

**Zertifizierte schriftliche Fortbildung**

**Einsatz von DPP-IV-Inhibitoren in der Therapie des Diabetes Typ 2**

**Modul 1: Wirkprinzipien und aktueller Wissensstand**

# Einsatz von DPP-IV-Inhibitoren in der Therapie des Diabetes Typ 2

## Modul 1: Wirkprinzipien und aktueller Wissensstand

### Einleitung

Die erfolgreiche Behandlung des Diabetes Mellitus und seinen Folgeerkrankungen stellt aus medizinischer Sicht eine der größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts dar. Weltweit sind ca. 171 Millionen Menschen von Diabetes Mellitus betroffen und es wird erwartet, dass sich bis zum Jahr 2030 die globale Erkrankungsrate verdoppeln wird [Wild et al. 2004]. In Indien (31,7 Mio.), China (20,8 Mio.) und den USA (17,7 Mio.) ist die Prävalenz am höchsten. In Deutschland leiden je nach Literaturquelle schätzungsweise 4 Millionen Bundesbürger an einem diagnostizierten Diabetes Mellitus (alle Diabetestypen) [Icks et al. 2005].

Die damit verbundenen Folgeerkrankungen wie Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen stellen nicht nur für die Patienten, sondern auch für das Gesundheitssystem in Form von steigenden Behandlungskosten eine zunehmende Belastung dar. Aus diesen Gründen ist sowohl eine effiziente nicht-medikamentöse als auch medikamentöse Therapie des Diabetes Mellitus zwingend erforderlich. Unbestritten ist der Zusammenhang zwischen einem ungenügend eingestellten Diabetes Mellitus und auftretenden Spätkomplikationen. In der europäischen Kohortenstudie CODE, in der 7000 Patienten unter anderem auf die Anpassung ihres Blutglucosespiegels gemäß den HbA<sub>1c</sub> Zielwerten evaluiert wurden, lagen nur ungefähr 30% in der Norm von < 6,5% [Liebl et al. 2002]. Dies ist sehr bedenklich, da die regelmäßige Blutglucosekontrolle und adäquate Einstellung der Patienten von immenser Bedeutung für eine erfolgreiche Diabetesbehandlung sind. In diesen Rahmen spielen blutglucosesenkende Arzneimittel eine wichtige Rolle. So können sowohl die neuen Entwicklungen der inkretinbasierten Therapeutika (Inkretinmimetika, Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV-Inhibitoren) als wirkungsvolle Antidiabetika wesentlich zu einer Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes führen. DPP-IV-Inhibitoren hemmen direkt den Abbau von Inkretinen und führen so zu einer Steigerung der endogenen Insulinantwort über eine verlängerte Inkretinwirkung. Doch die Klasse der DPP-IV-Inhibitoren ist sehr heterogen, und die einzelnen DPP-IV-Inhibitoren unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur und infolgedessen in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Klasse der Inkretinmimetika wirkt als Agonisten des Glucagon-like-peptide-(GLP)-1-Rezeptors und steigert somit die Insulinausschüttung der Betazellen des Pankreas.

Im Juni 2011 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) Exenatid, ein neues GLP-1-Analogon mit verzögerter Freisetzung, zugelassen. Die Suspension (2 mg) wird einmal wöchentlich parenteral appliziert und soll zur Therapie von Typ 2 Diabetikern in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff und/oder Glitazon eingesetzt werden, bei denen mit maximaler Dosis dieser Antidiabetika keine befriedigende Blutglucoseeinstellung erreicht werden kann [EMA 2011a].

