

Neue Behandlungsoptionen aus Grundlagenforschung und klinischer Prüfung

A. Tönjes, Leipzig, O. A. Stirban, Bad Oeynhausen, und P. Weyrich, Tübingen

Welche neuen medikamentösen Optionen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes werden derzeit in der Grundlagenforschung evaluiert oder befinden sich sogar schon in der klinischen Prüfung? Diesem wichtigen Zukunftsthema widmete sich ein großes Symposium auf der diesjährigen Jahrestagung der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) in New Orleans. Diskutiert wurden unter anderem SGLT-2-Inhibitoren zur Förderung der Glukosurie – zahlreiche Präparate dieser Substanzgruppe werden derzeit in Studien geprüft – sowie Salsalate und IL-1-Rezeptor-Antagonisten zur Hemmung von inflammatorischen Prozessen.

Als eine potenzielle neue Substanzklasse zur Therapie des Typ-2-Diabetes stellte John Wilding von der Universität Liverpool die SGLT-2 (Sodium dependent Glucose Transporter 2)-Inhibitoren vor. SGLT-2-Inhibitoren befinden sich erst seit kurzer Zeit in klinischer Prüfung als Antidiabetikum. Über die SGLT-2-Transporter wird im proximalen Tubulus der Niere Glukose und Natrium aus dem Primärharn resorbiert. SGLT-2 wird ausschließlich in der Niere exprimiert. Mutationen im SGLT-2-Gen treten bei der familiären renalen Glukosurie auf, diese Patienten scheiden bis zu 134 g Glukose pro Tag über den Urin aus.

SGLT2-Inhibitoren: Glukosurie als antidiabetisches Prinzip

Analog ist der Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren: Diese hemmen den Glukoserücktransport in den Nierentubuli und fördern daher die Glukoseausscheidung über den Urin. Zahlreiche Präparate dieser Substanzgruppe befinden sich derzeit in klinischer Prüfung.

Für den SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin konnten im April 2009 erste Phase-III-Studienergebnisse

publiziert werden: Patienten mit Typ-2-Diabetes erhielten in der randomisierten Studie über zwölf Wochen Dapagliflozin, Metformin oder Plazebo. Unter Dapagliflozin verbesserten sich die Nüchternblutzuckerwerte und das HbA_{1c} (bis 0,9%-Punkte). Außerdem verloren Patienten mit der SGLT-2-Hemmung zwischen 1,3 und 2,0 kg an Gewicht im Vergleich zu Plazebo, was im Wesentlichen auf den Kalorienverlust durch die Glukosurie (75 g Glukose entspricht ca. 300 kcal/d) zurückgeführt wurde (1). Entgegen ersten Hinweisen kam es in der Studie unter der SGLT-2-Inhibition nicht zu einer erhöhten Zahl von Harnwegsinfekten, ebenso traten keine persistierende Polyurie, Elektrolytverschiebungen oder signifikante Veränderungen der Nierenfunktion auf.

Die Effekte auf Gewicht, HbA_{1c} und Glukosewerte bestätigten sich in einer wenige Tage nach der ADA-Tagung von der britischen Arbeitsgruppe um John Wilding publizierten Studie (2). In dieser Untersuchung reduzierte Dapagliflozin das HbA_{1c} um bis zu 0,8%-Punkte sowie das Gewicht um ca. 2,5 kg nach zwölf Wochen im Vergleich zur Plazebogruppe. Auch hier lagen unerwünschte Ereignisse in allen drei Therapiegruppen auf ähnlichem Niveau, wobei Genitaltrakt-Infektionen unter höher dosierter Da-

SGLT-2-Inhibitoren hemmen den Glukoserücktransport in den Nierentubuli und fördern daher die Glukoseausscheidung über den Urin.

pagliflozin-Therapie signifikant häufiger auftraten als in der Placebogruppe.

Trotz der viel versprechenden Vorteile einer SGLT-2-Inhibition, wie dem geringen Hypoglykämierisiko, der Gewichtsabnahme und dem in der Studie zusätzlich verzeichneten blutdrucksenkenden Effekten, sollten weitere Studiendaten aus größeren Kohorten und über einen längeren Therapiezeitraum zur abschließenden Beurteilung der Bedeutung dieser neuen Substanzklasse für die klinische Praxis abgewartet werden.

