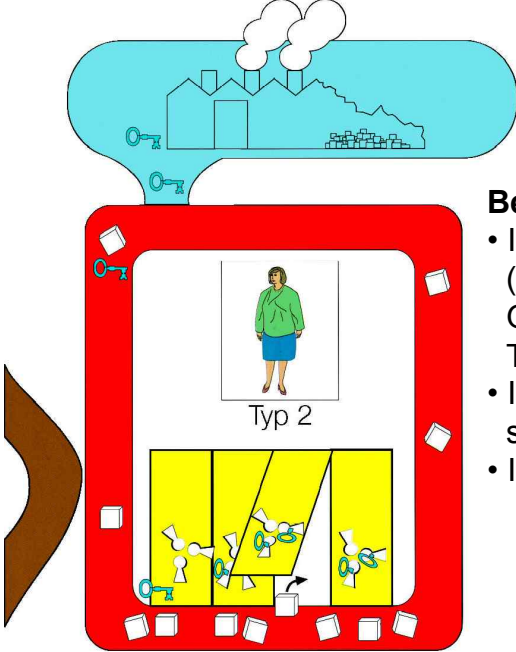


Neue Medikamente in der Behandlung des Typ-2-Diabetes

9. Diabetikertag in Radolfzell
16. November 2008

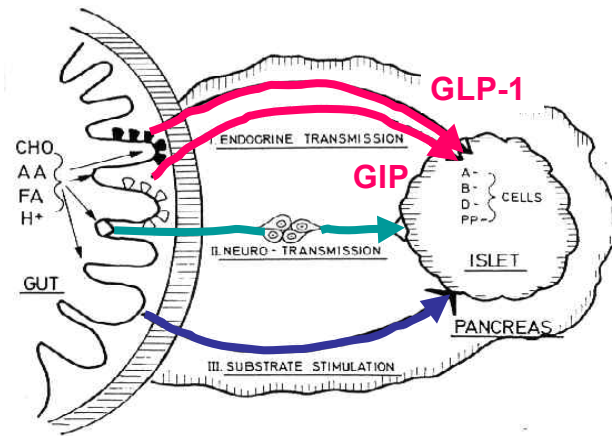
 Gesundheitsverbund HBH-Kliniken
Nah bei Ihnen



Behandlungsmöglichkeiten:

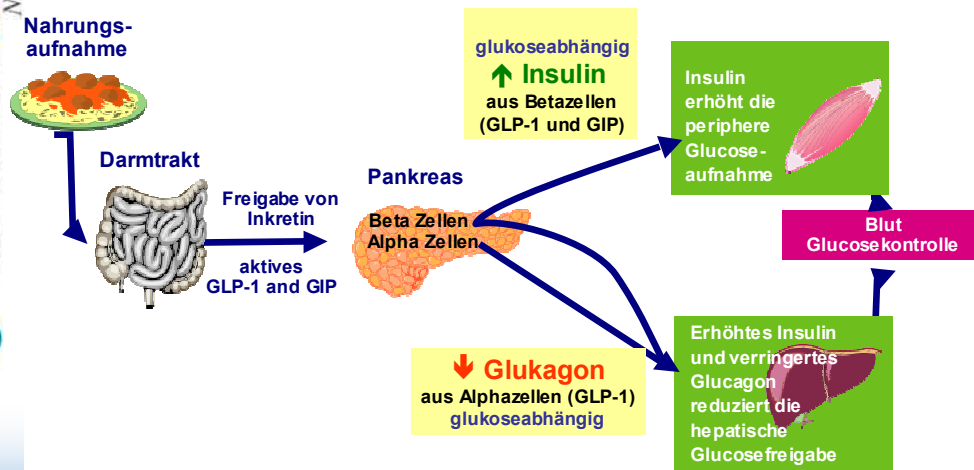
- Insulinresistenz bessern (mehr Bewegung, Gewichtsabnahme, Tabletten)
- Insulinausschüttung steigern (Tabletten)
- Insulin ersetzen