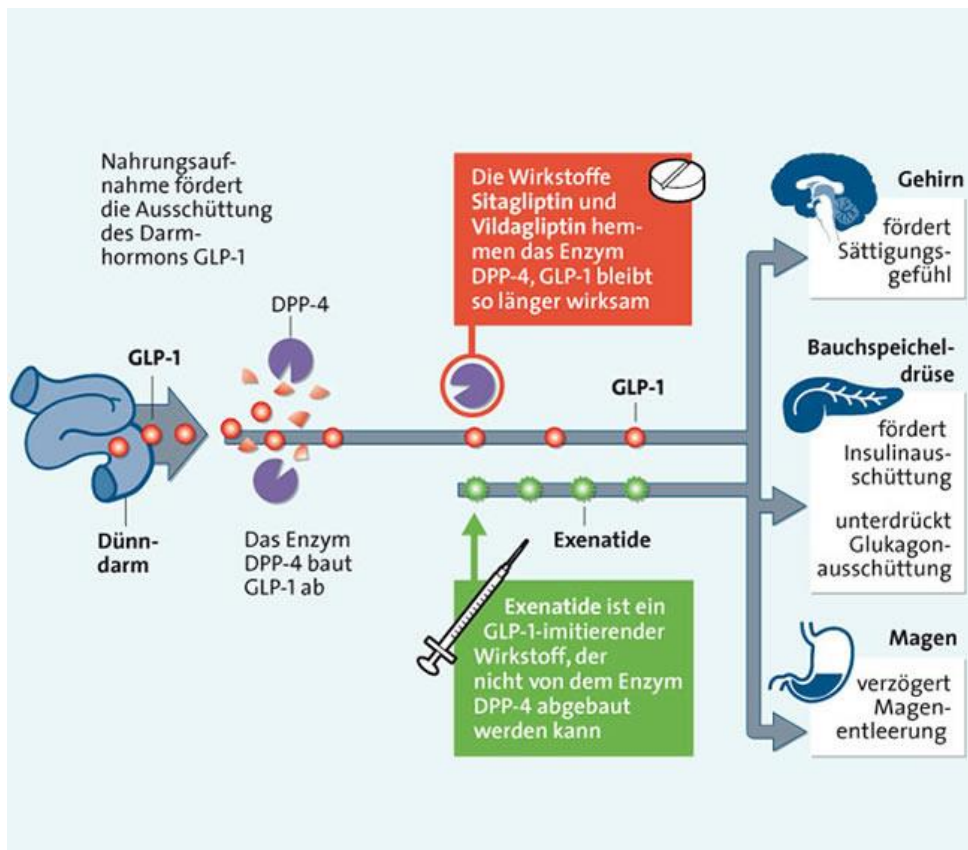


Abbildung 1 Wirkmechanismen von DPP-IV-Inhibitoren bzw. Inkretinmimetika und deren antihyperglykämischen Wirkungen: Vorschlag für Animation

Im ersten Teil dieser Fortbildung wird ein Gesamtüberblick über die Wirkprinzipien der DPP-IV-Inhibitoren gegeben und die wichtigsten Vertreter dieser Wirkstoffklasse zusammen mit aussagekräftigen Studienergebnissen vorgestellt. Abschließend werden die DPP-IV-Inhibitoren in die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingeordnet.

## Der Inkretineffekt

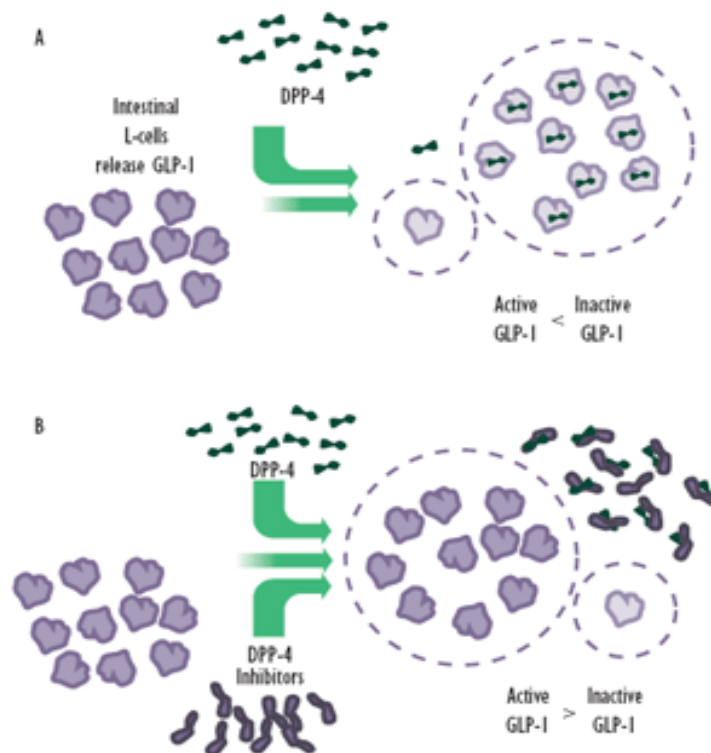


Abbildung 2 (A) Enzymatischer Abbau von GLP-1 durch DPP-IV (B) Inhibition von DPP-IV durch DPP-IV-Inhibitoren: Vorschlag für Animation

Inkretine sind hormonelle Substanzen, die bei oraler Nährstoffzufuhr und dem damit verbundenen Anstieg des Blutglucosespiegels aus den Dünndarmzellen freigesetzt werden. Die wichtigsten Vertreter sind das GLP-1 und das glucoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP, auch gastroinhibitorisches Peptid genannt). Bindet GLP-1 an die GLP-1-Rezeptoren (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) der Betazellen des Pankreas, kommt es zur Aktivierung der Adenylatcyclase. Infolgedessen erhöht sich die intrazelluläre Konzentration von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dies aktiviert die Proteinkinase A, wodurch Adenosintriphosphat(ATP)-abhängige Kalium-Kanäle geschlossen werden. Daraufhin werden spannungsabhängige Calcium-Kanäle geöffnet, was letztendlich einen erhöhten Calcium-Einstrom und eine erhöhte Insulin-Freisetzung aus den Betazellen hervorruft [Göke et al. 2004].