Reduktion der Inflammation

Ein weiterer Aspekt zur Entwicklung neuer Antidiabetika ist die Inflammation. Entzündungen spielen eine große Rolle in der Entstehung der Insulinresistenz, des Diabetes sowie kardiovaskulärer Erkrankungen. Salicylate sind effektive antiinflammatorische Mittel, die medizinisch breit eingesetzt werden.

Bereits Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde diskutiert, dass Salicylate auch in der Therapie des Typ-2-Diabetes wirksam sein könnten.

Salicylate wirken entzündungshemmend, indem sie die Inflammationskaskade beeinflussen. Jedoch ist ein Problem der konventionellen antiinflammatorischen Therapie die dosisabhängige Wirkung, in der unterschiedliche Inflammationsmechanismen blockiert werden. So blockiert z. B. Acetylsalicylsäure in einer Dosis um 80 bis 100 mg/Tag das Enzym Cyclooxygenase (COX)-1 und in einer Dosis von etwa 650 mg/Tag COX-2. Während die Blockierung von COX-1 eine Verminderung des vasokonstriktiven Thromboxan (Tx)-A₂ bewirkt, vermindert die COX-2-Inhibition die Prostaglandinproduktion, was sowohl vasculäre als auch gastrische Nebenwirkungen (z. B. Blutungsanfälligkeit) haben kann. Darüber hinaus kann Acetylsalicylsäure NF-κB blockieren, jedoch

erst bei sehr hohen Dosen (4 bis 10 g/Tag), was aber auf Dauer wegen der Nebenwirkungen nicht vertretbar ist. Die Aktivierung des Nukleären Faktors (NF)-κB ist ein wichtiger Pathomechanismus in der Entstehung vieler Diabeteskomplikationen.

Mit Salsalat hofft man, diese Probleme weitgehend zu vermeiden: Salsalat ist ein Salicylat-Produg, gehört der Gruppe der nicht-acetylierten Salicylate an und weist potente antiinflammatorische Eigenschaften auf. Es blockiert nicht COX-1 und COX-2, sondern nur NF-κB und kann somit mit deutlich geringeren Nebenwirkungen verabreicht werden. Es soll die Insulinwirkung verbessern und eventuell auch Diabeteskomplikationen vorbeugen (3).

Aktuelle Studien mit Salsalat

Allison Goldfine vom Joslin Diabetes Center Harvard Medical School, Boston, präsentierte in New Orleans Daten aus „Open-Label“-Studien, die zeigen konnten, dass eine zweiwöchige Therapie mit Salsalat in hoher (4,5 g/Tag) und Standarddosierung (3,0 g/d) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sowohl die Nüchtern-Blutglukose als auch die Glukose nach einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) reduzieren kann.

Des Weiteren konnte Salsalat den Glukoseverbrauch während eines euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp um etwa 50% in hoher Dosierung bzw. um 15% in der Standarddosierung verringern. Nebenwirkungen, etwa Tinnitus, kamen nur bei der hohen Dosis vor.

In einer weiteren doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die die maximal vertragene Salsalatsdosis über einen Monat untersuchte, konnte ebenfalls gezeigt werden, dass im Blut die Nüchternglukose und die Glukose nach einem oGTT erniedrigt waren. Darüber hinaus verminderte das Präparat die zirkulierenden freien Fettsäuren und erhöhte die Adiponektinspiegel.

Eine multizentrische Studie mit einer Dauer von zwölf Monaten wird nun an 20 Zentren in den USA durchgeführt: In der TINSAL-T2D (Targeting INflammation using SALSalate for Type 2 Diabetes)-Studie soll die Wirkung von Salsalat bei Typ-2-Diabetiker im Alter von 18 bis 74 Jahren untersucht werden. Die Rekrutierung hat im Oktober 2008 angefangen.

Interleukin-1-Antagonisten

Inflammatorische Prozesse sind in der Betazelle an der Pathogenese des Typ-2-Diabetes über eine Verminderung der Sekretionskapazität und der Betazellmasse beteiligt. Auch dies bietet einen Ansatzpunkt für neue Medikamente: Modulatoren der

Salsalat konnte in hoher Dosierung den Glukoseverbrauch während eines euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp um etwa 50% verringern.