GLP-1 & die entero-insuläre Achse



Creutzfeldt 1979, Diabetologia 16: 75-85

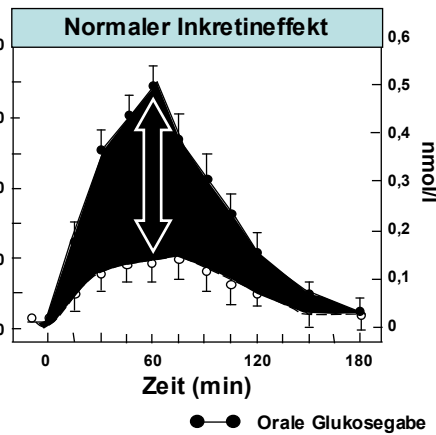
Wirkung der Inkretinhormone GLP-1 und GIP



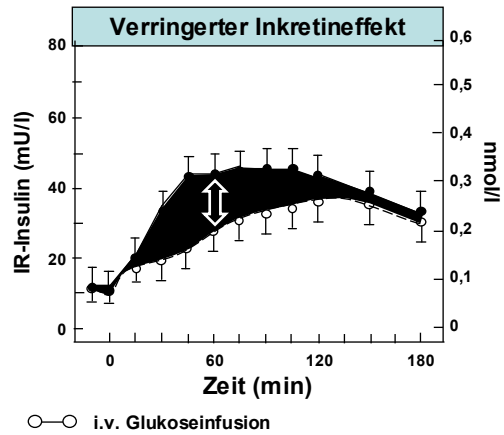
Adapted from Brubaker PL, Drucker DJ *Endocrinology* 2004;145:2653-2659; Zander M et al *Lancet* 2002;359:824-830; Ahren B *Curr Diab Rep* 2003;3:365-372; Buse JB et al. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003:1427-1483.

Verringerter Inkretineffekt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Kontrollprobanden
(n=8)



Patienten mit Typ-2-Diabetes
(n=14)



IR = immunreaktiv
Nauck M et al. *Diabetologia* 1986;29:46–52. Copyright © 1986 Springer-Verlag.
Vilsbøll T, Holst JJ. *Diabetologia* 2004;47:357–366

Kann GLP-1 den Untergang von β -Zellen bremsen?

