

Neuer Therapieansatz bei Typ-2-Diabetes

Können Inkretin-Mimetika den Beginn der Insulintherapie hinauszögern?

VON KLAUS G. PARHOFER

Über Jahrzehnte war die Diabetestherapie auf Sulfonylharnstoffe, Biguanide und Insulin begrenzt. In den letzten 15 Jahren wurde das Spektrum um Glukosidaseinhibitoren, Glinide und Glitazone erweitert. Dadurch wurde die Blutzuckereinstellung für viele Patienten einfacher und sicherer. Nun stehen völlig neue Ansätze zur Verfügung: die Inkretin-Mimetika und DPP-IV-Inhibitoren. Welche Vor- und Nachteile die Therapie mit Inkretin-Mimetika hat und ob damit der Beginn der Insulintherapie hinauszögert werden kann, beantwortet Prof. Parhofer im nachfolgenden Beitrag.



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender)
August-Macke-Weg 8
D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.

Prof. Dr. med. K. G. Parhofer

Medizinische Klinik
II, Klinikum der Uni-
versität München
– Großhadern



nen Funktionen (Darmmotilität, Gallensekretion, Pankreassaftsekretion etc.) und optimieren so die Nahrungsaufnahme. Die hormonellen Signale führen auch dazu, dass eine orale Glukosezufuhr zu einem stärkeren Anstieg der Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas führt als eine entsprechende intravenöse Glukosezufuhr. Dabei spielen zwei Hormone, das Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) und das Glukagon-like peptide-1 (GLP-1), eine besondere Rolle.

GIP wird im Duodenum und Jejunum synthetisiert, GLP-1 stammt vor allem aus dem distalen Ileum und dem

Kolon. Allerdings steigt auch der GLP-1-Spiegel bereits Minuten nach der Nahrungsaufnahme an, sodass die Freisetzung von GLP-1 vermutlich über endokrine und neuronale Signale vermittelt wird. Typischerweise fehlt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die insulinotrope Antwort auf GIP, während die GLP-1-Spiegel zwar vermindert sind, die Wirkung prinzipiell aber erhalten ist [1].

Glukoseabhängige Insulinsekretion

Die GLP-1-Sekretion führt zu einer glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion, zur Unterdrückung der postprandialen Glukagonsekretion,

— Die Prävalenz des Diabetes mellitus nimmt weltweit kontinuierlich zu. In Deutschland sind ca. 8% der Bevölkerung betroffen. Die hohe Morbidität und Mortalität der Betroffenen durch Atherosklerose und mikroangiopathische Folgeerkrankungen stellen eine immense Belastung dar. Der Bedarf an neuen Diabetesmedikamenten ist deshalb groß.

Über mehrere Jahrzehnte war die Diabetestherapie auf Sulfonylharnstoffe, Biguanide und Insulin begrenzt. Im Laufe der letzten 15 Jahre wurde das Spektrum zunächst um Glukosidaseinhibitoren, Glinide und Glitazone erweitert. Dadurch konnte eine bessere Blutzuckereinstellung für viele Patienten einfacher und sicherer gemacht werden. Nun steht ein völlig neuer Therapieansatz zur Verfügung, welcher das Therapiespektrum nochmals erweitert.

So funktioniert das Inkretinsystem

Durch Nahrungsaufnahme wird eine Reihe gastrointestinaler Hormone freigesetzt. Diese koordinieren die einzel-

zur verzögerten Magen-Darm-Passage sowie zu einer zentralen Appetithemmung (Tabelle 1). Entsprechend dieser zentralen Rolle konnten GLP-1-Rezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem, im Herz, in der Niere, in der Lunge und im gesamten Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden.

Keine Hypoglykämiegefahr

An der Bauchspeicheldrüse führt GLP-1 nicht nur zu einer glukoseabhängigen Insulinausschüttung, sondern auch zu einer Steigerung der Insulinsynthese und einer Stimulation der Betazellproliferation. Gleichzeitig wird die Apoptoserate reduziert. Wegen der Glukoseabhängigkeit der Insulinausschüttung führen Inkretine nicht zu Hypoglykämien.

Da dieses System für die Glukosehomöostase offensichtlich so wichtig und gleichzeitig bei Diabetikern gestört ist, liegt die Entwicklung entsprechender Therapieansätze nahe. Da GLP-1 ein 36 Aminosäuren umfassendes Peptid ist, kann es nur parenteral appliziert werden. Tatsächlich zeigen sich nach subkutaner Injektion von GLP-1 eine Erhöhung der Insulinsekretion, eine Verbesserung der Insulinsensitivität, eine Reduktion des HbA_{1c} um 1–2% sowie ein Gewichtsverlust der Probanden.