FAZIT

Drei potenzielle medikamentöse Behandlungsoptionen für Typ-2-Diabetes wurden in einem Symposium beim ADA-Kongress diskutiert:

- SGLT-2-Inhibitoren hemmen den Glukoserücktransport in den Nierentubuli und fördern daher die Glukoseausscheidung über den Urin.
- Salsalat wirkt entzündungshemmend und soll so bei Typ-2-Diabetes die Insulinwirkung verbessern und eventuell auch Diabeteskomplikationen vorbeugen.
- Interleukin-1-Antagonisten wirken antiinflammatorisch in der Betazelle und könnten so deren Funktion, die Blutzuckerwerte und inflammatorische Marker verbessern.

Immunreaktion in der Betazelle, wie Interleukin-1 (IL-1)-Antagonisten, setzen hier an (siehe *Diabetes-Congress-Report 5/2009*, S. 14). In einer unmittelbar vor der diesjährigen ADA publizierten Studie an Patienten mit einer erblich bedingten IL-1-Überproduktion (cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS)) konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit einem monoklonalen IL-1-Antikörper (Canakinumab) Patienten mit CAPS schnell in eine klinische Remission bringen kann (4).

IL-1 ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes vermehrt exprimiert und vermindert die Insulinsekretion und erhöht die Apoptoserate der Betazellen. Aktuell laufen zahlreiche Studien zur klinischen Anwendung von rekombinanten IL-1-Rezeptor-Antagonisten bei Typ-2-Diabetikern. Ein eingesetzter Wirkstoff ist z. B. Anakinra, welches bereits seit mehreren Jahren in der Therapie von Patienten mit Rheumatoider Arthritis genutzt wird.

Eine Arbeitsgruppe vom Hagedorn Research Institute and Steno Diabetes Center in Dänemark konnte bereits früher zeigen, dass nach 13 Wochen Anakinra-Therapie die HbA_{1c}-Werte 0,46 % niedriger waren als in der Placebo-Gruppe. Weiterhin waren die C-Peptid-Ausschüttung erhöht, das Proinsulin/Insulin-Verhältnis verbessert und Inflammationsmarker wie CRP und IL-6 vermindert. Die Insulinsensitivität wird durch IL-1-R-Antagonisten nicht beeinflusst (5).

In einer kürzlich von der gleichen Arbeitsgruppe publizierten Studie wurde gezeigt, dass bis zu 39 Wochen nach Absetzen der Anakinra-Therapie bei Typ-2-Diabetikern die Proinsulin/Insulin-Ratio im Vergleich zur Placebogruppe verbessert bleibt (6). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Gruppe der IL-1-Rezeptor-Antagonisten nach bisher vorliegenden Daten die Betazellfunktion, Blutzuckerwerte und inflammatorische Marker bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verbessern kann.

Literatur:

- 1) List JF et al.: Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4):650-657.
- 2) Wilding JP et al.: A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes on High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers: Applicability of a Novel Insulin-Independent Treatment. *Diabetes Care* 2009 Jun 15.
- 3) Goldfine AB et al.: Use of Salsalate to Target Inflammation in the Treatment of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Clin Transl Sci* 2008; 1: 36-43
- 4) Lachmann HJ et al.: Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360(23): 2416-2425.
- 5) Larsen CM et al.: Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007; 356(15):1517-1526.
- 6) Larsen CM et al.: Sustained Effects of Interleukin-1-Receptor Antagonist Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009 Jun 19.

INTERESSENSKONFLIKTE:

Die Autoren haben eine Reisekostenerstattung der Firma Sanofi-Aventis erhalten.

KORRESPONDENZADRESSEN:

Dr. Ovidium Alin Stirban
Krankenhausbetriebsgesellschaft Bad Oeynhausen mbH
E-Mail: astirban@hdz-nrw.de

Dr. Anke Tönjes
Universität Leipzig
Department für Innere Medizin,
Klinik für Endokrinologie und Nephrologie
Diabeteszentrum DDG
Liebigstr. 18
04103 Leipzig
E-Mail: Anke.Toenjes@medizin.uni-leipzig.de

Dr. Peter Weyrich
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik IV
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen
E-Mail: Peter.Weyrich@med.uni-tuebingen.de

IL-1 ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes vermehrt exprimiert und vermindert die Insulinsekretion und erhöht die Apoptoserate der Betazellen.