

Was versprechen neue Diabetestherapien?

European Association
for the Study of Diabetes (EASD)

Barcelona, 23. bis 27. September 2013

An der Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) wurden Substanzen vorgestellt, die das Wirkungsspektrum künftig erweitern könnten. Zudem entstehen neue Indikationen für bereits verfügbare Wirkstoffe.

SVEN SIEBENAND

Basalinsulin plus GLP-1-Rezeptoragonisten

Was tun, wenn Typ-2-Diabetiker mit Basalinsulin allein keine ausreichend gute Blutzuckerkontrolle hinbekommen? Zurzeit ist die Hinzunahme von Mahlzeiteninsulin Methode der Wahl, so Prof. Dr. Bruce H. R. Wolffenbittel von der Universität Groningen. Das werde aber mit einer Gewichtszunahme und mehr Unterzuckerungen erkauft. Anstelle von kurz wirksamem Insulin könne man auch eine Kombination von Basalinsulin mit einem kurz wirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten einsetzen, sagte Wolffenbittel.

Er stellte die Ergebnisse einer von Eli Lilly und Amylin Pharmaceuticals finanzierten Studie vor. Mehrere Hundert nicht ausreichend gut eingestellte Typ-2-Diabetiker erhielten zusätzlich zur Basisversorgung mit Insulin glargin über 30 Wochen entweder 2-mal täglich Exenatid (Byetta®) oder 3-mal täglich Insulin lispro. Laut Wolffenbittel konnte der HbA_{1c}-Wert in beiden Gruppen in ähnlicher Weise gesenkt werden. In der Exenatidgruppe litten die Patienten unter verstärkter Übelkeit.

Allerdings waren in diesem Behandlungsarm auch die Nüchternblutzuckerwerte niedriger und die Anzahl der Unterzuckerungen während des Tages verringert, ebenso das Körpergewicht und der systolische Blutdruck. Gründe für Wolffenbittel, über Exenatid als Add-on zu Basalinsulin nachzudenken.

Inkretinmimetika bei Typ-1-Diabetes

Auch über den möglichen Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren als Add-on zu Insulin bei Typ-1-Diabetikern machen sich viele Wissenschaftler Gedanken. Dr. Urd Kielgast vom Hvidovre University Hospital in Kopenhagen sagte, dass es bis anhin nur wenige klinische Daten gebe, die dieses Einsatzgebiet der Inkretinmimetika bestätigten. Vor allem der Effekt von DPP-4-Hemmern sei bisher kaum dokumentiert. Bei den GLP-1-Rezeptoragonisten sehe das etwas anders aus. Hier gibt es laut Kielgast einige kleine Kurzzeitstudien, die einen gewissen Nutzen zeigen. Dieser beziehe sich vor allem auf den Abnehmeffekt und einen reduzierten Insulinbedarf. Eine bessere glykämische Kontrolle konnte jedoch nicht erreicht werden.

Diese Ergebnisse zeigten sich auch in einer von Novo Nordisk finanzierten Studie mit 45 Typ-1-Diabetikern, die Prof. Dr. Simon R. Heller von der University of Sheffield Medical School vorstellte. Die Probanden erhielten darin als Add-on zu ihrem Insulin entweder eine von drei Dosen Liraglutid (Victoza®; 0,6 mg, 1,2 mg oder 1,8 mg pro Tag) oder Placebo. Neben einem signifikanten Gewichtsverlust, der in der 1,8-mg-Gruppe nach vier Wochen 3,3 kg betrug, liess sich vor allem die injizierte Insulinmenge senken: 10 Prozent weniger unter 0,6 mg Liraglutid,

27 Prozent weniger unter 1,2 mg Liraglutid und 24 Prozent unter 1,8 mg Liraglutid. Heller und Kielgast wiesen beide darauf hin, dass es weiterer grösserer Studien bedarf, um einen lang anhaltenden günstigen Effekt von GLP-1-Rezeptoragonisten bei Typ-1-Diabetes und die Sicherheit dieser Kombinationstherapie zu belegen.

