

# Newcomer kappen postprandiale Blutglucosespitzen

von Margret Richter, Hamburg

**Eine Hauptmahlzeit – eine Tablette, keine Hauptmahlzeit – keine Tablette. Das ist das Dosierungsregime für Repaglinide und Nateglinide, die ersten Vertreter der prandialen Glucoseregulatoren. Bedarfsgerecht und mahlzeitenadaptiert soll sich so die postprandiale Hyperglykämie reduzieren lassen. Sie spielt vermutlich eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der diabetischen Folgeschäden.**

Repaglinide, der erste Vertreter der prandialen Glucoseregulatoren, wurde am 15. Oktober 1998 unter dem Namen Novonorm® von der Firma Novo Nordisk auf den Markt gebracht. Sein Umsatz betrug im Jahr 1999 12,7 Millionen DM bei 9,4 Millionen verordneten definierten Tagesdosen (DDD). Eine DDD entspricht 3 mg Repaglinide. Diese Definition der Firma Novo Nordisk beruht auf Ergebnissen von Phase-III-Studien.

Nateglinide gilt als zweiter Vertreter der prandialen Glucoseregulatoren. Die Firma Novartis hat dafür im Dezember 1999 die Zulassung bei der europäischen EMEA als auch bei der US-amerikanischen FDA beantragt. Nateglinide soll unter dem Namen Starlix® vermarktet werden. Gegenwärtig befindet sich diese Substanz in Phase III des klinischen Prüfprogramms. Erfahrungsgemäß ist mit einer Markteinführung im ersten Quartal des Jahres 2001 zu rechnen.

### Charakterisierung der Substanzen

Die beiden postprandialen Glucoseregulatoren Repaglinide und Nateglinide gehören zwei unterschiedlichen chemischen Stoffklassen an. Repaglinide wird chemisch den Carbamoylmethyl-Benzoesäuren (CMBA) zugerechnet.

Nateglinide ist ein Derivat der Aminosäure D-Phenylalanin. Damit zählen beide Verbindungen wie die Sulfonylharnstoffe zu den insulinotropen Substanzen, unterscheiden sich von diesen jedoch in ihrer chemischen Struktur und in ihrem Wirkansatz.

### Grundlagen

Jeder zweite Diabetiker stirbt an kardialen Komplikationen. Dabei beginnt bei Typ-2-Diabetikern die Korrelation zwischen Blutglucose und kardiovaskulären Komplikationen bereits im Stadium des klinisch noch nicht manifesten Diabetes (IGT = impaired glucose tolerance). Hier liegen die Nüchtern-Blutglucosewerte zwar häufig noch im Normbereich, die postprandialen Werte sind nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit jedoch zu hoch.

Nach Definition der American Diabetes Association (ADA) handelt es sich um eine postprandiale Hyperglykämie, wenn die Plasmaglukosewerte zwei Stunden nach einer Mahlzeit über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) liegen. Als normal werden Zwei-Stundenwerte über 140 mg/dl (7,8 mmol/l) bezeichnet. Unabhängig von den Nüchtern-Blutglucosewerten ist bei Personen mit Zwei-Stundenwerten von über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) das Risiko für eine

koronare Herzerkrankung zwei- bis dreifach höher als bei Nichtdiabetikern. Das könnte bedeuten, dass die prandialen Glucosespitzen unabhängige Marker für die kardiovaskuläre Mortalität darstellen.

Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose des Typ-2-Diabetes sind Patienten im Durchschnitt schon sieben Jahre hyperglykämisch. Bei 20 bis 30 Prozent von ihnen bestehen zu diesem Zeitpunkt bereits Diabetes-assoziierte Komplikationen. Diese ließen sich vermeiden, würde die Krankheit früh erkannt und adäquat therapiert. Deshalb spielt die postprandiale Hyperglykämie wahrscheinlich im Stadium der IGT und beim manifesten Typ-2-Diabetes eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen.

Typischerweise ist bei Typ-2-Diabetikern und Patienten mit IGT besonders die Initialphase der Insulinsekretion deutlich reduziert. Dadurch kommt es zu erheblichen Blutglucosespitzen nach den Mahlzeiten. Exzessive postprandiale Hyperglykämien schädigen die  $\beta$ -Zellen des Pankreas und verstärken die periphere Insulinresistenz. Parallel dazu kommt es durch die Entgleisung des Glucose- und Lipid-Stoffwechsels zu Störungen der Endothelfunktion, der Gerinnung und der Redoxbalance. Sie determinieren die Entwicklung arteriosklerotischer Spätkomplikationen.

