

Pro & Kontra

Inkretin-basierte Therapie versus Insulintherapie

Berlin, 12.11.2011 – Gibt es bei der Behandlung von Typ-2-Diabetikern immer klare Entscheidungskriterien für oder gegen einzelne Therapieoptionen? Sind moderne orale Antidiabetika wie z. B. DPP-4-Hemmer zu bevorzugen oder ist generell ein früher Einsatz von Insulin sinnvoll? Bei welchen Patienten setzen Sie DPP-4-Hemmer ein, für welche Patiententypen ist eine frühzeitige Insulintherapie sinnvoll, und wie sieht es mit einer Kombination beider Therapieoptionen aus?“ Diese Fragen waren Thema einer „Pro & Kontra“-Expertendiskussion die von der BERLIN-CHEMIE AG im Rahmen der 5. Herbsttagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) veranstaltet wurde¹.

„Im Hinblick auf den chronischen Verlauf der Diabeteserkrankung stelle sich grundsätzlich die Frage, welche Therapie der Patient an welcher Stelle im Krankheitsverlauf benötige. So stehe bei den oralen Antidiabetika Metformin bei fehlenden Kontraindikationen als medikamentöse Therapieoption an erster Stelle, sagt Dr. Thorsten Siegmund, leitender Oberarzt der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Städtischen Klinikums Bogenhausen in München.

Diabetes früh und zielgerecht therapieren: Inkretin-basierte Therapien etablieren sich in der Klaviatur

Reichen Metformin und nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht aus, den Blutzucker hinreichend zu senken, wird die Behandlung in der Regel durch Vertreter vornehmlich insulinotroper Substanzklassen ergänzt. Die Klaviatur der oralen Diabetestherapie bietet hier mit den DPP-4-Hemmern² eine Substanzklasse, für die neben der blutzuckersenkenden Wirkung Gewichtsneutralität und ein Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau kennzeichnend ist. Auch pathophysiologisch stellt ein früher Einsatz von DPP-4-Hemmern zusätzlich zu Metformin, wie beispielsweise Sitagliptin als Fixkombination mit Metformin (z. B. Velmetia[®]), im Rahmen der oralen Diabetestherapie eine sinnvolle Therapieoption dar. Mit Blick auf die zugelassenen Anwendungen nimmt Sitagliptin in der täglichen Praxis eine herausgehobene Stellung ein, da die Substanz innerhalb der Klasse über das breiteste Spektrum an Einsatzmöglichkeiten im Rahmen der Therapie des Typ-2-Diabetes verfügt.³⁻⁵ Sitagliptin (z. B. Xelvia[®]), so Siegmund, sei aktuell als einziger Vertreter der Klasse auch für die Monotherapie bei Vorliegen einer Metformin-Unverträglichkeit oder jeglicher Form einer Kontraindikation gegenüber Metformin zugelassen.³

Als Bereicherung für die Klaviatur stufte Siegmund auch die Kombination einer Inkretin-basierten Therapie mit Insulin ein. Durch die z. B. zusätzliche Gabe eines DPP-4-Hemmers zu einer bestehenden Insulintherapie gäbe es die Möglichkeit, auch noch zu einem späteren Zeitpunkt in der Diabeteskarriere mit einem einfachen Regime eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung zu erreichen. Eine Senkung des HbA1c um - 0,6 Prozent bei im Allgemeinen guter Verträglichkeit konnte z. B. für die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Insulin im Rahmen einer klinischen Studie gezeigt werden.⁶ Um das Risiko für Hypoglykämien zu senken, ist bei derartigen Kombinationen eine Reduktion der Insulindosis in Betracht zu ziehen. Diese Therapieoption erweitert die Möglichkeiten der Behandlung in einer fortgeschritteneren Erkrankungsphase.

Den GLP-1-Analoga⁷ kommt als injizierbaren Vertretern der Inkretin-basierten Therapie vor allem Bedeutung zu, wenn für Patienten mit Typ-2-Diabetes neben der Einstellung des Blutzuckers eine mögliche Gewichtsreduktion ein wichtiges therapeutisches Begleitziel darstellt. Das Ausnutzen der Inkretinwirkung als Therapieprinzip habe aufgrund der genannten Eigenschaften in den letzten Jahren großen Einfluss auf die Diabetes-therapie gehabt, so Siegmund.

Insgesamt sei es wichtig, so der Experte, die Diabetespatienten frühzeitig und effektiv hinsichtlich ihrer individuellen Therapieziele einzustellen. Phasen schlechter Diabeseinstellung könnten ungünstige Effekte auf das „glykämische Gedächtnis“ der Gefäße und somit auf das Risiko für Folgeerkrankungen nach sich ziehen. Für die Inkretin-basierten Therapien sind in den letzten Jahren mit Ausnahme von Vildagliptin für alle Wirkstoffe Langzeitstudien zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte initiiert worden.⁸⁻¹⁴ Die erste Studie dieser Art wurde Ende 2008 mit Sitagliptin gestartet (TECOS).^{8,9} Bis Ergebnisse vorliegen, werden sich alle Studien voraussichtlich noch über mehrere Jahre erstrecken, so Siegmund.

