

Zwei Antidiabetika mit neuartigem Wirkprinzip

# Bisher ohne erkennbaren therapeutischen Stellenwert

2007 wurden mit Exenatide und Sitagliptin zwei neue Antidiabetika eingeführt, die das HbA1c über das Inkretin-System senken. Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten fehlen.

Relevante Nebenwirkungen waren schon bei Markteinführung bekannt.

Beide Substanzen sind zusätzlich zu oralen Antidiabetika zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Typ-2-Diabetes (DM2) zugelassen. Sie beeinflussen auf unterschiedliche Weise das Inkretin-System. Inkretine sind Hormone, die im Gastrointestinaltrakt bei Nahrungsaufnahme freigesetzt werden und einerseits die Insulinsynthese und -sekretion stimulieren, andererseits die Glukagonfreisetzung hemmen. Das Hormonanalagon Exenatide ist ein synthetisches Peptid, welches dem Inkretin Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) ähnelt. Es wirkt als Inkretinmimetikum durch Aktivierung des humanen GLP-1-Rezeptors. Sitagliptin dagegen wirkt als indirektes Inkretinmimetikum, indem es die Dipeptidyl-Peptidase IV hemmt, das Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut.

## Exenatide

Das subkutan zu applizierende Exenatide ist als Zusatz bei DM2-Patienten zugelassen, die auf maximal verträgliche Dosen von Metformin (MF) und/oder Sulfonylharnstoffen (SH) unzureichend ansprechen. An drei 30-wöchigen placebokontrollierten Studien hatten insgesamt 1.446 adipöse DM2-Patienten teilgenommen, deren HbA1c trotz Einnahme von MF und/oder SH oberhalb von 7,1 bzw. 7,5 Prozent lag. Ausgeschlossen waren Patienten mit HbA1c >11, bedeutsamen Begleiterkrankungen oder Gebrauch anderer Antidiabetika. Die Patienten erhielten zweimal täglich 5 oder 10 µg Exenatide oder Placebo zusätzlich zu ihren bisherigen Antidiabetika. Die Abbruchrate war unter Placebo höher als unter Verum (21-40 Prozent vs. 16-30 Prozent); Grund war das Nichterrei-

chen vorgegebener HbA1c-Werte. Abbrüche wegen Nebenwirkungen traten unter Verum häufiger auf als unter Placebo (4-10 Prozent vs. 1-5 Prozent). Beide Exenatide-Dosierungen senkten das HbA1c in den drei Studien signifikant (0,78 bzw. 1,0 Prozent). Das Körpergewicht nahm unter Exenatide dosisabhängig um durchschnittlich 1,4 bzw. 1,9 kg ab im Vergleich zu 0,7 kg unter Placebo. Vergleiche mit Humaninsulin finden sich nicht. In zwei offenen 26- bzw. 52-wöchigen randomisierten Vergleichen senkte Exenatide zusätzlich zu MF+SH das HbA1c ähnlich wie Insulin-Analoga. Das Körpergewicht sank unter Exenatide, während es unter den Insulin-Analoga anstieg; am Ende resultierten Differenzen von 4,1 bzw. 5,5 kg. Die Abbruchrate unter Exenatide war in beiden Studien mit 19 bzw. 22 Prozent vs. 10 bzw. 11 Prozent etwa doppelt so hoch wie unter den Insulin-Analoga, hauptsächlich wegen Unverträglichkeit. Übelkeit war mit 10 bis 50 Prozent die häufigste Nebenwirkung. 10 bis 14 Prozent klagten über Erbrechen, ebenso viele über Durchfall. Gewichtsabnahme war bei Patienten mit Übelkeit ausgeprägter als bei denen ohne. Möglicherweise ist für die Gewichtsreduktion die verzögerte Magenentleerung verantwortlich. Hypoglykämien waren unter der Kombination von Exenatide mit MF gleich häufig wie unter MF allein (je 5 Prozent); bei Kombination mit einem SH waren sie jedoch dosisabhängig häufiger (14 bzw. 36 Prozent) als unter SH allein (3 Prozent). Zwischen Exenatide und den Insulin-Analoga als Zusatz zu MF+SH bestand hinsichtlich der Hypoglykämierate kein Unterschied (54 vs. 56 Prozent). 44 Prozent der Anwender in den Placebo-Studien entwickelten Antikörper gegen Exenatide, die bei einigen mit Wirkverlust einhergingen. Die in den Studien beobachtete etwas höhere Rate schwerwiegender koronarer Komplikationen und maligner Tumoren sowie nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen (Nierenversagen, Anaphylaxien, Angioödem, Geschmacksstörung, akute Pancreatitis) sollten als Warnsignal gelten.

## Sitagliptin

Das oral anwendbare Sitagliptin ist als Zusatz zu MF oder einem Glitazon bei DM2-Patien-

ten zugelassen, wenn Diät und Bewegung zusammen mit der jeweiligen Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken. Diese Anwendung wurde in einer SH-kontrollierten sowie in zwei placebokontrollierten Studien geprüft. In den Placebo-Vergleichen (1.054 Patienten) lagen die HbA1c-Ausgangswerte unter Therapie mit MF oder Pioglitazon zwischen 7 und 10 Prozent. Bei zusätzlicher Behandlung von Sitagliptin waren die HbA1c-Werte nach 24 Wochen bis zu 0,7 Prozent niedriger als unter Placebo. In einem einjährigen Vergleich von Sitagliptin mit Glipizid (hier nicht verfügbar) jeweils kombiniert mit MF erschien bei 1.172 Patienten Sitagliptin nicht unterlegen (HbA1c-Senkung je 0,7 Prozent). Die hohe Abbruchquote von gut 30 Prozent – vor allem wegen mangelnder Wirksamkeit – und die nicht optimale Dosierung von Glipizid machen das Ergebnis wenig valide. Ferner ist die Qualität der Studienberichte mangelhaft, so dass weitere Verzerrungen nicht auszuschließen sind. Nebenwirkungen traten unter Sitagliptin häufiger auf als unter Placebo. Bei Komedikation mit Pioglitazon nahm die Häufigkeit peripherer Ödeme zu (4,0 vs. 2,8 Prozent), was auf eine Verstärkung der kardiovaskulären Toxizität des Glitazons hinweisen könnte. Hypoglykämien waren unter Sitagliptin seltener als unter Glipizid (1,5 vs. 3,0 Prozent). Das Körpergewicht nahm unter Sitagliptin nicht ab. Bereits eine mäßige Niereninsuffizienz gilt für Sitagliptin als Kontraindikation. Ungeklärt sind langfristige Auswirkungen der Hemmung der Dipeptidylpeptidase IV, die nicht nur Inkretine abbaut, sondern auch am Stoffwechsel immunologisch wirksamer Proteine beteiligt ist.

## Fazit

Beide Substanzen zeigen pharmakologisch interessante neue Therapieansätze auf. Solange ein Nutzen anhand klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist und Langzeitdaten zur Sicherheit fehlen, kann eine Anwendung jedoch nicht empfohlen werden. 

Isabel Püntmann,

Dr. Hans Wille,

Institut für Pharmakologie,

Klinikum Bremen-Mitte