Bemerkenswert ist, dass bei oraler Glucoseaufnahme eine deutlich stärkere Insulinantwort erfolgt als bei intravenöser Gabe, obwohl die Blutglucoseverläufe sich bei beiden Applikationsformen nicht unterscheiden. Dieses Phänomen wird Inkretineffekt genannt und

nimmt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Blutglucosespiegels und der Insulinantwort ein [Standl und Mehnert 2010]. Im Wesentlichen steigern die Inkretine demnach die endogene Insulinausschüttung durch Stimulierung der Betazellen des Pankreas. Gleichzeitig kommt es zu einer geringeren Glucagonfreisetzung aus den Alphazellen. Folge sind postprandial erhöhte Plasmainsulinspiegel und erniedrigte Glucagonspiegel. Weiterhin verzögern Inkretine die Magenentleerung und fördern durch eine Stimulierung des cerebralen Sättigungssystems eine Reduzierung des Hungergefühls [Hartl et al. 2007]. Bei Vorliegen eines Typ 2 Diabetes ist dieser Regulationsmechanismus gestört und die GLP-1-Konzentrationen sind vermindert. Die Dysfunktion der Pankreasinseln führt zudem zu erniedrigten Insulin- und erhöhten Glucagonkonzentrationen. Erschwerend kommt hinzu, dass Glucagon die hepatische Glycogenolyse und Gluconeogenese anregt und auf diese Weise das Risiko für Hyperglykämien erhöht [Hartl et al. 2007].

## **Inkretinbasierte Therapeutika**

Erfolgsversprechende Therapieansätze bieten DPP-IV-Inhibitoren und GLP-1-Analoga (Inkretinmimetika), die relativ neue Antidiabetika-Wirkstoffklassen darstellen. Aufgrund des enzymatischen Abbaus von Inkretinen durch die ubiquitär vorkommende Protease DPP-IV ist die Wirkungsdauer der Inkretine natürlicherweise auf wenige Minuten begrenzt. **DPP-IV-Inhibitoren** setzen genau an dieser Stelle an und hemmen diese Protease. Die Protease DPP-IV stellt zudem das geschwindigkeitsbestimmende Enzym des GLP-1-Abbaus dar. Um die Wirkungsdauer der Inkretine zu verlängern, imitieren **Inkretinmimetika** daher die blutglucosesenkende Wirkung des GLP-1. Bei beiden Wirkprinzipien resultiert eine gesteigerte Inkretinkonzentration und -wirkung, woraus sich wiederum eine höhere Insulinausschüttung ergibt. Obwohl vermutet werden könnte, dass die DPP-IV-Inhibitoren das Risiko für eine endogen bedingte Hypoglykämie erhöhen, ist diese Gefahr nicht gegeben. Dies wird durch die Tatsache ersichtlich, dass die GLP-1-Wirkung glucoseabhängig ist und eine verstärkte Insulinausschüttung nur unter Hyperglykämiebedingungen eintritt. Bei einem unter der Norm liegenden Blutglucosespiegel bleibt die GLP-1-Wirkung aus [Joost 2010]. Für die klinische Anwendung von DPP-IV-Inhibitoren ist dies ein wichtiger Aspekt, da Hypoglykämien schwerwiegende pathologische Konsequenzen zur Folge haben können. Dazu zählen ein erhöhtes Risiko für Demenz, Krampfanfälle, Bewusstseinsverlust, kardiovaskuläre Komplikationen, Gewichtszunahme bei reduzierter Nahrungsaufnahme, Koma oder Verlust von Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität [Barnett et al. 2010, Whitmer et al. 2009].