Die neuen postprandialen Glucoseregulatoren Repaglinide und Nateglinide senken postprandiale Blutglucosewerte indem sie schnell die Freisetzung von Insulin stimulieren, das heißt sie beeinflussen die Frühphase der Insulinsekretion.

## **Indikationen**

Repaglinide und Nateglinide sind zur Behandlung des Typ-2-Diabetes geeignet. Sie können wie die insulinotropen Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden, sobald eine ausreichende Stoffwechselkompensation durch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität nicht mehr erreicht werden kann. Die Substanzen sind besonders in der frühen Phase des Typ-2-Diabetes zu empfehlen, in der die postprandiale Hyperglykämie vorherrscht.

## **Wirkungen und Wirkungsmechanismus**

Die insulinotropen Wirkstoffe Repaglinide und Nateglinide stimulieren in Gegenwart von Glucose dosisabhängig die Freisetzung von Insulin aus den  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Beide Substanzen können wie die Sulfonylharnstoffe nur wirksam werden, wenn noch eine Antwort der  $\beta$ -Zellen möglich ist. Durch den schnellen Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer fungieren Repaglinide und Nateglinide als prandiale Glucoseregulatoren.

Wie die Sulfonylharnstoffe entfalten Repaglinide und Nateglinide ihre Insulinsekretionsfördernde Wirkung über eine Hemmung der ATP-sensitiven Kaliumkanäle der  $\beta$ -Zelle. Je höher die Konzentration an Glucose ist, desto mehr Insulin wird durch eine festgesetzte Dosis des Wirkstoffs freigesetzt. Der von den Sulfonylharnstoffen bekannte Effekt der kontinuierlichen geringen Insulinfreisetzung auch ohne korrespondierenden Glucosereiz tritt weder nach Repaglinide noch nach Nateglinide auf. Beide Substanzen hemmen im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen nicht die Proteinbiosynthese der  $\beta$ -Zelle. Somit wird auch nicht die Insulinproduktion gehemmt. Das läßt ein geringeres Potential für Sekundärversagen während der Langzeitbehandlung vermuten. Diese These muss jedoch noch in Langzeitstudien untersucht werden.

Die Bindung von Repaglinide an die  $\beta$ -Zelle erfolgt über einen spezifischen Rezeptor, der sich von dem der Sulfonylharnstoffe unterscheidet. An welchen Rezeptor Nateglinide bindet, ist Gegenstand von Untersuchungen. Charakteristisch für beide Substanzen ist ihre rasche Rezeptor-Assoziation und -Dissoziation. Bei direkten Vergleichsuntersuchungen zwischen Nateglinide und Repaglinide in Tiermodellen sowie in vitro zeigte Nateglinide eine etwa 100fach schnellere Assoziation und Dissoziation. Somit bewirkt Nateglinide ein schnelleres An- und Abfluten von Insulin und damit einen schnelleren Wirkungseintritt und eine kürzere Wirkdauer als Repaglinide.

Um postprandialen Blutglucosespitzen zu senken, wäre es ideal, die physiologische Insulinsekretion durch einen Arzneistoff imitieren. Dazu müsste der Wirkungsmechanismus der physiologischen biphasischen Insulinsekretion jedoch zunächst vollständig aufgeklärt werden. Dies ist bisher noch nicht erfolgt. Repaglinide und Nateglinide senken postprandiale Blutglucosespitzen durch eine schnelle monophasische Insulinausschüttung.

Die insulinotropen Substanzen hemmen außer den ATP-sensitiven Kaliumkanälen der  $\beta$ -Zelle auch die des kardiovaskulären Gewebes. In der Myocardzelle ist der Quotient ATP/ADP unter normalen Bedingungen hoch, und die ATP-sensitiven Kaliumkanäle sind geschlossen. Anders ist es bei der Hypoxie oder Ischämie: Jetzt nimmt der Quotient ATP/ADP ab und die sensitiven Kanäle öffnen sich. Die intrazelluläre Konzentration an Kaliumionen sinkt, und die extrazelluläre Konzentration an Kaliumionen steigt. Der Einstrom von Calciumionen in die Zelle ist verringert. Die Änderungen der Kaliumkonzentration begünstigen ventrikuläre Arrhythmien. Veränderte Calciumkonzentration führen zur Reduktion von Kontraktilität und Energieverbrauch.