Allerdings hat GLP-1 eine sehr kurze Halbwertszeit (einige Minuten), weshalb diese Effekte nur durch eine kontinuierliche Infusion zu erreichen sind. Die kurze Halbwertszeit ist vor allem durch den raschen Abbau durch

das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) bedingt. Unverändertes GLP-1 ist deshalb für die Therapie kaum geeignet.

Um dieses Problem zu umgehen, wurden zwei Strategien verfolgt: Zum einen wurden lang wirkende GLP-1-Mimetika entwickelt, die nicht oder nur langsam über DPP-IV abgebaut werden, und zum anderen wurden DPP-IV-Inhibitoren entwickelt. Diese vielversprechenden oral applizierbaren Substanzen, sogenannte Gliptine, die entweder schon zugelassen sind (Sitagliptin = Januvia®) oder kurz vor der Zulassung stehen (Vildagliptin = Galvus®), sollen an dieser Stelle aber nicht weiter besprochen werden.

Exenatide

Exenatide (Byetta®) ist die synthetische Form des im Speichel einer Echse entdeckten Peptids Exendin-4. Die Aminosäuresequenz von Exendin-4 ähnelt der von GLP-1 zu etwa 50%. Exenatide wirkt als Agonist am GLP-1-Rezeptor, hat aber eine deutlich längere Plasmahalbwertszeit wegen seiner Resistenz gegenüber dem abbauenden Enzym DPP-IV. Auch sechs Stunden nach einer subkutanen Injektion sind noch Spiegel nachweisbar. Dieser GLP-1-Rezeptoragonist eignet sich deshalb prinzipiell zur zweimal täglichen subkutanen Gabe.

HbA_{1c} sinkt, Gewicht wird reduziert

In mehreren Phase-III-Studien wurde Exenatide in Kombination mit Metformin, mit Sulfonylharnstoffen, mit Gli-

tazonen und mit Insulin untersucht. Dabei zeigte sich in praktisch allen Kombinationen (über den Studienzeitraum von sechs Monaten bis einem Jahr) eine HbA_{1c}-Absenkung von 0,8 bis 1% sowie eine Gewichtsreduktion um 1,5–3 kg im Vergleich zu Placebo [2–4]. In einer Vergleichsstudie mit Insulin zeigte sich sogar ein Unterschied von über 4 kg in der Gewichtsentwicklung. Patienten mit neu begonnener Insulintherapie hatten fast 2 kg im Verlauf von 26 Wochen zugenommen, wohingegen die mit Exenatide behandelten Patienten im Durchschnitt 2,3 kg abgenommen hatten [4].

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Die häufigsten Nebenwirkungen von Exenatide sind eine dosisabhängige Übelkeit (40%), Erbrechen (13%) und Diarrhöen (13%). Allerdings musste zumindest innerhalb dieser Studien die Exenatidetherapie nur selten wegen dieser Nebenwirkungen unterbrochen werden, da insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen meistens nur zu Behandlungsbeginn (Tage bis Wochen) nachweisbar sind.

Exenatide selbst macht keine Hypoglykämien, kann aber natürlich in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin zu Hypoglykämien führen. In der Kombination mit Metformin treten keine Hypoglykämien auf (Tabelle 2).

40–50% der exenatidebehandelten Patienten entwickeln Antikörper gegen Exenatide. Dies scheint bei den

Tabelle 1	
Effekte von Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	
–	Glukoseabhängige Stimulation der Insulinsekretion
–	Unterdrückung der postprandialen Glukagonsekretion
–	Verzögerte Magen-Darm-Passage
–	Zentrale Appetithemmung

Tabelle 2	
Vor- und Nachteile der GLP-1-Mimetika	
Vorteile	Nachteile
– Neuartiger Therapieansatz (Ergänzung)	– Keine Langzeiterfahrung
– Deutliche Gewichtsreduktion	– Subkutane Applikation
– Keine Hypoglykämien	– Beeinflussung Resorption anderer Medikamente
– Mit allen anderen Ansätzen kombinierbare Therapie	
– Stimulation Betazellproliferation/ Reduktion Apoptoserate	

meisten Patienten auf die antidiabetische Wirkung ohne Effekt zu sein.

Applikation erfolgt subkutan

Exenatide hat seit November 2006 die Zulassung der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA. Es ist in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff zugelassen (Tabelle 3). Die subkutane Injektion kann in Oberschenkel, Bauchdecke oder Oberarm erfolgen. Eine Bevorzugung eines bestimmten Injektionsortes gibt es nicht. Für die Injektion können Injektionshilfen verwendet werden. Für die (zurzeit nicht zugelassenen) Kombinationen mit Insulin sollten unterschiedliche Injektionsorte für Insulin und Exenatide gewählt werden.

Die Dosis sollte zur Reduktion von Nebenwirkungen von 2 x 5 µg täglich auf 2 x 10 µg täglich (nach vier Wochen) gesteigert werden. Exenatide sollte jeweils ca. 60 Minuten vor dem Frühstück bzw. 60 Minuten vor dem Abendessen gegeben werden.