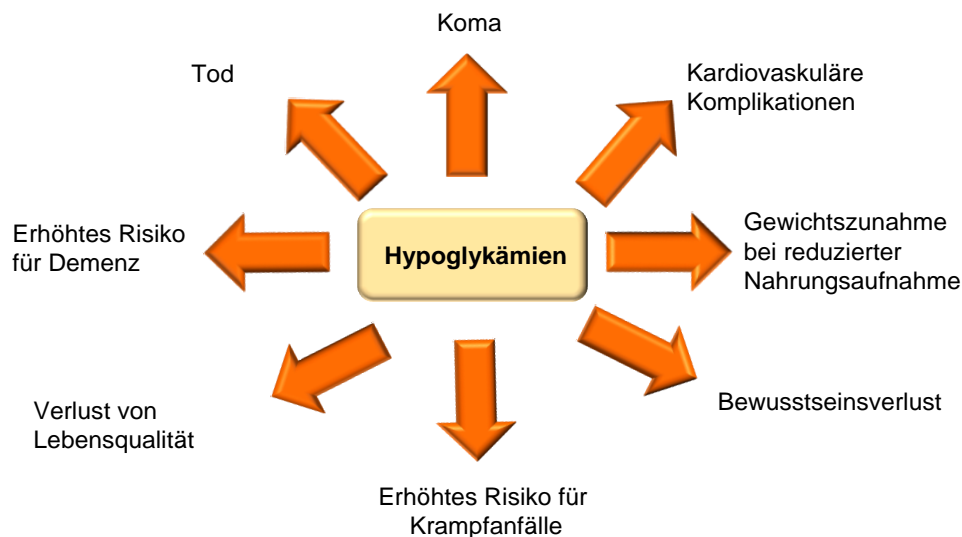


Abbildung 3 Hypoglykämie-bedingte Komplikationen: Vorschlag für Animation

Obwohl DPP-IV-Inhibitoren und Inkretinmimetika kein substanzspezifisches Risiko für Hypoglykämien aufweisen, kann es jedoch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen zu hypoglykämischen Episoden kommen, was allerdings auf die Wirkung des Sulfonylharnstoffs zurückzuführen ist [Matthei et al. 2008]. Im Wesentlichen kann durch die DPP-IV-Inhibitoren die natürliche Wirkung der Inkretine verlängert werden und somit in der Regel auch die Funktionstüchtigkeit von Inselzellen der Bauchspeicheldrüse für längere Zeit erhalten werden [Joost 2010]. In präklinischen Studien zeigten Inkretintherapeutika positive Effekte auf die Betazellfunktion und -masse sowie ein günstiges Nebenwirkungsprofil [Matthei et al. 2008]. Konstatiert sei aber, dass zu beiden Wirkstoffklassen bisher keine Endpunktstudien und Langzeiterfahrungen vorliegen [Matthei et al. 2008].

## Zugelassene DPP-IV-Inhibitoren und aktuelle Studienlage

Bisher haben vier verschiedene DPP-IV-Inhibitoren eine europaweite Zulassung erhalten: Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Linagliptin. Linagliptin wird allerdings nicht in den deutschen Markt eingeführt. Der DPP-IV-Inhibitor Alogliptin befindet sich derzeit noch in der klinischen Testphase. Die DPP-IV-Inhibitoren wurden sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika untersucht. Die Datenlage für Sitagliptin und Vildagliptin ist insgesamt breiter und vielfältiger als für den seit Ende 2009 zugelassenen DPP-IV-Inhibitor Saxagliptin und den seit August 2011 zugelassenen Wirkstoff Linagliptin. Im Folgenden werden verschiedene Untersuchungsergebnisse zu den einzelnen Wirkstoffen vorgestellt.

Tabelle 1 Europaweit zugelassene DPP-IV-Inhibitoren [EMA, 2011a, EMA 2011b, Rote Liste 2011, EMA 2009, EMA 2008]: Grundlage für Animation

Wirkstoff	Europaweite Zulassung	Dosierung	Applikation	Warnhinweise
Sitagliptin	März 2007	100 mg, 1x täglich	Oral  Unabhängig von der Nahrungsaufnahme	<p>Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung.</p> <p>Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, wird die Einnahme geringerer Dosierungen empfohlen.</p> <p>Mäßige Nierenfunktionsstörung: 50mg einmal täglich. Schwere Nierenfunktionsstörung: 25mg einmal täglich.</p> <p>Bei Erwägung der Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum sollten Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.</p> <p>Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Untersuchungen vor.</p> <p>Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten &gt; 75 Jahren stehen begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und daher ist Vorsicht geboten.</p>
		<p>Monotherapie bei erfolgloser Diät- und Bewegungsintervention und Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation.</p> <p>In Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Metformin oder Glitazon.</p> <p>Dreifachtherapie in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin oder Glitazon und Metformin.</p> <p>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin).</p>		
Saxagliptin	Oktober 2009	5 mg, 1x täglich	Oral  Unabhängig von Tageszeit	<p>Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis auf 2,5mg einmal täglich reduziert werden. Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor.</p> <p>Daher sollte Saxagliptin bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden. Für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) wird Saxagliptin nicht empfohlen.</p> <p>Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei</p>
		2,5 mg, 1x täglich		
		In Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Glitazon.		

		In Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Glitazon.		<p>Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.</p> <p>Eine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, wird nicht empfohlen. Für Patienten &gt; 75 Jahren liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung vorsichtig vorgegangen werden.</p>
Linagliptin (wird in Deutschland nicht eingeführt)	August 2011	5 mg, 1 x täglich	Oral	<p>Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor.</p> <p>Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Klinische Erfahrungen bei Patienten &gt; 75 Jahren sind jedoch begrenzt.</p>
		<p>Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation aufgrund einer Nierenfunktionsstörung.</p> <p>In Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff.</p> <p>Dreifachtherapie in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin.</p>		
Vildagliptin	September 2007	Monotherapie bei erfolgloser Diät- und Bewegungsintervention und Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation.	Oral  Unabhängig von der Nahrungsaufnahme	<p>Bei Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.</p> <p>Für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) wird eine Dosis von 50 mg Galvus einmal täglich empfohlen.</p> <p>Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Vildagliptin nicht angewendet werden.</p>
		Bei Anwendung in Kombination mit Metformin oder Glitazon: 50 mg, 2 x täglich		

In der Mehrzahl der bisherigen klinischen Studien war Sitagliptin ein gut verträgliches, moderat wirksames und gewichtsneutrales Antidiabetikum [Subbaravan et al. 2011]. Bei Vorliegen einer unzureichenden Blutglucosekontrolle unter einer Metformin-Monotherapie traten bei zusätzlicher Gabe von Sitagliptin (100 mg) signifikant weniger Hypoglykämien (5% vs. 32%,  $p < 0,001$ ) auf als z.B. bei der Gabe des Sulfonylharnstoffs Glipizid (5 mg).