Bei einer Myokardischämie schützen diese Vorgänge das Herz vor hypoxiebedingten Schädigungen. Je geringer die  $\beta$ -Zell-Selektivität der insulinotropen Substanzen ist, desto eher sind kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu erwarten. Wünschenswert sind deshalb Substanzen, die nur die ATP-sensitiven Kaliumkanäle der  $\beta$ -Zelle schließen und nicht das kardiovaskuläre System beeinflussen. In einer Studie an isolierten  $\beta$ -Zellen und isolierten kardiovaskulären Zellen von Ratten und Schweinen zeigten Nateglinide und Repaglinide eine geringere Wirkung auf kardiovaskuläre Zellen als Glibenclamid. Die höchste  $\beta$ -Zell-Selektivität wies Nateglinide auf. Weitere Studien sind nötig.

## Pharmakokinetik

Repaglinide wird rasch resorbiert und eliminiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 63 Prozent. Metabolisiert wird die Substanz in der Leber durch CYP 3A4. Die Metaboliten von Repaglinide besitzen keine klinisch relevante glucosesenkende Aktivität. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das vorwiegend über die Leber metabolisierte und eliminierte Repaglinide bei Typ-2-Diabetikern mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden kann.

**Tabelle 1: Pharmakokinetik von Repaglinide und Nateglinide**

Wirkstoff	max. Plasma-konz. (mg/ml)	Plasma-protein-bindung (%)	Plasma halb-wertszeit (h)	hepat. Metab. sierung (%)	renale Elimin. (%)	unver-ändert (Anteil in %)

Repaglinide 2 mg	0,025 nach 0,75 h	> 98	1	98	8	0
Nateglinide 120 mg	5,8 nach 1 h	98	1	84	84	16

Auch die Resorption und Elimination von Nateglinide erfolgen rasch. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 72 Prozent. Die maximale Plasmakonzentration erhöht sich dosisabhängig. Sie ist abhängig vom Einnahmezeitpunkt. Die Zusammensetzung der Mahlzeiten beeinflusst die maximale Plasmakonzentration nur geringfügig. Eine signifikante Insulinsekretion ist bereits 15 Minuten nach Einnahme von Nateglinide zu messen. Metabolisiert wird die Substanz in der Leber zu 70 Prozent durch CYP 2C9 und zu 30 Prozent durch CYP 3A4. Die Metaboliten sind inaktiv. Eine Akkumulation des Arzneistoffes wurde nicht beobachtet. Die renale Elimination erfolgt innerhalb von sechs Stunden.

Bei Typ-2-Diabetikern, bei Patienten mit Leberschädigung, mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten konnten ähnliche pharmakokinetische Daten gemessen werden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

### Klinische Wirksamkeit

Die quantitative Wirksamkeit von Repaglinide wurde in verschiedenen Studien untersucht. Bei Typ-2-Diabetikern, die vorher mit Sulfonylharnstoffen behandelt oder allein durch Diät eingestellt worden waren, sanken unter Repaglinide im Vergleich zu Placebo die Nüchtern-Blutglucosewerte um 60 bis 70 mg/dl, die postprandialen Blutglucosewerte nach zwei Stunden um circa 100 mg/dl und der HbA1c-Wertes um 1,3 bis 2 Prozentpunkte.

Im direkten Vergleich mit den Sulfonylharnstoffen war Repaglinide bezüglich des HbA1c-Verlaufs äquipotent gegenüber Glibenclamid, Gliclazid und Gliburid, Glipizid war es überlegen. Bei zuvor mit Sulfonylharnstoffen behandelten Typ-2-Diabetikern waren in einer Studie die postprandialen Blutglucosewerte unter Repaglinide 16 mg/dl niedriger als unter Glibenclamid. Dabei sanken die mittleren HbA1c-Werte unter Repaglinide um 0,3 Prozentpunkte und unter Glibenclamid um 0,4.

