



Foto: knipselline / pixelnode

### Historie und Verordnungsfähigkeit:

Nach oraler Aufnahme von Glukose kommt es zu einer stärkeren Insulinausschüttung als bei einer intravenösen Gabe der gleichen Menge. Dieses auch in Deutschland intensiv beforschte Phänomen wird als „Inkretin-Effekt“ bezeichnet. Bei Gesunden wird ca. 60% der postprandialen Insulinausschüttung durch die Inkretin-Hormone Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) sowie Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) stimuliert. Dieser bei Typ2-Diabetikern gestörte Inkretin-Effekt kann über die Gabe von GLP-1, nicht jedoch von GIP, deutlich gebessert werden. Die kurze Halbwertszeit von GLP-1 hat zur Entwicklung von GLP-1-Analoga

und Hemmern des Abbauenzym für GLP-1 (DPP-4) geführt.

### Zugelassene Substanzen

sind bislang Exenatide (Byetta®, 2006) und Liraglutide (Victoza®, 2009) als GLP-1-Analoga sowie Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®, 2006), Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, 2007) und Saxagliptin (Onglyca®, 2009) als DPP-4-Hemmer. Weitere Substanzen sind in der Entwicklung. Chemisch haben die auch als „Gliptine“ bezeichneten DPP-4-Hemmer sehr unterschiedliche Strukturen und bilden somit keine einheitliche Substanzgruppe.

Die Therapie mit **GLP-1-Analoga (subcutane Injektion)** wird in einer

**Dosis** von 5 µg 2x tgl. (Exenatide) bzw. 0,6 mg 1x tgl. begonnen und dann bei Verträglichkeit auf 2x10 µg bzw. 1x 1,2 mg (maximal 1x 1,8 mg) erhöht. Erlaubt ist die Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff, bei Liraglutide auch mit Metformin und Pioglitazon. Bei beiden Substanzen besteht noch keine Zulassung für die Kombination mit Insulin.

Start- und gleichzeitig Höchstdosis sind bei den **Gliptinen (orale Gabe)** 1x 100 tgl. für Sitagliptin, 2x 50 mg tgl. für Vildagliptin sowie 1x 5 mg tgl. für Saxagliptin. Die Zulassung besteht für die Kombinationstherapie mit anderen OAD, bei Sitagliptin auch für die Monotherapie bei

Metforminunverträglichkeit sowie für die Kombination mit Insulin.

Alle Substanzen sind bei leichter **Niereninsuffizienz** (Kreatinin-Clearance 60-90 ml/min) einsetzbar, Exenatide in einer Dosis von 5 µg 2x tgl. auch bei mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min), Saxagliptin auch bei schwerer Niereninsuffizienz mit Ausnahme der Dialysepflichtigkeit in einer Dosis von 1x 2,5 mg.

Der **blutzuckersenkende Effekt** führt zu einem Abfall des HbA1c um 0,7-1,0% bei den Gliptinen und 1,0-1,5% bei den GLP-1-Analoga. Da der Insulin freisetzende Effekt an die Höhe des Blutzuckers gekoppelt ist und somit bei niedrigen Blutzuckerwerten keine Steigerung der Insulinfreisetzung stattfindet, besteht kein relevantes Hypoglykämierisiko.

Weitere **positive Aspekte** sind, insbesondere für die GLP-1-Analoga, eine Hemmung des Appetits sowie eine verzögerte Magenentleerung, was einen günstigen Gewichteffekt zeigt. Neben der Glukose-abhängigen Stimulation des Insulins kommt es auch zu einer Glukose-abhängigen Suppression des Glukagon. Aus Tierversuchen ergaben sich zudem Hinweise auf protektive Effekte für die Betazellmasse und günstige kardiale Effekte.

**Unerwünschte Nebenwirkungen** betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt. Insbesondere bei den GLP-1-Analoga treten bei 30-50% zu Therapiebeginn Übelkeit und Erbrechen auf. Zudem wird bei GLP-1-Analoga die Bildung von Anti-

körpern (unter Exenatide bei 38% der Patienten, bei 6% hohe Titer) beobachtet. Reaktionen an der Injektionsstelle sind bei Exenatide und Liraglutide möglich. Für Liraglutide ergaben sich im Tierversuch Risikohinweise für C-Zell-Hyperplasie und medulläre Schilddrüsen-karzinome. Aus Tierversuchen und Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen haben sich Bedenken ergeben, ob Pankreatitiden, zum Teil in asymptomatischer Form, vermehrt auftreten und auch in Einzelfällen Pankreaskarzinome induziert werden können. Kausale Beziehungen sind hier bislang jedoch nicht belegt.

Bei den DPP-4-Hemmern ergeben sich prinzipielle Sicherheitsbedenken durch den Umstand, dass nicht nur die Inkretine, sondern zahlreiche andere Substanzen Substrat für DPP-4 sind. Zudem wirken die Hemmer nicht ausschließlich auf DPP-4, sondern hemmen, in unterschiedlicher Weise, auch DPP-8 und DPP-9. Als negativer Effekt der DPP-4-Hemmung konnten bei der Analyse einer WHO-Datenbank unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu Patienten unter Metformintherapie vermehrte Infektionen, vor allem der oberen Atemwege, nachgewiesen werden.

Letztendlich ist der Langzeiteffekt erhöhter GLP-1-Spiegel unklar.

**Zusammenfassend** handelt es sich sowohl bei den DPP-4-Hemmern als auch bei den GLP-1-Analoga um vielversprechende Therapeutika mit günstigen Begleiteffekten (keine Hypoglykämien, gewichtsneutral bzw. gewichtsreduzierend). Aller-

dings bestehen noch Unsicherheiten bezüglich des Sicherheitsprofils. Es liegen noch keine Studien zur kardiovaskulären Sicherheit, ebenso keine zur Reduktion mikro- und makroangio-pathischer diabetischer Folgeschäden vor. Ob eine Differentialtherapie mit den unterschiedlichen DPP-4-Hemmern sinnvoll ist, ist unklar, ebenso, ob in der Entwicklung befindliche, langwirkende GLP-1-Analoga vorteilhafter sind.

Im Vergleich zu den generisch verfügbaren Standard-OAD ist die Inkretin-basierte Therapie deutlich **teurer** und hat in der aktuellen Arzneimittelvereinbarung zu einer Begrenzung der Verordnungsanteile von GLP-1-Analoga auf maximal 1% geführt.

**Norbert Demandt, Helmut Kleinwechter**  
diabetologikum kiel  
arzt@diabetologikum-kiel.de



Foto: Hans-Peter Häge / pixelnode

i

## Nächste Folge

Nr. 12:  
Acarbose, exotische OAD und anstehende Innovationen