

*Therapie des Diabetes mellitus*

# Stellenwert der neuen Medikamente

Jörg Bojunga

Die Entdeckung der Inkretine und ihrer Wirkung hat zur Entwicklung neuer Substanzen geführt. Erstmals scheint es damit möglich zu sein, den Verlauf des Diabetes mellitus langfristig zu beeinflussen. Welchen Stellenwert haben die sogenannten GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmer in der Diabetes-Therapie? Welche Vorteile haben sie im Vergleich zu etablierten Substanzen? Wie steht es um die Sicherheit? Wann sollten sie zum Einsatz kommen und was kostet die innovative Behandlung?

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes nimmt weltweit seit Jahren zu. In Deutschland liegt die Diabetesprävalenz in der erwachsenen Gesamtbevölkerung aktuell bei 5 – 8 %. Seit der letzten Aktualisierung der Behandlungsleitlinien besteht im Gegensatz zu früheren Empfehlungen bereits bei Diagnose eines Diabetes neben den Allgemeinmaßnahmen eine Indikation zur medikamentösen Therapie – i. d. R. mit Metformin.

## Problem: Progredienter Verlauf

Ein Charakteristikum des Typ-2-Diabetes ist jedoch der klinisch progrediente Verlauf, bedingt durch eine zunehmende Betazellfunktion und Insulinresistenz. Eine adäquate Blutzuckerkontrolle mit langfristiger Normalisierung der Hyperglykämie ist mit den etablierten Therapieoptionen bei der überwiegenden Zahl der Patienten nicht zu erzielen: Bei nicht einmal der Hälfte der Patienten wird ein HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % erreicht. Eine Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes mit oralen Medikamenten vermag die-



### Diabetes-Seminare (practica):

- Dr. med. Til Übel: Hausärztliche Betreuung von Diabetikern und Therapieintensivierung bei Diabetes mellitus Typ 2
- Prof. Dr. med. Hellmut Mehnert: Diabetes-Intensivkurs
- Dr. Matthias Frank: Moderne Diabetestherapie

**practica Bad Orb**  
24. 10.–27. 10. 2012

se chronisch-progressive Natur der Erkrankung nicht hinreichend langfristig zu beeinflussen. Zudem wird die Therapie mit oralen Antidiabetika dadurch eingeschränkt, dass bisher verwandte Substanzen seit 2010 nicht mehr (Glitazone) oder nur bei Sonderindikationen (Glinide) zulasten der GKV verschrieben werden dürfen. Am 21. Februar 2011 hat das Bundesministerium für Gesundheit diesen Beschluss allerdings beanstandet. Repaglinid und Nateglinid können damit weiterhin verordnet werden.

**Das Inkretinsystem**

Durch die Entdeckung der pathophysiologischen Rolle der Inkretine GLP-1 und GIP in der glukosestimulierten Freisetzung von Insulin haben sich neue therapeutische Möglichkeiten bei der Therapie des Typ-2-Diabetes ergeben. GLP-1 wird physiologischerweise nach der Nahrungsaufnahme im Darm freigesetzt und führt glukoseabhängig zu einer verstärkten Insulinproduktion und Insulinfreisetzung aus den  $\beta$ -Zellen. Diese Effekte sind abhängig vom Blutzuckerspiegel: Nur oberhalb einer Schwellenblutzuckerkonzentration entfaltet GLP-1 seine Wirkung, bei normalen Blutzuckerspiegeln ist es gering aktiv, bei Blutzuckerwerten unterhalb von 65 mg/dl verliert es seine insulinotrope Wirkung ganz. Zudem hemmt GLP-1 die Magenentleerung sowie die Glukagonsekretion und führt über zentrale Mechanismen zur Verminderung der Nahrungsaufnahme und damit zur Abnahme des Körpergewichts.