<b>Tabelle 2: Biologisches Verhalten von Repaglinide und Nateglinide</b>			
<b>Wirkstoff</b>	<b>Wirkungseintritt</b>	<b>maximale Wirkung</b>	<b>Wirkdauer</b>
Repaglinide	nach 0,5 h	nach 0,75 h	3 bis 4 h
Nateglinide	nach 0,25 h	nach 1h	1,5 h

Durch Kombination von Repaglinide mit Metformin lassen sich die Blutglucosewerte besser einstellen. Während Repaglinide oder Metformin als Monotherapie die HbA1c-Werte um 0,3 bis 0,4 Prozentpunkte senkte, sank der Wert bei Kombination von Metformin mit Repaglinide um 1,4 Prozentpunkte. Zur klinischen Wirksamkeit von Nateglinide wurden bislang Daten

von klinischen Studien der Phase II publiziert. Erste Ergebnisse der Phase III wurden 1999 während des EASD-Kongresses in Brüssel vorgestellt.

In einer randomisierten doppelblinden Phase-II-Studie wurde die klinische Wirksamkeit von Nateglinide über zwölf Wochen an 289 Patienten untersucht. Ihr Typ-2-Diabetes war seit mindestens drei Monaten bekannt. Die Patienten im Alter zwischen 30 und 75 Jahren waren normal- bis übergewichtig. Ihre HbA1c-Werte lagen zu Studienbeginn zwischen 6,8 und 10,5 Prozent. Der mittlere Nüchtern-Blutglucosewert betrug 140 mg/dl. Bei Dosen von 30 mg bis 180 mg war die klinische Wirksamkeit dosisabhängig. Der HbA1c-Wert sank bis zum Studienende bei einer Dosierung von 180 mg vor jeder Hauptmahlzeit im Vergleich zum Ausgangswert um 0,56 Prozentpunkte; bei einer Dosierung von 120 mg waren es 0,55 Prozentpunkte. Der mittlere Nüchtern-Blutglucosewert konnte in dieser Zeit um 16,5 mg/dl gesenkt werden.

Die klinische Wirksamkeit von Nateglinide auf postprandiale Glucosespitzen wurde an 289 Typ-2-Diabetikern in einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studie getestet. In dieser Studie zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion der postprandialen Blutglucosewerte. Bei einer Dosis von 120 mg Nateglinide sanken die Werte zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme um 46 mg/dl.

In einer Phase-III-Studie sank der HbA1c-Wert um 0,9 Prozentpunkte unter Monotherapie. Die initiale Reduktion des HbA1c ist generell abhängig vom Ausgangswert. In der Subgruppenanalyse von Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten zwischen 9,5 und 11 Prozent registrierten die Wissenschaftler eine Senkung um 1,4 Prozentpunkte.

### **Anwendungspraxis**

Im Gegensatz zu den insulinotropen Sulfonylharnstoffen können die Insulinsekretionsfördernden Substanzen Repaglinide und Nateglinide mahlzeitenbezogen eingenommen werden. Vor jeder Hauptmahlzeit wird eine Tablette mit genügend Flüssigkeit eingenommen. Wird eine Hauptmahlzeit ausgelassen, entfällt auch die Tabletteneinnahme.

Für Repaglinide beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,5 mg vor jeder Hauptmahlzeit. Eine eventuelle Dosiserhöhung richtet sich nach der metabolischen Situation und sollte nach ein bis zwei Wochen erfolgen. Patienten können von einem anderen peroralen Antidiabetikum auf eine Therapie mit Repaglinide umgestellt werden. Es besteht jedoch keine exakte Äquivalenzdosis zwischen Repaglinide und anderen peroralen Antidiabetika. Werden Patienten auf Repaglinide umgestellt, beträgt die Anfangsdosis 1 mg vor den Hauptmahlzeiten.

Mit Repaglinide lassen sich die Blutglucosewerte bei gleicher Tagesdosis besser einstellen, wenn die Tabletten vor jeder Hauptmahlzeit und nicht nur morgens und abends geschluckt werden. In einer Studie sank durch das flexible Dosierungsregime das Risiko von Hypoglykämien. Die Stoffwechseleinstellung verschlechterte sich durch das Auslassen oder Verschieben einer Mahlzeit nicht.

Starlix® wird als Tablette mit 120 mg und 60 mg Nateglinide auf den Markt kommen. Als optimale Einzeldosierung pro Mahlzeit haben sich 120 mg Nateglinide erwiesen. Diese Dosierung entspricht auch der anfänglichen Einzeldosis pro Mahlzeit. Eine Dosistitration, das heißt ein Therapiebeginn mit einer niedrigeren Anfangsdosis, ist nicht erforderlich.

