbehandlung infrage. In dieser Situation kann die Kombination mit Saxagliptin bei guter Verträglichkeit die Blutzuckerkontrolle verbessern. Saxagliptin hat daher zurzeit einen Platz in der Therapie sorgfältig ausgewählter Patienten, die mit den älteren Medikamenten nicht zum Ziel kommen oder besonders hypoglykämiegefährdet sind. ❖

Halid Bas

Marc Evans: Saxagliptin: a review. Br J Diabetes Vasc Dis 2010; 10: 14–20. DOI: 10.1177/1474651409347118.

Interessenlage: Die Originalpublikation entstand mit Unterstützung von Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca.

ECHO

«Ärztliche Massnahmen haben richtigerweise WZW-Kriterien zu erfüllen, parlamentarische offensichtlich nicht»

Leserzuschrift zum Beitrag «Verhütungsmittel für Jugendliche und Personen in prekären finanziellen Verhältnissen» (Motion Stump) in «Xsundheit in Bärn» in ARS MEDICI 3/2011, S. 92.

Die Motionärin meint, AIDS-Prävention und Schwangerschaftsverhütung wären für Jugendliche und Personen in prekären finanziellen Verhältnissen ein pekuniäres Problem, weshalb Verhütungsmittel gratis abzugeben seien.

Frau Dr. med. Franziska Maurer-Marti, Präsidentin der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, liess gemäss «Neue Luzerner Zeitung» vom 21. Dezember 2010 verlauten, dass «junge Frauen, die nicht verhüten, weil sie das Geld für die Pille nicht aufbringen können, keine Seltenheit seien». Auf meine Anfrage, wie viele ungewollte Schwangerschaften denn durch finanzielle Probleme entstünden, erhielt ich die viel- (oder eher nichts-) sagende Antwort: «Genaue Zahlen über die ungewollten Adoleszentschwangerschaften, die durch finanzielle Probleme entstehen, gibt es nicht, aber jede einzelne ist zuviel.»

Im oben angegebenen Zeitungsartikel wird Anke Erath von der deutschen Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung in Köln – Deutschland gibt gratisverhütungsmittel ab – wie folgt zitiert: «Welchen Einfluss die Gratisverhütung für Jugendliche darauf (Verhütungsverhalten) hat, ist aber schwer abzuschätzen.»

Ein starker Hinweis, dass andere als finanzielle Gründe (Sorglosigkeit, Vergesslichkeit, sexuelle Verantwortungslosigkeit, leichter Zugang zum Schwangerschaftsabbruch) verantwortlich sind, ist der Raucherstatus der Betroffenen. Adoleszentschwangerschaften bei Nichtraucherinnen sind selten; ich habe keine erlebt. Die Pille kostet gleich viel wie 2 bis 3 Zigaretten pro Tag!

Ärztliche Massnahmen haben richtigerweise WZW-Kriterien zu erfüllen, parlamentarische offensichtlich nicht. Da kann man offenbar schon mal ohne entsprechende Grundlagen 100 Mio. Franken ausgeben (Kostenschätzung Gratisabgabe). ❖

Dr. med. Otmar Häfliger

Allgemeine Medizin FMH i.R., 6252 Dagmersellen, E-Mail: otmar.haefliger@hin.ch