Kontrolle

+ GLP-1

Tag 1



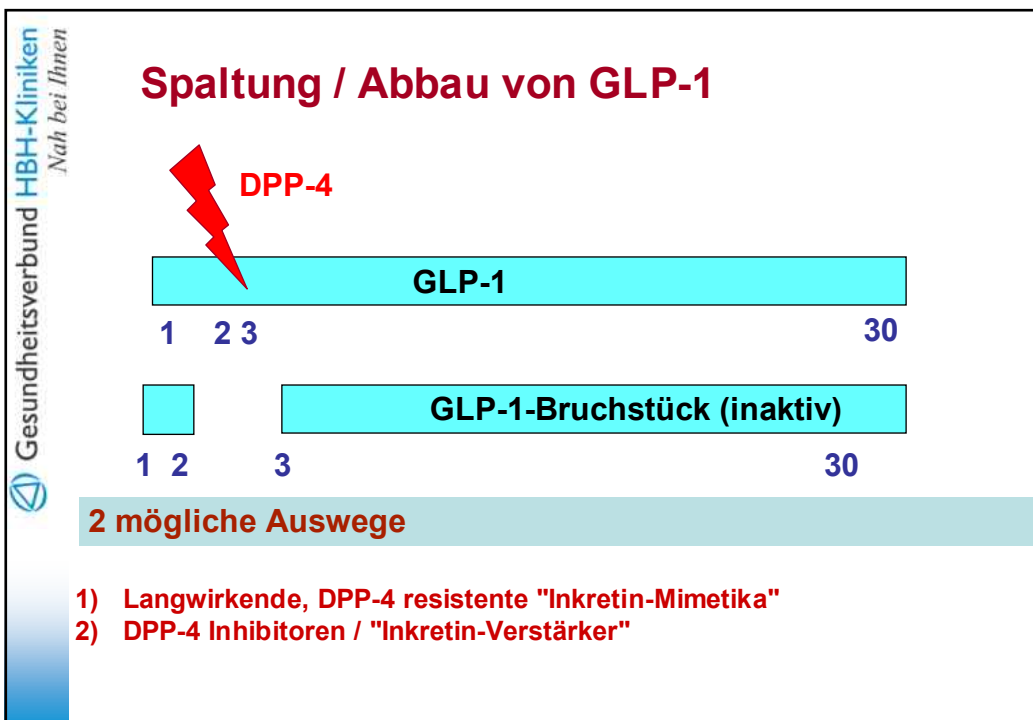
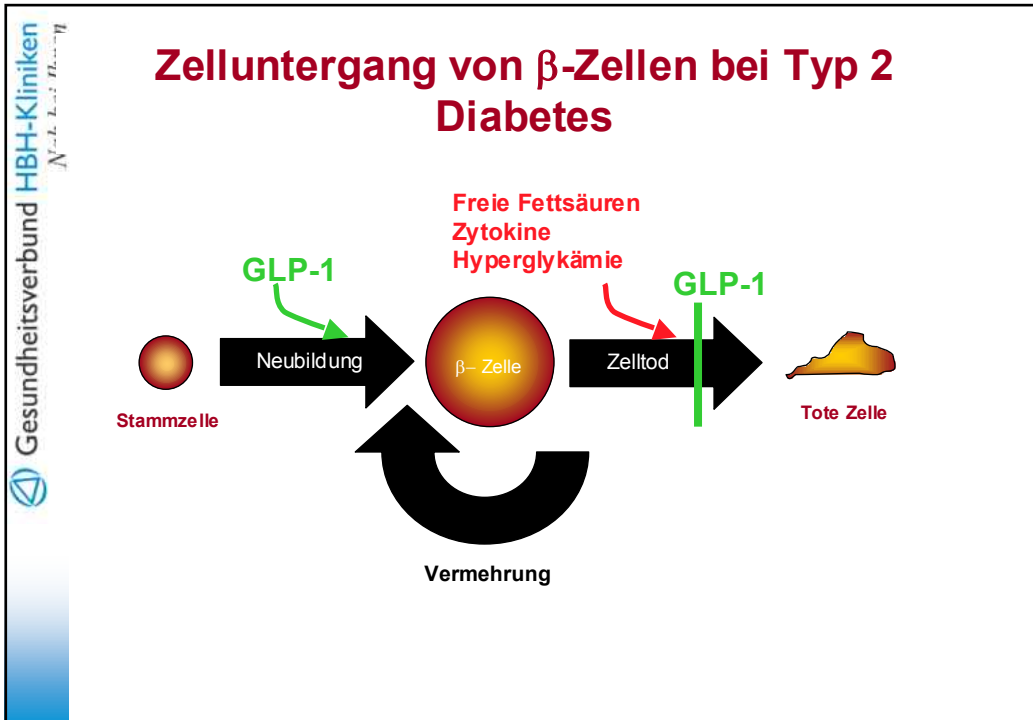
Tag 3



Tag 5



Farilla L et al, *Endocrinology* 2003; 144: 5149–58



Inkretin Mimetika

GLP-1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

↑
Spaltstelle (DPP-4)

Liraglutide

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

↓
Albumin

↓
Fettsäure

Exendin-4, Exenatide, (Byetta®)

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

**Entwicklung von Exenatide:
Ein Inkretin-Mimetikum**

Exenatide (BYETTA)

- Synthetische Version des Speichelproteins (in der Gila-Krustenechse nachgewiesen)
- Ca. 50%ige Übereinstimmung mit dem humanen GLP-1
 - Bindet an bekannte humane GLP-1-Rezeptoren auf Betazellen *in vitro*
 - Resistent gegen Inaktivierung durch DPP-4



Exenatide (BYETTA)

Zugelassen bei Typ-2-Diabetes als Zusatz zu oralen Antidiabetika (Metformin und/oder Sulfonylharnstoff-Präparat)

Exenatide (BYETTA)

Wirksamkeit:

In 3 Studien signifikante HbA1c-Senkung im Vergleich zu Plazebo nach 7 Monaten:

2 x täglich 5 µg: 0,46 – 0,78 %

2 x täglich 10 µg: 0,86 – 1,0 %

Durchschnittliche Gewichtsabnahme:

Plazebo: 0,7 kg

2 x 5 µg: 1,4 kg

2 x 10 µg: 1,9 kg

Exenatide (BYETTA)

Wirksamkeit:

Im Vergleich mit Lantus zur Nacht bzw. NovoMix 2x täglich jeweils zusätzlich zu Metformin und Sulfonylharnstoff*: **Gleichwertig bzgl. HbA1c-Senkung.**

Unter Byetta Gewichtsabnahme

unter den Insulin-Analoga Gewichtszunahme.
Resultierende Differenz: 4,1 bzw. 5,5 kg.

Abbruchrate in den Exenatidegruppen mit 19 % vs. 10 % bzw. 22 % vs. 11 % etwa doppelt so hoch (v.a. wegen Unverträglichkeit).

* Ann.Intern.Med.2005;143:559-67, Diabetologia 2007; 50:259-67

Exenatide (BYETTA)

Unerwünschte Wirkungen:

- Übelkeit (zeitweise 50 %)
- Erbrechen (19 %)
- Durchfall (13 %)
- Reaktion an der Injektionsstelle: 5% vs. 3 %.

In den siebenmonatigen plazebokontrollierten Phase - III - Studien leiden am Ende immer noch rund 10 % der Teilnehmer unter Übelkeit.

Hypoglykämien kommen in Kombination mit Metformin nicht häufiger vor als unter Metformin allein. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff nehmen Unterzuckerungen dosisabhängig zu.

Exenatide (BYETTA)

Kosten:

Exenatide im Kostenvergleich			OP	Monat
BYETTA 2 x 10 µg	Lilly	1 FPen zu 600 µg	124,62 €	124,62 €
Huminsulin Profil III 25 IE tägl.	Lilly	5 Patr. zu 300 IE	52,51 €	26,25 €



Exenatide (BYETTA)

Bewertung:

- HbA1c-Senkung um bis zu 1 %
- Exenatide wird schlecht vertragen.
- Bei 44 % der Patienten entwickeln sich Antikörper gegen Exenatide, die bei einem Teil derjenigen mit hohen Titern die Wirksamkeit aufheben.
- Langzeitnutzen und Sicherheit sind offen.
- Der beobachtete Gewichtsverlust ist zu begrüßen, er beruht aber z.T. auf der erzeugten Übelkeit.