Nateglinide entfaltet seine maximale Wirkung auf postprandiale Blutglucosespitzen, wenn es jeweils ein bis 30 Minuten vor der Mahlzeit eingenommen wird.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Spektrum und Häufigkeit der Nebenwirkungen von Repaglinide sind mit dem Nebenwirkungsprofil der insulinotropen Sulfonylharnstoffe vergleichbar. Die häufigsten Nebenwirkungen waren unter Repaglinide Hypoglykämien (16 Prozent) und respiratorische Störungen, wie Infektionen des oberen Respirationstrakts (10 Prozent), Rhinitis (7 Prozent) und Bronchitis (6 Prozent). In verschiedenen Studien traten hypoglykämische Ereignisse bei 16 Prozent der Patienten unter Repaglinide, bei 20 Prozent unter Glibenclamid, bei 19 Prozent unter Glipizid sowie bei 15 Prozent unter Gliclazid auf. Wird eine Mahlzeit bei gut eingestellten Typ-2-Diabetikern ausgelassen oder verschoben, ist das Risiko einer Hypoglykämie unter Repaglinide im Vergleich zu Glibenclamid vermindert. Weiter limitieren lässt sich das Hypoglykämierisiko, wenn Repaglinide nur in Verbindung mit Mahlzeiten eingenommen wird. Die Gewichtszunahmen unter der Therapie mit Repaglinide waren nicht signifikant.

In verschiedenen Studien entsprach die Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter Therapie mit Repaglinide etwa der unter einer Sulfonylharnstoff-Therapie. Nateglinide weist bisher ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. In den klinischen Studien ließen sich bei den Probanden unter Nateglinide nur geringe Gewichtszunahmen verzeichnen. Eine Veränderung der Lipidparameter war nicht zu erkennen. Gastrointestinale Beschwerden traten nicht auf. In den bisherigen Studien erwies sich Nateglinide als sicher bei Patienten mit Leber-, Nieren- und koronaren Herz-Erkrankungen. Um diese Ergebnisse zu erhärten, sind weitere Studien nötig. Hypoglykämien wurden in den klinischen Studien mit über 2500 Teilnehmern bei 2,4 Prozent der Probanden registriert. Damit liegt der bisher beobachtete Anteil registrierter Hypoglykämien unter dem sehr kurz wirksamen Nateglinide niedriger als der Anteil an Hypoglykämien, die bisher unter Sulfonylharnstoffen und Repaglinide beobachtet wurden.

**Tabelle 3: Dosierung und Anwendungsart von Repaglinide und Nateglinide**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Wirkstoffgehalt (mg/Tbl.)</b>	<b>Initialdosis pro Mahlzeit (mg)</b>	<b>max. Einzeldosis (mg)</b>	<b>max. Tagesdosis (mg)</b>	<b>Dosierschema</b>
Repaglinide	Novo-Norm®	0,5/1/2	0,5	4	16	vor Hauptmahlzeiten 1 bis 2 Tbl.  keine Hauptmahlzeit 0 Tbl.

Nateglinide	Starlix®	60/120	120	120	360	vor jeder Hauptmahlzeit 1 bis 2 Tbl.  keine Hauptmahlzeit: 0 Tbl.
-------------	----------	--------	-----	-----	-----	---

Aus diesen Ergebnissen können vorsichtige Rückschlüsse für die Praxis auf die Anzahl der unter Sulfonylharnstoffen, Repaglinide oder Nateglinide möglichen Hypoglykämien gezogen werden. Zu erwarten ist, dass die Inzidenz und der Schweregrad der Hypoglykämien von Sulfonylharnstoffen über Repaglinide zu Nateglinide abnimmt. Die Häufigkeit der durch insulinotrope Substanzen verursachten Hypoglykämien wird unter anderem von der Wirkdauer beeinflusst; die der Sulfonylharnstoffe reicht von 4 bis 24 Stunden, bei Repaglinide beträgt sie 3 bis 4 Stunden. Die von Nateglinide ist mit eineinhalb Stunden noch kürzer. Das Hypoglykämie-Risiko scheint bei Nateglinide auch durch ausgelassene Mahlzeiten nicht zu steigen. Darauf deuten erste Studienergebnisse hin. Inwieweit sich die bisher vorliegenden Ergebnisse erhärten lassen, werden zukünftige Studien mit den kurzwirksamen prandialen Glucoseregulatoren zeigen.