Im Tierexperiment ist ferner nachgewiesen, dass GLP-1 die Neubildung von  $\beta$ -Zellen fördert und ihren programmierten Zelltod vermindert. Die klinische An-

wendung von GLP-1 als Antidiabetikum ist jedoch durch die Notwendigkeit einer intravenösen/subkutanen Dauerapplikation sowie durch seine kurze Halbwertszeit von ein bis zwei Minuten durch enzymatische Deaktivierung limitiert.

**GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmer**

Durch pharmazeutische Entwicklungen ist es inzwischen auf zwei Wegen möglich geworden, die Wirkungen der Inkretine in der Diabetesbehandlung zu nutzen:

- **GLP-1-Analoga oder Inkretinmimetika** wirken wie GLP-1 über den gleichen Rezeptor, werden jedoch aufgrund einer veränderten Eiweißstruktur nicht so rasch durch das abbauende Enzym DPP-4 inaktiviert. Erster Vertreter dieser Substanzklasse war das Exenatid (Byetta®). Am 30.6.2009 wurde das GLP-1-Analogon Liraglutid (Victoza®) zugelassen, das dem GLP-1 strukturell noch ähnlicher ist. Die Halbwertszeit des Liraglutid beträgt 12 – 15 h. Seit dem 17.7.2011 ist Exenatid auch als langwirksames GLP-1-Analogon zur Therapie des Diabetes mellitus für die einmal wöchentliche Gabe zugelassen (Handelsname: Bydureon®). GLP-1-Analoga werden bisher ausschließlich subkutan appliziert.
- **DPP-4-Inhibitoren** hemmen den Abbau des körpereigenen GLP-1 durch Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase-4, das normalerweise GLP-1 rasch inaktiviert. Hierdurch soll mehr endogen freigesetztes GLP-1 in der aktiven Form erhalten werden. DPP-4-Inhibitoren hemmen jedoch auch die Glukagonsekretion und vermindern so einen Blutzuckeranstieg nach einer Glukoseaufnahme. Drei

bisher zugelassene Vertreter sind das Sitagliptin, Vildagliptin und das Saxagliptin.

**Zulassung und Wirkung der GLP-1-Analoga**

**Exenatid** (Byetta®) ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes u. a. in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff, wenn mit einer maximal verträglichen Dosis dieser OAD keine angemessene Blutzuckersenkung erzielt werden konnte. Die Startdosis sollte 2 x 5  $\mu$ g/d s. c. für mind. einen Monat betragen, dann kann auf 2 x 10  $\mu$ g/d erhöht werden. Im Durchschnitt lässt sich damit eine Senkung

**Eine Therapie mit oralen Medikamenten kann den chronisch-progressiven Verlauf des Diabetes nicht hinreichend beeinflussen.**

des HbA<sub>1c</sub> um 0,6 – 1 % erreichen. Bei den meisten Patienten ist eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen, die etwa 3 kg nach 30 Wochen beträgt. Typische Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, die im Verlauf der Therapie regredient sind und deren Entstehung durch die schrittweise Dosiserhöhung vermindert wird. Ein Fertigpen mit 60 Einzeldosen Exenatid 10  $\mu$ g kostet 122 € (Stand 03/12). Im Juli 2011 wurde Exenatid auch als langwirksames Präparat zur Therapie des Diabetes zugelassen: In dieser Präparation (Handelsname: Bydureon®) werden einmal pro Woche 2 mg s. c. appliziert. Liraglutid (Victoza®) wird einmal täglich injiziert (max. 1,8 mg), hiermit werden Senkungen des HbA<sub>1c</sub> von 1,75 % beschrieben. Die Zulassung erfolgte in Kombination mit Metformin oder SH sowie Metformin und SH, wenn mit einer maximal verträglichen Dosis dieser OAD keine angemessene Blutzuckersenkung erzielt werden konnte (vgl. auch Tabelle 1). Seit 4/2012 besteht eine Zulassung für Byetta® in Kombination mit basalem Insulin. Neu ist auch die Zulassung für Victoza® in Kombination mit dem basalen Insulin detemir®.

