

Neue Diabetestherapien

Pharmakologie
WS 06/07



Zimt: Allgemeines



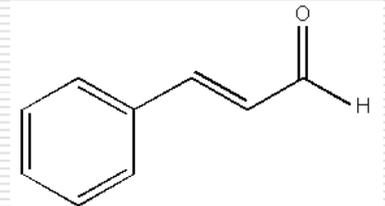
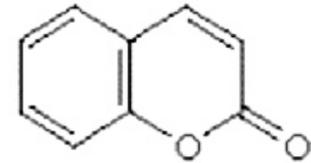
- Chinesischer Zimt
(*Cinnamomum cassia*)
 - Wirksamer

- Ceylon-Zimt
(*Cinnamomum ceylanicum*)

Zimt: Toxikologie



- Einsatz in weiten Teilen der Lebensmittelindustrie
- Bislang keine fundierten Daten bei täglicher Langzeitaufnahme hoher Zimtmengen in der Pharmazie
- Bedenkliche Bestandteile:
 - Cumarine
 - Zimtaldehyd
- Wässrige Extrakte unbedenklicher als Pulver



Zimt: Effekte bei Tieren



- Kohlenhydratstoffwechsel
 - Steigerung von Glucoseaufnahme- und Metabolismus
 - Senkung der Aktivität der intestinalen α -Glucosidase
- Lipidstoffwechsel
 - Steigerung der HDL-Konzentration
 - Senkung der Cholesterol- und Triglyceridspiegel



Zimt: Khan A. *et al.*



- ❑ 60 pakistanische Typ II-Diabetiker (30 m, 30 w)
 - ❑ Ende 2003
 - ❑ 1g, 3g o. 6g chinesisches Zimtpulver
 - ❑ 40 Tage
 - ❑ Nüchternblutzuckerspiegel ↓
 - ❑ Triglyceride, Gesamtcholesterol ↓
 - ❑ Keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung feststellbar
-

Zimt: Vanschoonbeek *et al.*



- 25 postmenopausale Typ II-Diabetikerinnen
 - 2006
 - Gute glykämische Einstellung
 - 42 Tage
 - Tägliche Einnahme von 1,5 g chinesischem Zimtpulver
-

Zimt: Vanschoonbeek *et al.*



- Keine bedeutsamen Veränderungen von
 - Nüchtern-glucosewert
 - Insulinspiegel
 - Insulinresistenz
 - Gesamtcholesterol
 - LDL
 - HDL
 - Triglyceride
-



Zimt: Mang B. *et al.*

- ❑ Diätetisch und/oder mit oralen Antidiabetika behandelte, nicht aber Insulin-pflichtige Typ II-Diabetiker
 - ❑ 4 Monate
 - ❑ Chinesischer Zimt als wässriger Extrakt
 - ❑ Tagesdosis: 3 x 112 mg Zimtextrakt
 - ❑ Konstante Medikation und „Lebensumstände“ (Gewicht)
 - ❑ Nüchtern-glucosespiegel ↓
 - ❑ Keinen Einfluss auf z.B. Lipidwerte
-

Zimt: Bewertung



- Chinesischer Zimt bzw. daraus hergestellte Zubereitungen können potenziell Nüchternblutglucosespiegel senken (bei DM II)
 - Je höher der Nüchternblutglucose-spiegel, desto stärker die Senkung
 - Bei guter Stoffwechseleinstellung
 - keine Reduktion des Blutglucosespiegels
 - Keine Effekte auf HbA_{1c} und Lipidprofil
-



DiaPep277[®] (DeveloGen)

- ❑ Kausale Therapie bei Typ-1-Diabetes
 - ❑ synthetisches Peptid aus 24 AA
 - ❑ abgeleitet von Hsp60 (Autoantigen)
 - ❑ Aktivierung regulatorischer T-Zellen
 - Abgabe entzündungshemmender Zytokine
 - Unterdrückung entzündungsfördernder Zytokine
 - Aufhalten der Zerstörung der B-Zellen
-

DiaPep277[®] (DeveloGen)