Kontraindikationen

Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.) sollte Exenatide nicht eingesetzt werden, da es renal eliminiert wird. Bei schweren gastrointestinalen Erkrankungen (insbesondere stenosierende Prozesse oder aktive chronisch entzündliche Darmerkrankung) ist ebenfalls Zurückhaltung geboten. Auch sollte berücksichtigt werden, dass die veränderte Darmmotilität auch die Absorption anderer Medikamente beeinflussen kann. Es ist deshalb sinnvoll, andere Medikamente eine Stunde vor Injektion oder aber um die Mittagszeit einzunehmen.

Liraglutide

Bei Liraglutide handelt es sich um ein weiteres GLP-1-Analogon, das sich wegen seiner längeren Halbwertszeit (10–14 Stunden) für die 1 x tägliche Injektion eignet [5]. Diese verzögerte Halbwertszeit kommt vor allem durch eine nicht kovalente Bindung an Albumin zustande. Erst nach dem Abdiffundieren aus der Albuminbindung

Tabelle 3

Therapie mit Exenatide

- In Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff zugelassen
- Subkutane Injektion in Oberschenkel, Bauchdecke, Oberarm
- Therapiebeginn mit 2 x 5 µg/d
- Nach vier Wochen Steigerung auf 2 x 10 µg/d
- Injektion ca. 60 Min. vor Frühstück bzw. vor Abendessen
- Nicht bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion
- Nicht bei schweren gastrointestinalen Erkrankungen
- Cave: Beeinflussung Absorption anderer Medikamente

kommt es zu einer Wirkung am GLP-1-Rezeptor.

Größere Phase-III-Studien werden im Laufe dieses Jahres durchgeführt werden. Aus Phase-II-Studien kann aber vermutet werden, dass Effekt und Nebenwirkungsrate dem Exenatide vergleichbar sind.

Lang wirkende GLP-1-Rezeptoragonisten

Um die Halbwertszeit von Exenatide weiter zu verlängern, wurde eine „Long-acting release“-Form (LAR) entwickelt, ähnlich wie bei anderen Medikamenten (Interferon, Somatostatin etc.). Vorläufige Daten zeigen eine bis zu 28-tägige Wirksamkeit [6]. Dabei scheint auch die HbA_{1c}-Absenkung sowie die Auswirkung auf die Nüchtern-glukose ausgeprägter zu sein als bei der 2 x täglichen Subkutaninjektion von Exenatide.

Langzeiterfahrungen fehlen allerdings. Auch diese Exenatide-LAR-Form wird derzeit in Phase-III-Studien untersucht. Weitere länger wirkende GLP-1-Analoga sind derzeit in Entwicklung.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend handelt es sich bei GLP-1-Mimetika um einen interes-

santen, neuartigen Therapieansatz für die Behandlung des Typ-2-Diabetes, mit welchem der Beginn einer Insulintherapie hinausgezögert werden kann. Anders als die bisher verfügbaren Therapieansätze wird die Wirkung über das gastrointestinale Hormonsystem (Inkretine) vermittelt.

Als Vorteile sind vor allem eine begleitende Gewichtsreduktion und das Fehlen von Hypoglykämien zu nennen. Als Nachteile sind die häufig zu beobachtende Übelkeit, die subkutane Applikation und die fehlende Langzeiterfahrung aufzuführen. Ob sich dieser Therapieansatz als (evtl.) passagere Alternative zur Insulintherapie (bei Versagen der oralen Therapie) durchsetzen wird, bleibt abzuwarten. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass mit DPP-IV-Inhibitoren (Sitagliptin) orale Medikamente zur Verfügung stehen, die über den gleichen Ansatz wirken.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer,
Klinikum der Universität München –
Großhadern, Medizinische Klinik II,
Marchioninistr. 15, D-81377 München,
E-Mail: klaus.parhofer@med.uni-
muenchen.de

Summary

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

GLP-1 receptor agonists such as exenatide are a group of new therapeutic agents that mimic the gut-derived incretin hormone GLP-1. These drugs stimulate insulin secretion while suppressing glucagon secretion, inhibit gastric motility, reduce appetite and hence, food intake. This group of drugs also induce reduction in fasting and postprandial glucose concentrations, HbA_{1c} and ultimately lead to weight loss. The drugs are administered subcutaneously (exenatide twice daily). The most common side effect is mild nausea. Although short-term studies are promising, long-term clinical studies are needed to determine the benefits of this approach for the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes – Glucagon-like peptide 1

Literatur:

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-1705.
2. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-00.
3. Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-35.
4. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-69.
5. Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 1298-1404.
6. Gedulin BR, Smith P, Prickett KS et al. Dose-response for glycaemic and metabolic changes 28 days after single injection of long-acting release exenatide in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetologia* 2005; 48: 1380-85.