Auch mit Liraglutid nehmen die Patienten Körpergewicht ab. Eine Antikörperbildung wird im Gegensatz zum Exen-

GLP-1-Analoga – Zulassung und Kosten									
	Mono	+ Met	+ SH	+ Glitazon	SH/Me Gl/Me	Nieren-ins.	Trans. > 3 x	+ Insulin	Monatskosten
Byetta®	-	+	+	+	+	(-)	+	+	124 € 2 x 10 $\mu$ g
Bydureon®	-	+	+	+	+	(-)	+	-	127 € 4 x 2 mg
Victoza®	-	+	+	-	+	(-)	(-)	+	124 € 1,2 mg

Met: Metformin; SH: Sulfonylharnstoff; Gl: Glitazone; Trans: Lebertransaminasen. Für die Zulassung in Kombinationstherapie siehe Text.

Tabelle 1

**DPP-4-Hemmer – Zulassung und Kosten**

	Mono	+ Met	+ SH	+ Glitazon	SH/Me Gl/Me	Nierenin- suffizienz	Trans. > 3 x	+ Insulin	Monats- kosten
Vildagliptin (Galvus® u. a.)	+	+	+	+	-	+	-	-	62 €
Sitagliptin (Januvia® u. a.)	+	+	+	+	+	+	-	+	62 €
Saxagliptin (Onglyza®)	-	+	+	+	-	(+)	-	+	59 €

Met: Metformin; SH: Sulfonylharnstoff; Glita/Gl: Glitazone; Trans: Lebertransaminasen

Tabelle 2

atid offenbar weniger beobachtet. Ein Fertipgen 3 ml enthält 18 mg Liraglutid und kostet ca. 61 € (Stand 03/12). Weitere GLP-1-Analoga stehen in Phase III der klinischen Entwicklung.

**Zulassung und Wirkung der DPP-4-Hemmer**

In Deutschland zugelassen sind bisher drei selektive DPP-4-Inhibitoren: Sitagliptin (März 2007), Vildagliptin (Januar 2008) und Saxagliptin (Oktober 2009) (vgl. Tabelle 2). Die Zulassung weiterer Gliptine ist beantragt, weitere befinden sich in Phase III der klinischen Erprobung. Das neue orale Antidiabetikum Linagliptin (Trajenta®) wird Patienten in Deutschland vorerst nicht zur Verfügung stehen, obwohl die europäische Zulassung 2011 erfolgte. Hintergrund ist die frühe Nutzenbewertung des sogenannten AMNOG-Prozesses. Die pharmazeutischen Hersteller befürchten, dass der therapeutische Nutzen und die positiven Eigenschaften der Substanz nicht ausreichend berücksichtigt werden könnten.

**Sitagliptin** (Januvia®, Xelevia®) ist für Typ-2-Diabetiker zugelassen, die unter Diät und körperlicher Aktivität sowie einer Monotherapie mit Metformin oder einem Glitazon oder einem Sulfonylharnstoffderivat (bei Kontraindikationen gegen oder Unverträglichkeit von Metformin) nicht ausreichend eingestellt sind. Sitagliptin ist auch in Kombination mit Metformin plus einem Sulfonylharnstoffderivat, d. h. in einer Dreifachkombination, zugelassen. Sitagliptin hat zudem eine Zulassung als Monotherapie sowie in Kombination mit Insulin erhalten. Die Tagesdosis beträgt einmal täglich 100 mg, bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (GFR > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Neu ist die Zulassung für

eine eingeschränkte Nierenfunktion: Die zugelassene Dosis für eine GFR zwischen 30 und 50 ml/min beträgt 50 mg 1 x tgl., für eine GFR < 30 ml/min sowie bei Dialyse 25 mg 1 x tgl. 28 Tabletten Sitagliptin 100 mg kosten ca. 61 € (Stand 03/2012).

**Vildagliptin** (Galvus®, Jalra®) ist bei Typ-2-Diabetikern zur oralen Zweifach-Kombinationstherapie zugelassen, und zwar in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker unter einer maximal verträglichen Dosis von Metformin unzureichend eingestellt ist oder wenn der Blutzucker unter einer Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffpräparats unzureichend eingestellt ist und Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht möglich ist oder bei ungenügender Einstellung unter einem Glitazon.