Neue GLP-1-Rezeptoragonisten

Aus der Klasse der GLP-1-Rezeptoragonisten sind bis jetzt Exenatid und Liraglutid in der Schweiz verfügbar. Einige neue Vertreter dieser Wirkstoffklasse könnten künftig hinzukommen, darunter das in der EU bereits verfügbare Lixisenatid (Lyxumia®) sowie Dulaglutid und Albiglutid.

Dulaglutid gehört zu den lang wirkenden GLP-1-Rezeptoragonisten, die nur einmal wöchentlich verabreicht werden müssen. Dr. Santiago Tofé Povedano von der Clinica Juaneda in Palma de Mallorca präsentierte Ergebnisse der randomisierten und doppelblinden Phase-III-Studie AWARD 3. In dieser wurden etwa 800 frisch diagnostizierte Typ-2-Diabetiker entweder mit 1 von 2 wöchentlichen Dosen Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) oder mit 2-mal täglich 1000 mg Metformin behandelt. Beide Dulaglutiddosierungen waren dem Biguanid nach 26 beziehungsweise 52 Wochen hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes überlegen, wie Tofé Povedanos sagte. Dulaglutid in der höheren Dosis brachte zudem einen ähnlichen Abnehmeffekt wie Metformin. Darüber hinaus waren beide Dosierungen des GLP-1-Rezeptoragonisten in Sachen gastrointestinaler Verträglichkeit mit Metformin vergleichbar. Sein Fazit: Dulaglutid ist ein effektives und sicheres Monotherapeutikum bei Patienten in einer frühen Phase des Typ-2-Diabetes.

Albiglutid ist ein weiterer lang wirk-samer GLP-1-Rezeptoragonist. Er besteht aus einem DPP-4-resistenten GLP-1-Dimer, das an rekombinantes humanes Albumin gekoppelt ist. Der Wirkstoff besitzt wie Dulaglutid eine Halbwertszeit von etwa 5 Tagen und wird ebenso nur 1-mal pro Woche injiziert. Dr. Murray Stewart von GlaxoSmithKline stellte auf dem Kongress Ergebnisse der randomisierten und plazebokontrollierten Doppelblindstudie HARMONY 3 vor. Darin wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid, Sitagliptin (Januvia® und Generika) und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid (Amaryl® und Generika) als Add-on zu Metformin (Glucophage® und Generika) bei Typ-2-Diabetikern miteinander verglichen. Das Zwischenergebnis nach zwei Jahren zeigt, so Stewart, dass Albiglutid im Vergleich zu Plazebo, Sitagliptin und Glimepirid den HbA_{1c}-Wert am stärksten senkte (-0,7% vs. +0,2%/ -0,4%/ -0,4%). Auch die Nüchternblutzuckerspiegel liessen sich mit Albiglutid am stärksten senken. In Sachen Gewichtsverlust erwies sich der GLP-1-Rezeptoragonist nur gegenüber dem Sulfonylharnstoff als überlegen.

Innovative Optionen bei Nephropathie

Weitere Vorträge beschäftigten sich mit dem Thema Diabetes und Niere. Der Wirkstoff Telmisartan (Micardis®, Kinza® und Generika) ist nicht nur dafür bekannt, die Proteinurie bei diabetischer Nephropathie zu reduzieren, er drosselt auch die Progression dieser Nierenerkrankung, so Hanyu Zhu von der Universität Peking. In einer Studie mit 160 Patienten mit diabetischer Nephropathie konnte die chinesische Arbeitsgruppe nachweisen, dass im Vergleich zur Telmisartanmonotherapie eine Kombinationstherapie aus dem Sartan und dem alten Lipidsenker Probuco die Proteinurie effektiver senken konnte und das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie stärker verhinderte. Die Forscher schlagen deshalb vor, als neue Therapieoption bei diabetischer Nephropathie den Lipidsenker mit dem Sartan zu kombinieren. Probuco ist allerdings sowohl in der EU als auch in der Schweiz nicht mehr im Handel.