### **Kontraindikationen**

Die Anwendung von Repaglinide ist in einigen Fällen kontraindiziert: bei Typ-1-Diabetes, diabetischem Koma, Stoffwechsellentgleisung mit Ketoacidose, Ketoacidose, Schwangerschaft und Stillzeit, bei Kindern unter 12 Jahren, schwerer Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Substanzen, die CYP 3A4 hemmen oder induzieren.

Die Anwendung von Nateglinide ist kontraindiziert bei Typ-1-Diabetes, Ketoacidose, Schwangerschaft und bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. Nicht kontraindiziert ist Nateglinide bei Patienten mit Leberschädigung, mit chronischer Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten. Für diese Fälle wurde die Zulassung beantragt.

### **Wechselwirkungen**

Durch die Kombination von Repaglinide mit Arzneistoffen, die ebenfalls den Glucosestoffwechsel beeinflussen, sind pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen möglich. In Tabelle 4 sind Wirkstoffe aufgeführt, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eine Wirksamkeitsveränderung erwarten lassen, wenn sie mit Repaglinide kombiniert werden. Diese Wechselwirkungen lassen sich vermeiden, wenn entsprechende Maßnahmen in Form von Blutglucosekontrollen mit eventuellen Dosisanpassungen des peroralen Antidiabetikums getroffen werden. Lesen Sie dazu auch den Abschnitt Wechselwirkungen der Titelgeschichte in PZ 9 auf Seite 18.

**Tabelle 4: Arzneimittelwechselwirkungen von Repaglinide**

und Nateglinide			
Stoffklasse	Effekt auf Blutglucosesenkung	Bedeutung	Typ
Glucocorticoide	vermindernd	mittelschwer	pharmakodynamisch
Schilddrüsenhormone		mittelschwer	pharmakokinetisch
b-Blocker		geringfügig	pharmakodynamisch
Thiazid-Diuretika		geringfügig	pharmakodynamisch
MAO-Hemmer	verstärkend	mittelschwer	pharmakokinetisch
Salicylate		mittelschwer	pharmakodynamisch
ACE-Hemmer		geringfügig	pharmakodynamisch

Um klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen qualitativ und quantitativ abschätzen zu können, ist weiterhin die Cytochrom-P450-vermittelte Biotransformation zu berücksichtigen. Repaglinide wird in der Leber durch CYP 3A4 metabolisiert. Theoretisch kann jede Substanz, die zu einer Inhibition oder Induktion von CYP 3A4 führt, den Metabolismus von Repaglinide beeinflussen. So ist zu erwarten, dass die CYP-3A4-Inhibitoren, wie zum Beispiel Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Cimetidin, Clarithromycin, Erythromycin, die Inhaltsstoffe des Grapefruitsaftes und Nefazodon, die Plasmaspiegel von Repaglinide erhöhen. Substanzen, die das CYP 3A4-Enzym induzieren, wie beispielsweise Barbiturate, Carbamazepin, Felbamat, Nafcillin, Nevirapin, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Terbinafin, können die Plasmaspiegel verringern. Das quantitative Ausmaß der möglichen Wechselwirkungen ist abhängig von der absoluten Dosis des eingesetzten Inhibitors oder Induktors, der zugehörigen Plasmakonzentration und der vorhandenen Menge an CYP 3A4 im normalen, nicht-induzierten Zustand. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die vorhandene Menge an CYP 3A4 interindividuell um den Faktor 5 bis 30 variieren kann. Das Ausmaß eines induzierenden oder hemmenden Effekts lässt sich somit schwer abschätzen. Deshalb darf Repaglinide nicht mit CYP-3A4-Induktoren oder CYP-3A4-Inhibitoren kombiniert werden.

Der CYP-3A4-Inhibitor Cimetidin zeigte in vivo keinen signifikanten Einfluss auf Absorption, Verteilung und Elimination von Repaglinide. Durch Cimetidin ausgelöste Hypoglykämien traten nicht auf. Die Anzeichen einer durch Repaglinide ausgelösten Hypoglykämie wurden in Anwesenheit von Cimetidin nicht verschleiert. Der Einfluss von Repaglinide auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Theophyllin und Digoxin ist untersucht worden. Dem Ausschluss von Wechselwirkungen kommt wegen der breiten Anwendung und der geringen therapeutischen Breite dieser Substanzen besondere Bedeutung zu. Aus Sicht der Cytochrom-P450-vermittelten Biotransformation sind sie zudem schwer einzuordnen. Warfarin ist als Substrat von CYP 2C9, CYP 1A2 und CYP 3A4 bekannt.