Unter der Therapie mit Sitagliptin wurde nach einem Jahr eine Gewichtsabnahme um 1,5 kg beobachtet. Im Gegensatz dazu war die Therapie mit Glipizid mit einer Gewichtszunahme von 1,1 kg verbunden [Nauck et al. 2007]. Rosenstock et al. (2006) untersuchten bei Patienten mit Typ II-Diabetes, die unter 30 oder 45 mg Pioglitazon täglich keine adäquate Blutglucosekontrolle erreichten, die Wirkung von zusätzlich 100 mg Sitagliptin. Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert sank in der Behandlungsgruppe signifikant stärker als unter Placebo (-0,7%, p<0,001). Darüber hinaus erreichten unter Sitagliptin 45,4% der Patienten den angestrebten HbA<sub>1c</sub> von < 7,0% im Vergleich zu 23% in der Placebogruppe [Rosenstock et al. 2006].

**Vildagliptin** wird zusammen mit anderen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon) als duale Kombinationstherapie angewendet, falls der Diabetes des Patienten durch das andere Antidiabetikum allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann [EMA 2008]. Für das Jahr 2012 wird auch die Zulassung als Zweitlinien-Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit erwartet. Obwohl Vildagliptin bisher nicht als Monotherapeutikum zugelassen ist, wurde in Studien die Wirkung einer Vildagliptin-Monotherapie mit anderen, zur Einzeltherapie zugelassenen Wirkstoffe verglichen. So senkten sowohl die Einzelgabe von Metformin (2000 mg) als auch von Vildagliptin (100 mg) den HbA<sub>1c</sub>-Wert in einer einjährigen Studie klinisch signifikant. Bereits nach 12 Wochen wurde der Ausgangswert von 8,7% (p<0,001) in der Vildagliptin-Gruppe um 1,0 ± 0,1% und in der Metformin-Gruppe um 1,4 ± 0,1% gesenkt. Diese schnelle Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes blieb in beiden Gruppen bis zum Studienende erhalten. Das Auftreten von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar (Vildagliptin 70,1% vs. Metformin 75,4%); wobei jedoch in der Metformin-Gruppe gastrointestinale Beschwerden doppelt so häufig auftraten (Vildagliptin 21,8% vs. Metformin 43,7%) [Schweizer et al. 2007].

Vildagliptin übt keinen Einfluss auf das Gewicht aus. In einer 24-wöchigen aktivkontrollierten und randomisierten Studie, welche den Einfluss von Vildagliptin (2 x 50 mg täglich) bzw. Pioglitazon (30 mg täglich) zusätzlich zu Metformin auf das Körpergewicht untersuchte, wurde in der Pioglitazon-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe eine Gewichtszunahme von 1,9 kg vs. 0,3 kg festgestellt (p<0,001) [Bolli et al. 2008]. In einer weiteren Studie über 52 Wochen von Bolli und Mitarbeitern kam es ebenfalls zu einer signifikanten Gewichtszunahme in der Pioglitazon-Gruppe (+2,6 kg) gegenüber dem Ausgangswert. Keine signifikante Steigerung des Körpergewichts wurde in der Gruppe mit Vildagliptingabe beobachtet (+0,2 kg). Bei Probanden mit einem Body Mass Index (BMI) über 35 kg/m<sup>2</sup> kam es in der Pioglitazon-Gruppe sogar zu einer Gewichtszunahme von 3,9 kg, wohingegen Vildagliptin zu keiner signifikanten Gewichtsänderung führte (-0,1 kg) [Bolli et al. 2009].