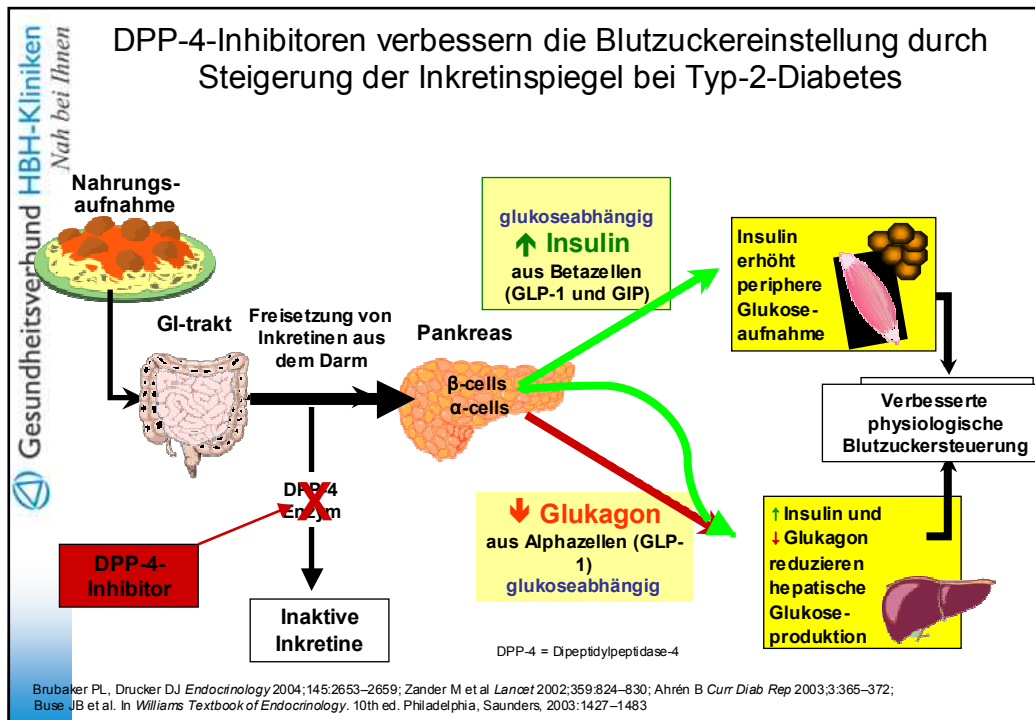


Sitagliptin (Januvia®)

Eigenschaften:

Hemmt die Dipeptidylpeptidase IV (DPP-4), die Peptide N-terminal spaltet. Dadurch wird der Abbau von GLP-1 und GIP zu inaktiven Produkten gehemmt.

Die Auswirkungen auf den Blutzuckerspiegel hängen von dessen Ausgangswert ab. Bei Gesunden ist kein Einfluss messbar.



Sitagliptin (Januvia)

Seit April 2007 **zugelassen** ausschließlich als **Zusatz zu Metformin oder einem Glitazon** zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, wenn Diät und Bewegung zusammen mit der jeweiligen Monosubstanz den Blutzucker nicht ausreichend senken.



Sitagliptin (Januvia)

Klinische Wirksamkeit:

Die jetzt zugelassene Anwendung als Zusatzbehandlung wird in 2 Studien im Plazebovergleich* geprüft:

HbA1c-Senkung: Nach 24 Wochen 0,6-0,7 % niedriger als unter Plazebo.

Das Körpergewicht sinkt nicht. Klinische Endpunkte sind nicht geprüft.

Qualität der Studienberichte nicht ausreichend

Diabetes Care 2006;29:2638-43, Clin. Ther. 2006;28:1556-68



Sitagliptin (Januvia)

Unerwünschte Wirkungen:

Gastrointestinale Störungen, Infektionen, Beschwerden im Bewegungsapparat und Hauterkrankungen sind unter Sitagliptin häufiger.

Übelkeit: 2,5 % vs. 2,2 %

Erbrechen: 1,4 % vs. 0,9 %

im indirekten Vergleich aber seltener als unter Exenatide.

Sitagliptin (Januvia)

Unerwünschte Wirkungen:

In einer Studie mit 65 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sterben 5 vs. 1 Patient. Vier von ihnen an kardialen Ereignissen*.

Ungeklärt sind die langfristigen Auswirkungen der DPP-4-Hemmung, die auch im Stoffwechsel immunologisch wirksamer Proteine eine Rolle spielt.

* Diabetes Obes. Metab. 2007;9:194-205

Sitagliptin (Januvia)

Kosten:

Sitagliptin im Kostenvergleich				OP	Monat
Januvia	MSD	28 Tbl.	100 mg	61,65 €	66,05 €
Met-formin	Aliud 1A Ph.	120 Tbl. 100 Tbl.	850 mg	14,86 €	7,43 €
Byetta 10 µg	Lilly	1 FPen	zu 600 µg	124,62 €	124,62 €
Humin-sulin Profil III	Lilly	5 Patr.	zu 300 IE	52,52 €	26,25 €

Sitagliptin(Januvia)

Bewertung:

- Schwache HbA1c-Senkung von 0,6 bis 0,8 %
- Risikosignale ergeben sich aufgrund der erhöhter Sterblichkeit bei Nierenfunktionseinschränkung.
- Die Konsequenzen einer langjährigen Hemmung des Enzyms DPP-4, das auch beim Abbau immunologisch wirksamer Proteine eine Rolle spielt, sind unbekannt.
- Ein therapeutischer Stellenwert des wirkschwachen Antidiabetikums ist derzeit nur für spezielle Fälle erkennbar.