**GLP-1-Analoga wirken über denselben Rezeptor wie Inkretine, werden aber weniger rasch inaktiviert.**

Neu ist die Zulassung als Monotherapie bei Kontraindikationen gegen oder bei Unverträglichkeit von Metformin. Eine Zulassung in Kombination mit Insulin besteht bisher nicht. Die Tagesdosis beträgt zweimal täglich 50 mg, bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (GFR > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei einer GFR < 50ml/min sowie einer Nierenerkrankung im Endstadium besteht eine Zulassung für 50 mg 1 x tgl. 56 Tabletten Vildagliptin 50 mg kosten ca. 61 € (Stand 03/2012).

**Sitagliptin und Vildagliptin** sind inzwischen auch in einer fixen Kombination mit Metformin erhältlich (Janumet® und Velmetia® bzw. Eucreas® und Ican-

dra®). Unter beiden Substanzen kommt es nicht zur Gewichtszunahme. Sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin oder Glitazonen treten keine vermehrten Hypoglykämien auf. An Nebenwirkungen wurden selten Übelkeit und Durchfälle beobachtet.

**Saxagliptin** (Onglyza®) ist bei Typ-2-Diabetes zugelassen in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, sowie in Kombination mit einem Thiazolidindion, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Eine Kombination mit Insulin ist möglich, eine Zulassung als Monotherapie besteht bisher nicht. Die Tagesdosis für Saxagliptin beträgt einmal täglich 5 mg, bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (GFR > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei mäßiger bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion beträgt die Dosis 2,5 mg 1 x tgl. Bisher wird die Anwendung von Saxagliptin bei Nierenerkrankungen im Endstadium nicht empfohlen. 28 Tabletten Saxagliptin 5 mg kosten ca. 59 € (Stand 03/2012).

**Anwendung der GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmer bei älteren Menschen**

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird die Behandlung älterer Menschen mit Diabetes im Alltag zunehmend relevanter. Für ältere Menschen liegt die Zulassung der besprochenen Substanzen wie folgt vor:

- **Sitagliptin:** keine Dosisanpassung notwendig, für Menschen > 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.
- **Vildagliptin:** keine Dosisanpassung für Menschen > 65 Jahre
- **Saxagliptin:** keine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht; vorsichtige Anwendung für Menschen

> 75 Jahre, es liegen nur begrenzte Daten vor.

- **Exenatid:** Byetta® sollte bei Patienten > 70 Jahre mit Vorsicht angewendet werden und die Dosis eskalation von 5 µg auf 10 µg sollte konservativ erfolgen. Bei Patienten > 75 Jahre ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt. Bydureon®: Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Da sich allerdings die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, muss auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden. Bei Patienten > 75 Jahre ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt.
- **Liraglutid:** Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen > 65 Jahre nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

### Sicherheitsaspekte

Der Einsatz neuartiger Substanzen ist naturgemäß durch fehlende Daten zur Langzeitsicherheit geprägt. DPP-4-Inhibitoren weisen in der bisherigen Anwendung ein gutes Sicherheitsprofil auf. Wie bei den GLP-1-Analoga wurde inzwischen jedoch über das Auftreten von Pankreatitiden berichtet, der kausale Zusammenhang ist unklar. Der Patient sollte hierüber informiert werden. Eine Beeinflussung des Immunsystems wurde vermutet, die klinische Relevanz bleibt ebenfalls unklar.

