

DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten, SGLT-2-Inhibitoren

Neue Ansätze in der Therapie des Typ-2-Diabetes

VON B. GALLWITZ

Eine gute Diabeteseinstellung wird oft mit der Gefahr von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme erkaufte. Neue Therapieansätze bei Typ-2-Diabetes wie z. B. Inkretinmimetika bieten hier klare Vorteile. Daneben ist eine ganz neue Substanzklasse mit renalem Wirkmechanismus, die SGLT-2-Inhibitoren, in der Entwicklung. Was die neuen Therapieformen leisten, wie und in welcher Kombination sie eingesetzt werden können, lesen Sie im nachfolgenden Beitrag.



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)
Cosimastr. 2
D-81927 München

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München

— Wird die Glykämie und Einstellung bei Typ-2-Diabetes verbessert, kann das Risiko, an mikro- oder makrovasculären Komplikationen zu erkranken, deutlich gesenkt werden. Eine Behandlung mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden erhöht jedoch die Hypoglykämiegefahr. Außerdem sind diese Behandlungsformen sowie eine Therapie mit Glitazonen mit einer Gewichtszunahme assoziiert. Deshalb werden die Therapieziele mit diesen Substanzen häufig nicht erreicht, und neue Therapieoptionen sind gefragt.

Inkretinbasierte Therapien

Die unterschiedlichen Wirkungsweisen des Darmhormons Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) wurden für die Therapie von Typ-2-Diabetikern in Form der GLP-1-Agonisten und der Dipeptidylpeptidase-IV-(DPP-4-)Inhibitoren nutzbar gemacht.

Inkretinhormone, so auch GLP-1, werden nach einer Mahlzeit aus der Dünndarmmukosa sezerniert. Sie tragen beim Menschen maßgeblich zur Stimulation der Insulinsekretion bei. Zusätzlich hemmen sie glukoseabhängig die Glukagonsekretion der Alphazellen und normalisieren so die Glykämie.

GLP-1 stimuliert im ZNS das Sättigungsgefühl und verlangsamt die Magenentleerung. Dies erklärt die Ge-

wichtsabnahme bei einer Therapie mit GLP-1-Agonisten. Auch günstige kardiovaskuläre Wirkungen sind beschrieben. GLP-1 wird in vivo durch die Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-4) sehr rasch gespalten.

DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitoren sind oral wirksam und gut verträglich. Ihre Wirksamkeit ist mit der anderer oraler Antidiabetika vergleichbar. Sie sind gewichtsneutral. Sie erhöhen die endogenen GLP-1-Spiegel um das ca. Zwei- bis Dreifache. Die verfügbaren Präparate Sitagliptin, Saxagliptin und Vildagliptin sind in der Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff oder Glitazon bzw. in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff zugelassen.

Sitagliptin ist darüber hinaus in Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit und in Kombination mit Insulin zugelassen. Für die anderen DPP-4-Inhibitoren werden ähnliche Indikationserweiterungen erwartet.

Für Sitagliptin und Vildagliptin gibt es Kombinationspräparate mit Metformin, für Saxagliptin steht diese Fixdosiskombination in Aussicht.

Weitere DPP-4-Inhibitoren sind in klinischer Prüfung. Linagliptin ist bereits weit entwickelt und zeichnet sich vor allem durch seine hepatische Eli-



**Prof. Dr. med.
Baptist Gallwitz**

Medizinische Klinik
IV, Universitäts-
klinikum Tübingen

mination aus. Dies unterscheidet es von den anderen, vor allem renal ausgeschiedenen DPP-4-Inhibitoren.

GLP-1-Agonisten

GLP-1-Agonisten sind injizierbare Medikamente. Sie sind stärker wirksam als die DPP-4-Hemmer und führen zusätzlich zu einer Gewichtsreduktion.

Exenatide ist seit 2007 zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff zugelassen. Es hat 53% Homologie zu humanem GLP-1 und wird zweimal täglich subkutan appliziert.

Eine Retardform für die einmal wöchentliche Gabe war in klinischen Studien bezüglich der glykämischen Parameter HbA_{1c} und vor allem Nüchtern-glukose gegenüber dem herkömmlichen Exenatide überlegen. Auch Übelkeit und gastrointestinale Nebenwirkungen waren weniger ausgeprägt. Allerdings wurde eine Antikörperbil-



Entscheidend ist die Abnahme des abdominellen Fettdepots.

dung gegen lang wirkendes Exenatide häufiger beobachtet als gegen nicht wirkungsverzögertes. Dies hatte aber zumindest in einem Zeitraum von zwei Jahren keinen signifikanten Effekt auf die Wirksamkeit.

Weitere GLP-1-Agonisten in der Entwicklung

Taspoglutid, ein humanes GLP-1-Analogon, ist in der klinischen Prüfung sehr weit fortgeschritten und auch für einmal wöchentliche Injektionen vorgesehen.