Insulin plus Patientenbegleitung bringen den Erfolg

Wann benötigen wir Insulin? Dieser Frage ging Dr. Andreas Lueg, Diabetologische Schwerpunktpraxis Hameln, nach, indem er zunächst die Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zitierte: Dort wird Insulin empfohlen bei hohen HbA1c-Werten ($\geq 7,5$ Prozent) oder bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine orale antidiabetische Therapie, wenn Schulung, Ernährungstherapie, Bewegungstherapie und Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung ermöglichen.¹⁵ Jedoch müsse der Weg zur Insulintherapie nicht immer eine Einbahnstraße sein. Bei hohen HbA1c-Werten als Ausdruck einer schweren Stoffwechselentgleisung könne auch eine vorübergehende Insulintherapie im Sinne eines interventionellen Ansatzes zu einer Rekompensation der Betazellfunktion führen und so eine „Rückkehr“ zu einer oralen antidiabetischen Therapie ermöglichen.¹⁶⁻¹⁸ Wichtig sei in jedem Fall die Berücksichtigung des individuellen

Ansprechens unterschiedlicher Patienten auf die verschiedenen Therapiemöglichkeiten, so Lueg. Grundsätzlich stehe nicht die Behandlung von Zuckerwerten im Fokus, sondern die Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen, was die Therapie von Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und Nikotinkonsum mit einschlieÙe.

Der zentrale Faktor für einen Therapieerfolg besteht insbesondere in der erfolgreichen Umsetzung nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen.¹⁹ Lueg betonte, dass dazu eine Begleitung der Patienten und die Stärkung der Eigenverantwortung notwendig seien, um das Gefühl der Schicksalhaftigkeit der Erkrankung zu vermeiden und eine aktive Mitarbeit des Patienten bei der Therapie zu ermöglichen. Denn eine Gewichtszunahme wird stets durch ein Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch verursacht, eine Insulinbehandlung per se führt nicht zwangsläufig zur Gewichtszunahme.²⁰ Nicht selten wird vielmehr nach Therapiebeginn eine durch die Diabeteserkrankung verursachte Gewichtsabnahme bis zum Erreichen des als „Set Point“ bezeichneten individuellen „Standardgewichts“ des Patienten wieder aufgeholt. Auch schwere Hypoglykämien könnten bei gut geschulten Patienten in der Regel vermieden werden. Die verschiedenen Formen der Insulintherapie bieten somit eine effektive Therapieoption in allen Stadien des Diabetes, so Lueg.

Fazit:

Unter Berücksichtigung der diskutierten Punkte waren sich die Experten am Ende einig: „Es gibt in der Frage DPP-4-Hemmer vs. Insulin keine Dogmen und kein „entweder-oder“. Wichtig ist eine patientenindividuelle, stadiengerechte Therapie unter Ausschöpfung der gesamten Klaviatur der therapeutischen Möglichkeiten. Meist bedeute dies DPP-4-Hemmer vor Insulin, bei Bedarf DPP-4-Hemmer (z. B. Sitagliptin) als add-on zu Insulin. Wenn der HbA1c am Anfang sehr hoch ist, kann auch eine initiale Insulintherapie oder eine vorübergehende Insulintherapie im Sinne eines interventionellen Ansatzes sinnvoll sein. Jedes Prinzip hat seine Zeit – wichtig sind ein möglichst frühzeitiger Einstieg und eine stadiengerechte Eskalation der antidiabetischen Therapie, um das glykämische Gedächtnis und damit das Risiko für Folgeerkrankungen zu verbessern.“

Referenzen

- 1 „Pro & Kontra Diskussion: Inkretin-basierte Therapie vs. Insulintherapie“. Satellitensymposium der BERLIN-CHEMIE AG im Rahmen der 5. Herbsttagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) am 12. November 2011 in Berlin.
- 2 DPP-4 = Dipeptidylpeptidase 4
- 3 Fachinformation Xelevia[®], Stand September 2011.
- 4 Fachinformation Galvus[®], Stand Januar 2011.
- 5 Fachinformation Onglyza[®], Stand Juli 2011.
- 6 Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 167-177.
- 7 GLP-1 = Glukagon-like Peptide 1
- 8 Bethel MA, Green J, Califf RM et al. Rationale and Design of the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes* 2009; 58 (Suppl. 1): A639.
- 9 Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (0431-082 AM1) (TECOS): <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205?term=tecos&rank=1>.
- 10 Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00968708>.
- 11 Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications (SAVOR- TIMI 53): <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886?term=savor&rank=1>.
- 12 Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL): A Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338?term=exscele&rank=1>.
- 13 Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation (LEADER[™]): <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048?term=LEADER&rank=3>.
- 14 CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimperide in Patients With Type 2 Diabetes.
- 15 Matthaai S, Bierwirth R, Fritsche A et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009; 4: 32-64.
- 16 Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1028-1032.
- 17 Chen HS, Wu TE, Jap TS et al. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe 6 hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1927-1932.
- 18 Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753-1760.
- 19 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
- 20 Langer E, Rufat P, Dubois-Laforgue D et al. Insulin therapy does not itself induce weight gain in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1849-1850

Quelle: „Pro & Kontra Diskussion: Inkretin-basierte Therapie vs. Insulintherapie“. Satellitensymposium der BERLIN-CHEMIE AG im Rahmen der 5. Herbsttagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). Berlin, 12. November 2011