

Diabetes aufgefrischt

Folge Nr. 8:

Sulfonylharnstoffe, Glinide

Sulfonylharnstoffe (SH), z.B. Tolbutamid, wurden vor rund 50 Jahren in die Diabetestherapie eingeführt. Die blutzuckersenkende Wirkung entdeckte man als Nebenwirkung von Sulfonamiden, die ursprünglich zur bakteriostatischen Therapie eingeführt werden sollten. SH gehören zu den am häufigsten verordneten oralen Antidiabetika (OAD) mit umfangreichem Erfahrungsspektrum. SH sind sehr kostengünstig. Glinide (Repaglinid und Nateglinid), sog. SH-Analoga, dagegen gibt es erst seit wenigen Jahren, die Erfahrungen sind dementsprechend begrenzt. Nateglinid ist nur in Kombination mit Metformin zugelassen.

Wirkmechanismus

SH binden an einen spezifischen Rezeptor (SUR1) der ATP-abhängigen K⁺-Kanäle der pankreatischen β -Zellen und sensibilisieren so die β -Zellen für die Insulinausschüttung auf Glukosereiz (β -zytotroper Effekt). Der Wirkmechanismus der Glinide ist identisch, sie sind aber chemisch unterschiedlich (Benzoesäure- bzw. D-Phenylalanin-Derivate). Ohne endogen gespeichertes Insulin wirken beide Substanzgruppen nicht. Sie haben auch keinen Einfluss auf die endogene Insulin-Neusynthese.

Stoffwechsel- und Endpunkteffekte

Als Monotherapeutika senken SH und Glinide den HbA1c um 0,8 – 1,8%, je nach Höhe des Ausgangswertes, eine weitere Verbesserung kann in Kombination mit Metformin erwartet werden. SH lassen in der Wirkung als Monotherapeutika schneller nach als Metformin. Glibenclamid ist der einzige SH mit nachgewiesenen vorteilhaften Effekten auf mikrovaskuläre Komplikationen (UKPDS). Keine Vorteile zeigt Glibenclamid für makrovaskuläre Effekte und Diabetes-bezogenen Tod. Für Glinide liegen keine Endpunktstudien vor, sie sollten nur zurückhaltend eingesetzt werden. Bei einer Kombination von Glibenclamid mit Metformin ist ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei kardiovaskulären Risikopatienten (z.B. KHK, Z.n. My-

okardinfarkt/Schlaganfall) nicht auszuschließen und daher Vorsicht angebracht.

Pharmakologie/Dosierung

Von der Vielzahl der SH-Präparate sind Glibenclamid, Glimeperid und Gliquidon von praktischer Bedeutung, man sollte sich auf wenige Präparate beschränken.

Präparat	Anfangsdosis	Höchstosis	Aufteilung bei Höchstdosis
Glibenclamid	1,75 mg	10,5 mg	morgens 7 mg mittags: - abends: 3,5 mg
Glimeperid	1 mg	6 mg	gesamte Dosis morgens
Gliquidon	15 mg	120 mg	Morgens, mittags, abends und spät je 30 mg

Bei eingeschränkter Nierenfunktion müssen Glibenclamid und Glimeperid in der Dosis reduziert oder ganz abgesetzt und evtl. eine Insulintherapie eingeleitet werden. Gliquidon wird zu 95% über die Leber metabolisiert und kann auch u.U. bei Dialysepatienten gegeben werden. Auf Interaktionen mit Sulfonamiden, Analgetika, Antiphlogistika und β -Blockern mit dem Risiko der Wirkungsverstärkung muss geachtet werden (Eiweißbindung).

Kontraindikationen

Typ 1 Diabetes, Ketoazidose, Pankreatektomie, Niereninsuffizienz (Ausnahme: Gliquidon/Repaglinid), Leberinsuffizienz, Allergie gegen Sulfonamide, perioperativ bei größeren Eingriffen, Schwangerschaft und Stillzeit, akute Porphyrie (Gliquidon).

Hypoglykämien

Haupttrisiko: 1,4% der Glibenclamid-behandelten Patienten erleben pro Jahr eine schwere Hypoglykämie mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe, Vorteile von Glimeperid oder Gliquidon sind nicht belegt, das Risiko ist mit Glibenclamid vergleichbar. Die abendliche Glibenclamid-Einnahme kann das Hypoglykämierisiko steigern.



Nebenwirkungen

Neben Hypoglykämien ist die Gewichtszunahme von Bedeutung, daher sollten SH und SH-Analoga möglichst nicht als primäre OAD bei Typ 2 Diabe-

tes aller BMI-Klassen eingesetzt werden. Möglicherweise erhöhen sich ungünstige kardiale Wirkungen unter Glibenclamid (ischämische Präkonditionierung), daher ist bei KHK-Patienten Vorsicht geboten. Selten wurden unter Glibenclamid-Therapie beobachtet: Hämolyse, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Metallgeschmack, Bauchschmerzen, Hepatitis und hepatische Granulome, Pankreatitis bei über 70-jährigen Patienten, Photosensibilisierung, Hypersensitivitäts-Vaskulitis - man sollte davon gehört haben.

Fazit

SH haben ihren gesicherten Platz als erste Kombination bei unzureichender Metformintherapie. Bei KHK ist Glimeperid unbelastet, bei Niereninsuffizienz kommt Gliquidon in Frage - nachteilig für Kassenpatienten ist die Zuzahlung für Gliquidon, hier wäre Repaglinid eine Alternative. Ansonsten ist der Stellenwert der Glinide eher zweitrangig.

Helmut Kleinwechter, Norbert Demandt
- diabetologikum kiel
arzt@diabetologikum-kiel.de

Nächste Folge Nr.9: Glitazone (=Thiazolidinedione/PPAR -Liganden)