Die Biotransformation von Theophyllin kann über CYP 1A2, CYP 3A4 und CYP 2E1 erfolgen. Bei gesunden Probanden, die Repaglinide erhielten, hatten Änderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften von Warfarin, Theophyllin und Digoxin jedoch im Steady State keine klinische Relevanz. Dosisanpassungen seien bei gleichzeitiger Gabe von Repaglinide und diesen Substanzen nicht erforderlich. Eine engmaschige ärztliche Überwachung ist trotzdem empfehlenswert.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Wechselwirkungen dürften wegen der zugrundeliegenden Mechanismen der Interaktionen auch für Nateglinide zu erwarten sein. In-vitro-Studien zeigten keine Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Nateglinide und einem der folgenden Arzneistoffe, die selbst den Glucosestoffwechsel beeinflussen: Furosemid, Propranolol, Captopril, und Acetylsalicylamid. Auch keinen Hinweis auf Interaktionen gab es in vitro zwischen Nateglinide und den peroralen Antidiabetika Tolbutamid, Glibenclamid oder Metformin. Um klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen abschätzen zu können, ist auch bei Nateglinide die Cytochrom-P450-vermittelte Biotransformation zu berücksichtigen. Nateglinide wird zu 70 Prozent über CYP 2C9 und zu 30 Prozent über CYP 3A4 metabolisiert. Theoretisch kann jede Substanz, die zu einer Inhibition oder Induktion von CYP 3A4 und CYP 2C9 führt, den Metabolismus von Nateglinide beeinflussen.

So ist zu erwarten, dass die Plasmaspiegel von Nateglinide durch die bereits genannten CYP-3A4-Inhibitoren erhöht werden. Einige dieser Substanzen fungieren auch als CYP-2C9-Inhibitoren, wie Cimetidin, Ketoconazol und Fluconazol, wodurch sich die Gefahr der Wechselwirkungen mit Nateglinide erhöhen könnte. Weitere CYP-2C9-Inhibitoren sind Amiodaron und Valproinsäure. Eine Verringerung der Plasmaspiegel von Nateglinide ist durch die CYP-3A4-Induktoren Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin und die Barbiturate zu erwarten, die ebenfalls zu den CYP-2C9-Induktoren gehören. Auch Primidon kann als CYP-2C9-Induktor theoretisch die Plasmaspiegel von Nateglinide verringern. Das Ausmaß eines induzierenden oder hemmenden Effekts lässt sich schwer abschätzen. Deshalb sollte Nateglinide nicht mit CYP-2C9-Inhibitoren oder CYP-2C9-Induktoren kombiniert werden. In vitro ergaben sich keine Interaktionen zwischen Nateglinide und dem CYP-2C9-Substrat Phenytoin, dem CYP-3A4-Substrat Nicardipin und Warfarin.

Keine klinisch relevanten Effekte ließen sich durch Nateglinide auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Digoxin, das CYP-2C9-Substrat Diclofenac, den Insulinsensitizer Troglitazon und Metformin nachweisen. Die Komplexität der Biotransformation macht deutlich, dass ein besonderes Augenmerk auf das Thema Wechselwirkungen gelegt werden sollte.

Über die alleinige Messung der Nüchtern-Blutglucosewerte sind Patienten mit gestörter Glucosetoleranz (IGT) nur begrenzt zu identifizieren. Ihr Risiko ist hoch, einen Diabetes zu entwickeln. Zur Diagnose des Diabetes wird deshalb auch die regelmäßige Messung der postprandialen Blutglucosewerte empfohlen. Eine Verbesserung der postprandialen Stoffwechselsituation lässt sich durch ballaststoffreiche Ernährung sowie durch geeignete perorale Antidiabetika erreichen. Der langfristige Einsatz von Repaglinide und Nateglinide wird zeigen, inwieweit sich diabetische Folgeschäden durch die prandialen Glucoseregulatoren verringern lassen.

Literatur bei der Verfasserin

**Anschrift der Verfasserin:**

*Dr. Margret Richter Saseler Straße 177 e,  
22159 Hamburg,  
E-Mail: [margret.richter@t-online.de](mailto:margret.richter@t-online.de)*