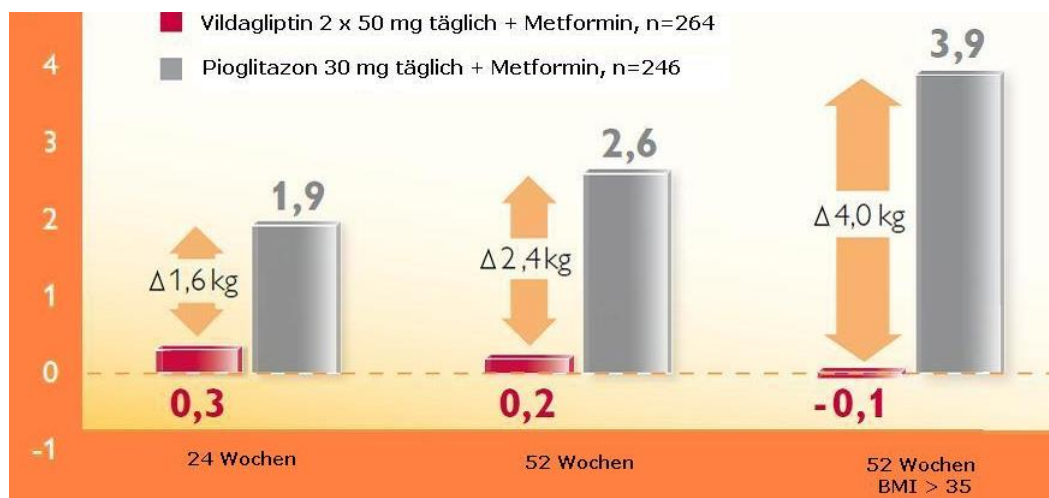


Abbildung 4 Mittlere Gewichtsänderung in kg bei Vildagliptin/Metformingabe im Vergleich zu Pioglitazon/Metformingabe über 24 bzw. 52 Wochen [modifiziert nach Bolli et al. 2007, Bolli et al. 2008]: Vorschlag für Animation

Die Kombination von Vildagliptin und Metformin senkt den HbA<sub>1c</sub>-Wert deutlich und verbessert die Blutglucoseeinstellung von Patienten mit Typ 2 Diabetes primär durch Funktionsverstärkung der Alpha- und Betazellen [Halimi et al. 2008]. So wurde in der Studie von Bosi und Mitarbeitern gezeigt, dass Vildagliptin als add-on zu einer bereits bestehenden Therapie mit Metformin eine zusätzliche Verbesserung der Blutglucosekontrolle bewirkt. So führten 50 mg bzw. 100 mg Vildagliptin pro Tag in Kombination mit 1500 mg Metformin zu einer signifikanten ( $p < 0,001$ ) Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um  $-0,7 \pm 0,1\%$  bzw.  $-1,1 \pm 0,1\%$ . Die Nüchternblutglucosewerte verbesserten sich signifikant um  $-0,8 \pm 0,3$  mmol/l bei 50 mg ( $p = 0,003$ ) und  $-1,7 \pm 0,3$  mmol/l bei 100 mg Vildagliptin ( $p < 0,001$ ). Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden wurden bei zusätzlicher Vildagliptingabe von 50 mg signifikant ( $p = 0,022$ ) seltener als unter Metformin-Monotherapie mit Placebo beobachtet (9,6% vs. 18,2%) [Bosi et al. 2007].

Schweizer und Mitarbeiter bewerteten die Sicherheit von Vildagliptin im Vergleich zu Placebo und anderen antihyperglykämischen Wirkstoffen in einer Metaanalyse anhand von 38 klinischen Studien der Phase II and III ( $\geq 12$  bis  $\geq 104$  Wochen).

Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen, Studienabbrüche durch Nebenwirkungen und Letalität wurden bewertet; dabei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vildagliptin- und der Vergleichsgruppe festgestellt. Substanzbedingte Nebenwirkungen traten bei Vildagliptin-behandelten Patienten mit einer geringeren Inzidenz im Vergleich zu anderen Antidiabetika auf (15,7% vs. 21,7% bei aktiver Kontrolle).

So lagen bei Vildagliptinbehandlung die Inzidenz für Tremor (3,0% vs. 7,6% bei aktiver Kontrolle), Hyperhidrose (2,8% vs. 6,8% bei aktiver Kontrolle) und Hypoglykämie (1,7% vs. 5,8% bei aktiver Kontrolle), wobei angemerkt werden muss, dass das Hypoglykämierisiko wesentlich von der antidiabetischen Hintergrundtherapie beeinflusst wird [Schweizer et al. 2011].

Obwohl bisher zu **Saxagliptin** weniger Studien als zu Sitagliptin und Vildagliptin vorliegen, zeigt Saxagliptin ebenfalls eine effektive HbA<sub>1c</sub>-Senkung. Die Wirkung von Saxagliptin als Zugabe bei Patienten, die unter Glitazon-Monotherapie keine zufriedenstellende Blutglucoseeinstellung erreichten, wurde von Hollander und Mitarbeitern in einer randomisierten und placebokontrollierten Multicenterstudie mit 565 Patienten untersucht. Dabei wurde die bestehende Medikation der Patienten (entweder 30 bzw. 45 mg Pioglitazon oder 4 bzw. 8 mg Rosiglitazon) durch 2,5 bzw. 5 mg Saxagliptin ergänzt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich nach 24 Wochen eine signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub> um -0,66% ( $p=0,0007$ ) für 2,5 mg und um -0,94% ( $p<0,0001$ ) für 5 mg Saxagliptin. Zudem war der prozentuale Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von < 7% erreichten, in der Verum-Gruppe höher (2,5 mg Saxagliptin 42,2%, 5 mg Saxagliptin 41,8% vs. Placebo 25,6%) [Hollander et al. 2009]. In einer weiteren Studie von Hollander et al. wurde die Wirksamkeit von Saxagliptin wiederum als Zugabe zu einer nicht erfolgreichen Glitazon-Monotherapie über 76 Wochen bewertet. Hier konnte der HbA<sub>1c</sub>-Wert durch 2,5 mg Saxagliptin ( $p<0,0019$ ) um -0,59%, durch 5 mg Saxagliptin ( $p<0,0001$ ) um -1,09% und unter Placebogabe um -0,20% gesenkt werden [Hollander et al. 2011].

