Neue orale Antidiabetika-Klasse ante portas

Die Nieren als Glukoseentsorger

Es gibt mit dem ersten SGLT2-Hemmer ein neuartiges Antidiabetikum, das Glukose über die Niere ausschleust. Dadurch sinken Blutzucker, Gewicht und Blutdruck, bei geringem Hypoglykämie-Risiko.

Die Niere ist für die Regulierung des Glukose-Stoffwechsels wichtig: Sie verbraucht (25-35-g/d) und sie produziert (15-55 g/d) Glukose. Vor allem aber filtert und reabsorbiert sie bis zu 180 g Glukose pro Tag, was zu 90% über das Glukose-Transport-Protein SGLT2 im proximalen Tubulus erfolgt. Paradoxe Weise wird die Aktivität von SGLT2 bei Diabetes hochreguliert und dadurch der Blutzuckerspiegel weiter erhöht.

Dies eröffnet einen von Insulin unabhängigen neuen Therapie-Ansatz mit SGLT2-Hemmern. Mehrere davon wurden synthetisiert, etwa Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin. Am weitesten ist die Entwicklung von Dapagliflozin (BMS, AstraZeneca). Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin wurden in 11 Phase-III-Studien mit 5700 Patienten untersucht. Wie Prof. Samy Hadjadj von der Uniklinik in Nancy berichtete, führte der SGLT2-Hemmer

in Monotherapie oder als Add-on zu Metformin, Sulfonylharnstoff (SH), Pioglitazon oder Insulin zu einer zuverlässigen, über zwei Jahre anhaltenden Blutzuckersenkung, die in einer Dosis von 10 mg/d etwa um 0,6 bis 0,8 HbA_{1c}-Punkte stärker ausfiel als mit Placebo.

Durch den Glukoseverlust über die Nieren nehmen die Patienten ab. In zwei

Jahren beträgt der Gewichtsvorteil versus Placebo 2-3 kg und versus SH 3-5 kg. Ein weiterer Vorteil ist eine Blutdrucksenkung um ca. 3-5 mmHg, so Hadjadj. Über Sicherheit und Nebenwirkungen referierte Prof. Andreas Pfeiffer, Charité Berlin. Mit Dapagliflozin muss aufgrund der induzierten Glukosurie mit urogenitalen Infektionen in bis zu 10% der Fälle gerechnet werden, die leicht bis mäßiggradig sowie gut behandelbar seien. Die Nierenfunktion bleibt unbeeinflusst. Das Hypoglykämierisiko ist gering. Tumoren traten in den Studien mit Placebo und Verum insgesamt mit gleicher Häufigkeit auf, kardiovaskuläre Komplikationen waren mit Verum tendenziell seltener.

Dr. med. Dirk Einecke, München

Quelle: Satellitensymp. EASD-Jahrestagung in Berlin, 1.10.2012, Veranstalter: BMS u. AstraZeneca

Erster SGLT-2-Hemmer in Europa zugelassen

Dapagliflozin (Forxiga®) hat als erster Vertreter der insulinunabhängig wirkenden neuen Klasse der SGLT-2-Inhibitoren am 15.11.2012 die europäische Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes erhalten. Der Wirkstoff ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (Sodium-Glucose-Cotransporter-2, SGLT-2), der insulinunabhängig überschüssige Glukose aus dem Körper entfernt. Dapagliflozin bietet als einmal täglich einzunehmende Tablette eine neue Option zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle – als Monotherapie bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneien einschließlich Insulin. Die Zulassung basiert auf einem umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramm in verschiedenen Therapie-Settings. Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung unter Dapagliflozin wurden als sekundäre Endpunkte in klinischen Studien gezeigt.

Quelle: Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca

Basal-Bolus mit prandialem Insulinanalogon bei Typ-2-Diabetes

Gut auch bei frühzeitigem Einsatz

Eine intensivierete Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes? Sie gilt nach wie vor oft als „letzte Option“. Doch kann die frühzeitigere Ergänzung des Basalinsulins mit einem prandialem Insulinanalogon zu sehr guten Ergebnissen führen, wie eine gepoolte Analyse belegt.

Prof. George Dailey von der Scripps Klinik in La Jolla, Kalifornien und seine Kollegen haben beim US-Diabetekongress in Philadelphia eine gepoolte Analyse von fünf Studien mit dem schnell wirkenden Insulin2glulisin (Apidra®) vorgestellt. In allen Studien hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer nicht allzu schlechten Diabeteskontrolle (HbA_{1c}-Wert im Schnitt 7,9%) die Therapie mit

einem Basalinsulin – etwa zur Hälfte Insulinglargin oder NPH-Insulin – durch prandiale Gaben von Insulinglulisin zu einem Basal-Bolus-Regime erweitert.

Die Rate derjenigen, die ein HbA_{1c}-Ziel unter 7% erreichten, konnte so von knapp 18% auf 50% gesteigert werden, berichteten Dailey und Kollegen beim ADA-Kongress. Der HbA_{1c}-Wert nahm im Schnitt nach der Intensivierung um 0,8%-Punk-

te ab, es fielen die Nüchtern-, aber auch die postprandialen Blutzuckerwerte (um 20 bzw. 28 mg/dl). Erreicht wurde die striktere Glukosekontrolle mit einer Dosissteigerung des prandialem Insulins um etwa 19 Einheiten und auch des Basalinsulins um 16 Einheiten.

Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko der Intensivierung waren nach Einschätzung der Autoren „moderat“ bis „gering“. Im Schnitt nahmen die Patienten im Verlauf der sechsmonatigen Beobachtungszeit 2,6 kg zu, knapp 7% erlitten eine schwere Unterzuckerung. Daraus errechnen die Autoren eine Rate schwerer Hypoglykämien von 0,22 pro Jahr. Die Prävalenz symptomatischer Hypoglykämien lag bei 21% pro Jahr.

Sonja Böhm, Heidelberg

Quelle: Poster 1102-P, ADA-Jahrestagung 2012, Philadelphia, Pennsylvania, USA. Sanofi