Der DPP-4-Hemmer Linagliptin (Trajenta®) könnte aufgrund seiner reno-

protektiven Wirkung eines Tages in dieser Indikation ein Revival erfahren. Prof. Dr. Berthold Hoher von der Universität Potsdam stellte die Ergebnisse eines Versuchs mit nicht diabetischen Ratten vor, denen der Grossteil der Nieren entnommen wurde. Wurden diese Tiere mit Telmisartan oder Linagliptin behandelt, zeigte sich im Vergleich zu Ratten, die nach der Operation nur ein Plazebo bekamen, ein deutlicher Verzögerungseffekt auf die Progression der Nierenerkrankung. Die beiden Wirkstoffe waren annähernd gleich effektiv. Laut Hoher weichen die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der beiden Substanzen für die Renoprotektion voneinander ab. Beim Linagliptin spielten der Effekt auf GLP-1 und die Interaktion mit dem Signalweg TGF-β/SMAD2 wahrscheinlich eine Rolle. Linagliptin könnte laut Hoher sowohl bei diabetischer Nephropathie als auch bei nicht diabetischen chronischen Nierenschäden eine neue Therapieoption werden.

Wie Dr. Yumi Takiyama von der Asahikawa Medical University in Japan berichtete, kann auch der SGLT2-Hemmer Luseogliflozin vor einer Progression der diabetischen Nephropathie schützen. Luseogliflozin wird für die Behandlung von Typ-2-Diabetes entwickelt, die Zulassung in Japan wurde im April 2013 beantragt. Phase-III-Studien haben Sicherheit und Wirksamkeit als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika gezeigt, so die Referentin. Arbeiten zum Einsatz als Therapeutikum für die Niere sind noch nicht so weit vorangeschritten. In Versuchen mit diabetischen Mäusen zeigten sich jedoch renoprotektive Effekte, wenn sie mit Luseogliflozin behandelt wurden. Takiyama erklärte, dass bei Diabetes in den Nieren der profibrotische Faktor TGF-β1 hochreguliert ist. Der neue SGLT2-Hemmer hemme die TGF-β1-induzierte Fibronektinexpression und verhindere damit die krankhafte Vermehrung des Bindegewebes in den Nieren. Das konnte bei Arbeiten mit menschlichen Nierenzellen aus dem proximalen Tubulus bestätigt werden.

Neue Wirkstoffklassen am Horizont

Bereits seit vielen Jahren bemühen sich Forscher um die Entwicklung von Glukagonrezeptorantagonisten. Als

Gegenspieler des Insulins erhöht Glukagon den Blutzuckerspiegel. Bindet Glukagon an seine Rezeptoren in der Leber, wird gespeicherte Glukose ins Blut abgegeben. Erhöhte Glukagonspiegel und die signifikante postprandiale Hyperglukagonämie tragen sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes zur Hyperglykämie bei, so Prof. Finbarr P. O'Harte von der University of Ulster in Nordirland. Glukagonrezeptorantagonisten hätten damit das Potenzial, Hyperglykämien zu bekämpfen.

In einem Tiermodell für Typ-1-Diabetes konnten zwei neue Glukagonrezeptorantagonisten Glukosetoleranz und Insulinsensitivität verbessern und Hyperglykämien unterbinden. O'Harte informierte, dass es sich in beiden Fällen um Peptide handelt, wobei eines der beiden auch betazellprotektive Effekte in der Bauchspeicheldrüse aufwies.

Möglicherweise könnte in einigen Jahren auch Oxyntomodulin, ein Peptidhormon aus dem Dünndarm, bei Typ-2-Diabetikern zum Einsatz kommen. Vielversprechende Ergebnisse mit dieser Substanz präsentierte Dr. Sudha S. Shankar von den Merck Research Laboratories New Jersey. In einer kleinen randomisierten und doppelblinden Studie testete sie bei zwölf Typ-2-Diabetikern, denen Glukose infundiert wurde, wie sich die Betazellfunktion änderte, wenn sie zusätzlich Oxyntomodulin, Liraglutid oder Plazebo erhielten. Es zeigte sich, dass die blutzuckersenkenden Effekte von Oxyntomodulin und Liraglutid vergleichbar waren. Laut Shankar hängt dieser direkte blutzuckerregulierende Effekt von Oxyntomodulin wahrscheinlich auch mit einer GLP-1-Rezeptor-Aktivierung zusammen. ❖

Sven Siebenand

Diese Arbeit erschien zuerst in der «Pharmazeutischen Zeitung» 42/2013. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Der Text wurde von der Redaktion ARS MEDICI an die Verhältnisse in der Schweiz angepasst (verfügbare Medikamente).