Im Zusammenhang mit GLP-1-Analoga wurde bereits früh der Verdacht des gehäuft Auftretens von Pankreatitiden geäußert. Ebenso wurden bei der Anwendung sehr hoher Dosen Liraglutid bei Ratten C-Zellkarzinome beobachtet. Zudem sind andere Tumorentitäten unter einer GLP-1-Therapie berichtet worden. Auch hier bleibt der kausale Zusammenhang unklar. Zweifellos besitzen Typ-2-Diabetiker jedoch ein erhöhtes Risiko für unterschiedliche Malignome, die empfohlenen Tumorfürherkennungsuntersuchungen sollten also unbedingt wahrgenommen werden. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat sich folgendermaßen geäußert (6/2011):

„Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt weiterhin, die Versorgungspraxis von sogenannten inkretinbasierten Wirkstoffen wie DPP-4-Hemmern oder GLP-1-Analoga beizubehalten.“

### Inkretinbasierte Therapien – bei wem anwenden?

Inkretinbasierte Therapien kommen bei Patienten zum Einsatz, die auf Metformin nicht mehr ausreichend ansprechen oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin vorliegt. Interessant scheint der Einsatz der DPP-4-Hemmer insbesondere auch bei älteren Menschen sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion zu sein. Die Zulassung einiger DPP-4-Hemmer bei eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zur Dialyse ist für orale Therapien nahezu einzigartig.

**Inkretinbasierte Therapien sind indiziert, wenn Metformin nicht mehr ausreichend wirkt, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist.**

Bezüglich der Unverträglichkeit wird das Metformin jedoch nicht selten zu Unrecht beschuldigt. Insbesondere die gastrointestinale Verträglichkeit lässt sich durch eine Einnahme während oder nach dem Essen, zunächst abends, sowie eine langsame Dosissteigerung verbessern. Die Zieldosis für Metformin sollte 2 x 1 g betragen.

Viele Diabetologen bevorzugen DPP-4-Inhibitoren inzwischen als Kombinationspartner für das Metformin. Die in Deutschland noch weit verbreiteten Sulfonylharnstoffe als Kombinationspartner senken zwar ebenso das HbA<sub>1c</sub>, im Verlauf kommt es jedoch häufiger zu Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Von beiden Faktoren ist bekannt, dass sie das Überleben des Diabetikers negativ beeinflussen. Auch gibt es seit längerem Hinweise darauf, dass Sulfonylharnstoffe zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen.

GLP-1-Analoga können v. a. dann erwogen werden, wenn eine Adipositas vor-

liegt und der Patient bei ausgeprägter Insulinresistenz unter insulinotropen Therapieformen deutlich an Gewicht zugenommen hat. Insgesamt stellen die GLP-1-Analoga daher bisher eine Sonderindikation dar. Über die Sicherheitsaspekte sollte der Patient aufgeklärt, eine Anamnese bezüglich C-Zellkarzinomen erhoben und ggf. eine Untersuchung der Schilddrüse erwogen werden.

### Fazit

GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren sind neuartige Substanzen, die einen den bisherigen OAD vergleichbaren Effekt auf das HbA<sub>1c</sub>, den Nüchtern- und den Postprandialblutzucker aufweisen. Als besondere Substanzklasseneigenschaften sind eine Hemmung der Progression des Diabetes sowie kardioprotektive Wirkungen denkbar. DPP-4-Inhibitoren sind gewichtsneutral, unter GLP-1-Analoga ist zudem eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen. Die Rate an Hypoglykämien ist insgesamt sehr gering, während insbesondere bei GLP-1-Analoga die gastrointestinalen Nebenwirkungen und der aktuell nur subkutane Applikationsweg ungünstig hervortreten.

Daten zur Langzeitanwendung von GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmern liegen bislang nicht vor, so dass zweifellos eine sorgfältige Beobachtung der Langzeiteffekte notwendig ist. Die Monatstherapiekosten für DPP-4-Hemmer sind etwa dreimal so hoch wie für Metformin. Die Kosten für GLP-1-Analoga sind im Vergleich zu Insulin schwieriger zu kalkulieren, da die Insulindosis titriert werden muss. Legt man 30 IE von Insulin glargin zugrunde, liegen die Kosten für GLP-1-Analoga ca. zweimal so hoch. ■

*Interessenkonflikte: Vortragshonorare von Novartis und MSD*



Priv.-Doz. Dr. med.  
Jörg Bojunga  
Medizinische Klinik I  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
60590 Frankfurt/Main