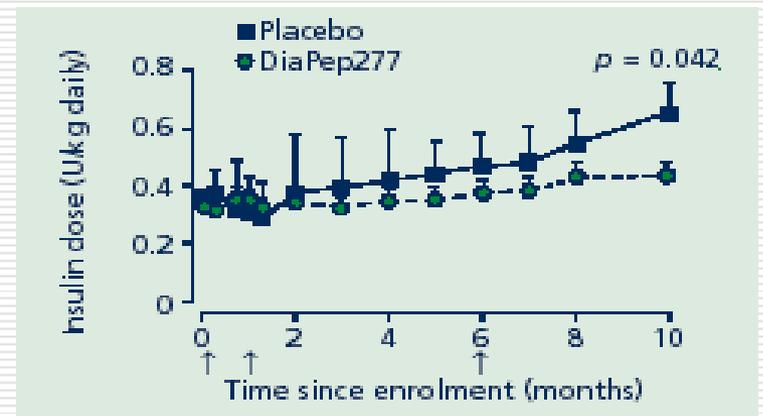
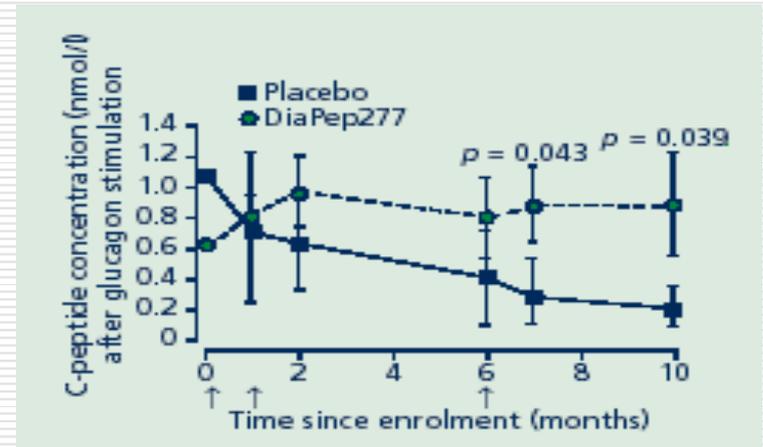


- Immun-protektiver Effekt für die insulinproduzierenden Zellen
 - Immunmodulatorisch, aber nicht immunsuppressiv
-



DiaPep277[®] (DeveloGen)

- Aufrechterhaltung der C-Peptid-Sekretion
- Aufrechterhaltung der Insulin-Dosis
- Verbesserte HbA1c-Werte
- Gutes Sicherheitsprofil





DiaPep277[®] (DeveloGen)

- Eingesetzt bei Patienten, deren Restfunktion der B-Zellen noch erhalten ist
 - vor und kurz nach dem Ausbruch des Typ 1 Diabetes
 - Verabreichung über zwei Jahren, 9x s.c.
 - z. Z. noch in Phase III-Studie
-



GLP-1 / GIP

- ❑ Glucagon-like-Peptide 1
 - ❑ Gastric inhibitory polypeptide
 - ❑ Inkretine (Darmhormone), welche bei Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion fördert
 - ❑ Verminderte Glucagonsekretion
 - ❑ Reduzierter Appetit
 - ❑ Verzögerte Magenentleerung
-



Mögliche Therapie?

- Typ 2 Diabetiker weisen eine verminderte Ausschüttung/ Wirkung des GLP-1 auf
 - Aber: HWZ sehr niedrig (ca. 2-4 min)
→ Abbau durch die Dipeptidyl Peptidase IV
-



Byetta[®] - Exenatide

- ❑ Inkretin-Mimetikum
 - ❑ Synthetisch hergestellte Form von Exendin-4, einer Substanz aus dem Speichel der Gila Krustenechse
 - ❑ Besitzt Resistenz gegenüber DPP 4 und damit längere Wirkdauer (ca. 12h)
 - ❑ Anwendung subkutan (2x tägl.)
-

Byetta® - Exenatide



□ Vorteile:

- Keine Hypoglykämie Gefahr
- Senkung HbA1c
- Reduktion des Körpergewichts

□ Nachteile:

- Kostenintensiv
 - Spritzen notwendig
-

DPP-4 Inhibitoren

- ❑ Orale Therapie von Typ-2-Diabetes
- ❑ Wirkstoff: Sitagliptin „Januvia“ von der Firma Merck
- ❑ Zulassung in den USA



Wirkungsansatz von Sitagliptin: Hemmung des Enzyms



- GLP-1 und GIP-Spiegel werden erhöht
 - Verstärkte Biosynthese und Freisetzung von Insulin
 - Senkung des Blutzuckers ohne Gefahr der Hypoglykämie
-



Studien

- 2719 Patienten
 - 24-wöchige Monotherapie 1x täglich: Gewichtsabnahme 0,2kg
 - Placebo : Gewichtsabnahme 1,1 kg
 - Kombinationstherapie mit Metformin: Gewichtsabnahme 0,7kg
 - Placebo : Gewichtsabnahme 0,6 kg
 - Gewichtsabnahme evtl. durch intensive Betreuung während der Studie
 - es bleibt abzuwarten, ob Sitagliptin „Gewichts-neutrale“ Wirkung erzielt
-



HbA1c

- Unter Standardtagesdosis 100 mg nicht wesentlich höher als unter Placebo (1,2 % vs. 0,9 %)
 - Langfristige Blutzuckerkontrolle: in beiden Studien verbesserter HbA1c (0,8 % – 0,6 %)
 - Sitagliptin verdoppelt die Zahl der Patienten mit HbA1c < 7 %
-



Beurteilung zukünftiger Therapien:

- Zimt: Diabetruw®
 - Studien können aufgrund der nachlässigen Durchführung nicht ernst genommen werden
 - Zimt als Diabetes-Therapie wird nicht empfohlen (Wirkung nicht nachgewiesen und wahrscheinlich nicht vorhanden)
 - außerdem ist es sehr teuer
 - Aber: Ärzte reden auch nicht dagegen, wenn ein Patient unbedingt Zimt einnehmen möchte
-

Interview: Beurteilung zukünftiger Therapien



- DiaPep227[®]Keine klinische Relevanz
 - Diagnose kommt für eine solche Therapie zu spät (B-Zellen müssen noch aktiv sein)
 - Wird wohl nicht auf den Markt kommen
-

Interview: Beurteilung zukünftiger Therapien



□ DPP-4-Hemmer

- Zukunft!
 - Zulassungstudien laufen, Ärzte warten auf die Zulassung
 - Hohe Compliance aufgrund der oralen Gabe
 - Für Patienten die nicht spritzen wollen
 - Aber: keine Gewichtszunahme, keine Gewichtsabnahme
-

Interview: Beurteilung zukünftiger Therapien



Exenatide „Bahnbrechende Erfindung“

- Exenatide sind die Entwicklungen der Zukunft!
 - Ärzte warten auf Zulassung
 - Diabetes Typ 2 wird in den Griff zu bekommen sein
 - **Seit 2004 auch St-Franziskus-Hospital mit an Studie beteiligt**
 - Gewichtsabnahme der Patienten 12-16 kg
 - Exenatide, Liraglutide
 - **Ganz neu: Exenatide LAR** (hohe Compliance, wahrscheinlich Applikation nur 1 mal pro Woche notwendig)
 - Kassen werden zahlen müssen, da es ein solches Medikament noch nicht gibt
-

Interview: Beurteilung zukünftiger Therapien



Internetseite:

- www.diabetes-muenster.de
 - Diabetes-Zentrum St-Franziskus, Studien
 - www.diabetes-symposium.de
 - Viele Infos rundum Diabetes
 - www.IQWIG.de
 - Wirtschaftliche Bewertung von Medikamenten
 - www.Amylin.com
 - Pharmakonzern, der viel zum Thema Diabetes forscht,
 - Byetta[®] - Hersteller
 - Studien, neue Arzneistoffe
-



Vielen Dank

für die Aufmerksamkeit!