**Linagliptin** ist der neuste zugelassene Wirkstoff der DPP-IV-Inhibitoren (EU-Zulassung seit August 2011). In einer 24-wöchigen Studie mit 1058 Patienten, bei denen zuvor die Blutglucoseeinstellung mit Metformin und Sulfonylharnstoff inadäquat war, wurde die Wirksamkeit von 5 mg Linagliptin untersucht. Nach 24 Wochen war der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert um 0,62% reduziert ( $p>0,0001$ ), wobei 29,2% Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von > 7% schließlich eine Senkung < 7% unter Linagliptingabe im Vergleich zu Placebo (8,1%,  $p<0,0001$ ) erreichten. Das Auftreten von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gering (Linagliptin 2,4%; Placebo 1,5%) [Owens et al. 2011].

## Leitliniengerechte Therapie mit DPP-IV-Inhibitoren

Um die Belastungen der Typ 2 Diabetiker zu reduzieren, empfiehlt sich je nach Erkrankungszustand und vor dem Hintergrund der ausgeprägten Heterogenität des Diabetes mellitus eine individualisierte Therapiestrategie. Typ 2 Diabetiker weisen durch makro- und mikroangiopathische Folgeerkrankungen eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität auf. Eine optimierte antihyperglykämische Therapie hat einen günstigen Effekt auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen; so wurde in der UK Prospective Diabetes Study eine relative Risikoreduktion von ca. 40% erreicht [UKPDS 1998a]. Auch das Risiko für das Auftreten von makrovaskulären Endpunkten wie z.B. Myokardinfarkt kann durch eine intensiviertere antihyperglykämische Therapie gesenkt werden [Stettler et al. 2006, UKPDS 1998b]. Die Behandlung des Typ 2 Diabetes sollte immer aus einer nicht-medikamentösen und medikamentösen Komponente bestehen. Nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Schulungen, Ernährungs- und Bewegungstherapien haben verschiedene gesundheitliche positive Effekte und verzögern die Progredienz der Erkrankung. So können verschiedene Maßnahmen zur Änderung des Lebensstils bereits eine Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um bis zu 2% bewirken [Matthaei et al 2008].

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt in ihrer evidenzbasierten Leitlinie als Erstlinien-Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 neben nicht-medikamentösen Maßnahmen die Anwendung eines oralen Antidiabetikums. So sollte bei allen Patienten beim Behandlungsbeginn, falls keine Kontraindikation wie eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine schwere Lebererkrankung vorliegt, Metformin eingesetzt werden [Matthaei et al. 2008]. Der progrediente Verlauf des Typ 2 Diabetes und die Tatsache, dass eine hohe Anzahl von Betroffenen den angestrebten HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von < 6,5% nicht erreicht, machen früher oder später den Einsatz eines weiteren Antidiabetikums notwendig. Dafür eignen sich DPP-IV-Inhibitoren als Erweiterung einer bestehenden Metformin-Monotherapie, wodurch eine Verbesserung der Blutglucosekontrolle erreicht und somit das Risiko für mögliche Komplikationen reduziert werden kann. Aber auch mit anderen oralen Antidiabetika (Glitazone oder Sulfonylharnstoffe) sind DPP-IV-Inhibitoren durch ihr pharmakologisch differentes Wirkprinzip kombiniert anwendbar und führen zu einem zusätzlichen antiglykämischen Effekt.

Vor dem Hintergrund, dass in der Regel Typ 2 Diabetiker übergewichtig sind und Adipositas einen entscheidenden Risikofaktor für zahlreiche Folgeerkrankungen darstellt (z.B. Hypertonie oder Fettstoffwechselstörungen), ist die Vermeidung einer Gewichtszunahme von entscheidender Bedeutung. So zeigen Studien, dass DPP-IV-Inhibitoren eine vergleichbare blutglucosesenkende Wirkung wie Glitazone aufweisen, jedoch gewichtsneutral wirken.