Weitere GLP-1-Rezeptoragonisten, z. B. Albiglutid, sind in der Entwicklung. Mit diesen GLP-1-Agonisten werden HbA_{1c}-Absenkungen von ca. 1,0 bis 1,7% je nach Studienpopulation beobachtet. In Studien zeigte sich eine lang anhaltende und stabile Verbesserung der Glykämieparameter. Außerdem ist mit signifikanten Gewichtsabnahmen von 2,5–5,0 kg nach einem Jahr zu rechnen, die dauerhaft sind. Bei der Gewichtsreduktion ist vor allem eine Abnahme des abdominellen Fettdepots entscheidend.

Auch der systolische Blutdruck wird durch GLP-1-Agonisten unabhängig von der Gewichtsreduktion um ca. 2–6 mmHg reduziert. Wie alle inkretinbasierten Therapien verbessern auch GLP-1-Agonisten die Betazellfunktion

(klinische Surrogatparameter Insulinsekretionsrate und Pro-Insulin: Insulin-Quotient, frühe Insulinantwort nach einem intravenösen Glukosebolus). Schwere Hypoglykämien traten bei der Therapie mit GLP-1-Agonisten nur auf, wenn sie mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wurden.

Wann ist eine inkretinbasierte Therapie sinnvoll?

Inkretinbasierte Therapien können nach den Leitlinien bei Metforminversagen eingesetzt werden, wenn der HbA_{1c} weniger als 1% vom individuellen Therapieziel entfernt liegt. Eine Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren ist besonders dann zu erwägen, wenn als Behandlungsziele die Hypoglykämievermeidung oder die Vermeidung weiterer Gewichtszunahme wichtig sind, und eine Injektionstherapie oder Insulin nicht infrage kommen.

GLP-1-Analoga sollten dann gewählt werden, wenn neben den oben genannten Gründen eine Gewichtsreduktion ein weiteres Therapieziel ist. Es ist denkbar, dass bei günstigen Langzeitstudienresultaten DPP-4-Hemmer die Sulfonylharnstoffe ablösen könnten. GLP-1-Analoga haben gegenüber einer Insulintherapie die Vorteile der fehlenden Hypoglykämiegefahr und die mögliche Gewichtsreduktion. Zur Kombinationsmöglichkeit mit Insulin liegen derzeit vereinzelte Studien vor. Langzeitstudien müssen den Einfluss auf harte vaskuläre Endpunktdaten und die Langzeitsicherheit erst noch klären.

SGLT-2-Inhibitoren

Der spezifische Natrium-Glukose-Transporter im Nierentubulus wird als SGLT-2 (Sodium-Glucose-Transporter-2) bezeichnet. Er ist für die tubuläre Rückresorption von Glukose aus dem Lumen des Tubulus nach glomerulärer Filtration von Glukose verantwortlich. SGLT-2-Inhibitoren hemmen effektiv und selektiv diesen Transporter und lösen so eine Glukosurie aus.

Andere SGLT-Transporter, z. B. SGLT-1 im Darm, sind von der Wirkung der SGLT-2-Inhibitoren nicht be-

troffen. Aufgrund ihrer Wirkung können die SGLT-2-Inhibitoren auch ohne Hypoglykämierisiko die Glykämieparameter senken. Durch den renalen Verlust von Glukose kommt es außerdem zu einem Gewichtsverlust.

Derzeit sind einige SGLT-2-Inhibitoren in Phase III der klinischen Studien, so Dapagliflozin, Sergliflozin und andere, die für die einmal täglich orale Gabe geeignet sind. Erste Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Glykämieparameter, die der von anderen oralen Antidiabetika entspricht. Vom Wirkansatz her könnten die SGLT-2-Inhibitoren in jedem Stadium des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden.

Möglicherweise ist dieser Therapieansatz mit einer höheren Frequenz von Harnwegsinfekten verbunden. Eine abschließende Beurteilung diesbezüglich lässt die Datenlage noch nicht zu.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz,
Med. Klinik IV, Otfried-Müller-Str. 10,
D-72076 Tübingen, E-Mail: baptist.gallwitz@med.uni-tuebingen.de

Fazit für die Praxis

- Inkretinbasierte Therapien (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten) verbessern die Stoffwechsellage ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko.
- DPP-4-Inhibitoren sind gewichtsneutral, GLP-1-Agonisten haben zusätzlich einen gewichtssenkenden Effekt. Langzeitdaten oder harte kardiovaskuläre Endpunkstudien liegen noch nicht vor.
- Lang wirkende GLP-1-Agonisten zur einmal wöchentlichen Gabe sind in der Entwicklung.
- SGLT-2-Inhibitoren sind eine vielversprechende neue Substanzklasse mit einem renalen Wirkmechanismus, der eine Glukosurie auslöst. Sie sind noch in der Entwicklung.

Keywords

Diabetes Therapy – Novel Drugs to Come (DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors)
Type 2 diabetes – Antidiabetic therapy – GLP-1 agonists – DPP-4 inhibitors – SGLT-2 inhibitors