Weiterhin können DPP-IV-Inhibitoren aufgrund ihres geringen und mit Placebo vergleichbaren Nebenwirkungspotenzial für Hypoglykämien eine Verbesserung der Patientensicherheit bewirken. Insbesondere bei der Therapie multimorbider Patienten können DPP-IV-Inhibitoren aufgrund ihrer geringen Arzneimittelinteraktionen eine mögliche Behandlungsoption darstellen. Theoretisch sind DPP-IV-Inhibitoren zu allen Therapieprinzipien einsetzbar. Derzeit sind sie bis auf Sitagliptin und Linagliptin (bei Metformin-Unverträglichkeit auch als Monotherapeutikum) jedoch nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Glitazon zugelassen. Vorteilhaft ist demnach, dass DPP-IV-Inhibitoren als Alternative zu Sulfonylharnstoff eingesetzt werden können. Zusätzlich zu einer schon bestehenden Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff können DPP-IV-Inhibitoren dann gegeben werden, wenn die Therapieziele unter der Dualkombination nicht erreicht werden [Matthaei et al. 2008].

DPP-IV-Inhibitoren können insbesondere bei Patienten, bei denen herkömmliche orale Antidiabetika nicht mehr ausreichend wirken und bei denen ansonsten eine Insulintherapie zwangsläufig indiziert ist, die Notwendigkeit einer Insulintherapie hinauszögern.

## **Fazit**

- 1) DPP-IV-Inhibitoren stellen eine wirksame Substanzklasse oraler Antidiabetika für die klinische Anwendung dar.
- 2) Sie führen zu einer signifikanten Abnahme der HbA<sub>1c</sub>- und Nüchternblutglucosewerte.
- 3) Ernsthafte Nebenwirkungen traten in den bisherigen Studien selten auf.
- 4) DPP-IV-Inhibitoren weisen ein geringes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahmen auf.
- 5) Endpunktstudien und Langzeiterfahrungen liegen bisher noch nicht vor.
- 6) Auch wenn zukünftig weitere Studien notwendig sind, versprechen die DPP-IV-Inhibitoren ein erfolgversprechenden Therapieansatz für Diabetes mellitus Typ 2.

## Literatur

Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;72:2874-2880

Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1333-1342

Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B and Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:589-595

Bolli G, Dotta F, Rochotte R, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(1):82-90

Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ, Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30(4):890-895

European Medicines Agency [EMA 2008]. Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. EMEA/H/C/771. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000771/WC500020328.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000771/WC500020328.pdf), zuletzt am 13.09.2011

European Medicines Agency [EMA 2009]. Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. EMEA/H/C/722, [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000722/WC500039055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/000722/WC500039055.pdf), zuletzt am 13.09.2010

European Medicines Agency [EMA 2011a]. Summary of opinion (initial authorisation) Bydureon Exenatide EMA/CHMP/103509/2011, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002020/WC500105273.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002020/WC500105273.pdf), zuletzt abgerufen am 13.09.2011

European Medicines Agency [EMA 2011b]. Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, EMA/41888/2011

EMA/H/C/000771. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000771/WC500020328.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000771/WC500020328.pdf), zuletzt abgerufen am 26.02.2012

Göke B, de Heer J, Schirra J, Göke R. Neue Ansätze bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Das Darmhormon GLP-1. In: Michel H (Hrsg.): Rezeptoren-Mediatoren: Ihre Rolle bei modernen Therapieansätzen, Schattenauer GmbH, Stuttgart, 2004, S. 27-31

Halimi S, Schweizer A, Minic B, Foley J, Dejager S. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(3):481-492

Hartl WH, Jauch KW. Ernährungstherapie des Intensivpatienten. In: Burchardi H, Larsen R, Kuhlen R, Jauch KW, Schölmerich J (Hrsg.): Die Intensivmedizin, Springer Verlag, Berlin, 2007, S. 257

Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4810-4819

Hollander P, Li LL, Frederich J, Allen R, Chen R. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8(2):125-35

Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Deutsches Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf (2005): Diabetes mellitus. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Heft 24. [http://www.rki.de/cln\\_160/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/diabetes\\_\\_mellitus,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.rki.de/cln_160/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/diabetes__mellitus,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/diabetes_mellitus.pdf); zuletzt am 13.09.2010

Joost HG, Nauck M. Diabetes Mellitus. In: Palm D, Fülgraff G, Lemmer B, Brune K (Hrsg.). Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie, Springer Berlin Heidelberg, 2010, S. 376-377

Liebl A, Mata M, Eschwege E. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45(7):23-28

Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal

impairment: A prospective 24-week randomized placebocontrolled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):947-54

Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU et al. (2008): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 – Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Dm\\_Typ2\\_Update\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf), zuletzt abgerufen am 13.09.2011

Nauck MA, Meiniger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205

Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011 [Epub ahead of print]

Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28(10):1556-1568

Rote Liste 2011. <https://www.rote-liste.de/Online/login>, zuletzt abgerufen am 04.10.2011

Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:49-57

Standl E, Mehnert H. *Das große Trias-Handbuch für Diabetiker: Typ 1 und Typ 2: Alles was Ihnen hilft für ein aktives Leben ohne Einschränkungen*, Trias Verlag, 2010, S. 60-62

Subbarayan S, Kipnes M. Sitagliptin: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(10):1613-22

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes. *Lancet* 1998a;352:837-853

UKPDS Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998b;352:854-865



Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry Jr CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301(15):1565-1571

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-1053