



SULFONYLHARNSTOFFE

Stellenwert in der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetikers

von Margret Richter, Hamburg

Seit den 50er Jahren werden die insulinotropen Blutglucose-senkenden Sulfonylharnstoff-Derivate als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des Typ-2-Diabetikers eingesetzt.

Voraussetzungen, Grenzen, Indikationen und Kontraindikationen der Therapie mit diesen Substanzen sind klar definiert. Ihr Einsatz in Deutschland erfolgt trotzdem oft viel zu früh. Der mühsame aber notwendige Weg einer Motivation zu Diät und körperlicher Aktivität wird häufig nicht beschritten.

Im Jahr 1998 betrug der Umsatz allein mit dem Sulfonylharnstoff-Derivat Glibenclamid 113,68 Millionen DM bei 324,8 Millionen verordneten definierten Tagesdosen (DDD). Im Vergleich dazu belief sich der Umsatz mit dem 1996 neu eingeführten Sulfonylharnstoff Glimepirid auf 96,29 Millionen DM bei 131,9 Millionen DDD. Gegenüber 1997 haben die DDD für Glibenclamid um 13,5 Prozent abgenommen. Dagegen sind die Tagesdosen für Glimepirid im Vergleich zu 1997 um 95,7 Prozent gestiegen.

Damit eroberte diese Substanz innerhalb von zwei Jahren fast 30 Prozent des deutschen Sulfonylharnstoff-Marktes. Die Verordnungshäufigkeit von Glimepirid liegt in ähnlicher Größenordnung wie die von Metformin (137,9 Millionen DDD) und ist etwa doppelt so hoch wie die der α -Glucosidasehemmer (68,0 Millionen DDD) (32).

Charakterisierung der Derivate

Blutglucose-senkende Sulfonylharnstoff-Derivate sind durch eine R_1 - SO_2 - NH - CO - R_2 -Gruppe definiert. Variationen sind über die Substituenten R_1 und R_2 möglich. Einen guten Blutglucose-senkenden Effekt haben Derivate, die als R_1 -Substituent einen aromatischen Rest tragen. Günstige R_2 -Substituenten sind geradkettige, verzweigte und cyclische Alkylreste.

1955 wurde mit Carbutamid das erste peroral wirksame Antidiabetikum der Sulfonamid-Reihe eingeführt. Ebenfalls zur

ersten Generation der Sulfonylharnstoffe zählt Tolbutamid. Ihm folgten bald die Analoga Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid, Gliquidon, Glipizid, Gliclazid. Aufgrund ihres lipophilen Substituenten an der Sulfonylharnstoff-Gruppe weisen diese Substanzen eine verstärkte Aktivität auf und können bereits im Milligrammbereich dosiert werden. Leitsubstanz dieser zweiten Generation ist Glibenclamid.

Ziel der Weiterentwicklung der Sulfonylharnstoffe ist es, noch besser steuerbare Substanzen zu erhalten. Das hat Ende 1996 zur Einführung von Glimepirid geführt. Ob es gerechtfertigt ist, diese Substanz als ersten Vertreter der dritten Sulfonylharnstoffgeneration zu bezeichnen, wird sich in den nächsten Jahren herausstellen. (25, 33).

Grundlagen

Nach der Definition der American Diabetes Association (ADA) von 1997 gelten folgende Diagnosekriterien zur Feststellung eines Diabetes mellitus:

- Gelegenheits-Blutglucosewert (venöses Vollblut) über 180 mg/dl in Verbindung mit den klassischen Symptomen Polyurie, Polydipsie und nicht geklärtem Gewichtsverlust. Gelegenheits-Blutglucosewert bedeutet das Messen unabhängig von Tageszeit und dem Abstand zur letzten Mahlzeit;
- wiederholte Bestätigung eines Gelegenheits-Blutglucosewertes (über 180 mg/dl aus venösem Vollblut) durch einen Nüchtern-Blutglucosewert von über 110 mg/dl (venöses und kapilläres Vollblut). Nüchtern ist definiert durch eine Fastenperiode von acht Stunden.

Dem Typ-2-Diabetes liegt im Gegensatz zum Typ 1 in den meisten Fällen nicht ein primärer Insulinmangel, sondern ein Insulinresistenz-Syndrom zugrunde. Die Insulinresistenz wird durch eine reaktive Hyperinsulinämie kompensiert. Neben den klassischen Risikofaktoren wird sie als zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen in Betracht gezogen. Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes ist deshalb, die periphere Insulinsensitivität zu verbessern. Therapiemaßnahmen, die die Insulinresistenz verstärken, müssen vermieden werden. Die wichtigsten Faktoren für eine Resistenz sind Adipositas, Bewegungsmangel, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie und Hyperinsulinämie. Über einen Zeitraum von mehreren Jahren nimmt die endogene Insulinsekretion ab. Die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes ist bei der Differentialtherapie zu berücksichtigen.

Die Insulinresistenz manifestiert sich durch eine vermehrte basale Glucoseproduktion der Leber und durch eine verringerte Glucoseaufnahme der Muskeln. Dabei sind die Plasmainsulin-

Konzentrationen höher als beim Gesunden. Die gesteigerte basale Glucoseproduktion der Leber korreliert eng mit dem Anstieg des Nüchtern-Plasmaglucoosespiegels. Sie bestimmen maßgeblich den mittleren Blutglucosespiegel, der als HbA_{1c}-Wert gemessen wird. Daraus wird ersichtlich, dass sich die Stoffwechselsituation besonders durch Substanzen verbessern lässt, die die basale Glucoseproduktion der Leber hemmen. Dazu zählen Biguanide.

Die Insulinresistenz der Muskeln beruht auf Defekten der Funktion des Insulinrezeptors, der Signaltransduktion des Insulins, des Glucosetransports, der Glycogensynthese oder der Glucoseoxidation. Dadurch kann das endogene Insulin nach einer Mahlzeit die Glucoseaufnahme der Muskeln nicht in ausreichendem Maße erhöhen. Die Insulinresistenz der Muskeln und die erhöhte hepatische Glucoseproduktion tragen etwa in gleichem Ausmaß zur postprandialen Hyperglykämie bei. Daraus folgt, dass die postprandiale Hyperglykämie durch Substanzen gesenkt werden kann, die die Insulinsensitivität der Muskeln verbessern. Dazu zählen Biguanide und Thiazolidindione.

Bei Patienten mit manifestierter Nüchtern-Hyperglykämie spielt zur Bestimmung der mittleren Plasmaglucoosespiegel die Nüchtern-Hyperglykämie eine größere Rolle als die postprandiale Hyperglykämie. Bei allen Typ-2-Diabetikern mit erhöhten Nüchtern-Plasmaglucoosespiegeln ist auch die Insulinsekretion gestört. Deshalb kann die Stoffwechselsituation durch Substanzen verbessert werden, die die Insulinsekretion anregen. Dazu zählen Sulfonylharnstoffe (5, 10, 14, 25).

Voraussetzungen, Grenzen und Indikationen

Der Einsatz der Blutglucose-senkenden Sulfonylharnstoffe ist klar definiert. Es gelten folgende Voraussetzungen und Grenzen

- Typ-2-Diabetes bis zum Sekundärversagen,
- unzureichende Stoffwechselkompensation nach ausreichend langem Behandlungsversuch mit Diät, Gewichtsabnahme und körperlicher Aktivität,
- optimale Einstellbarkeit (Normoglykämie), das heißt keine Fortsetzung einer Sulfonylharnstofftherapie bei schlecht eingestellten, übergewichtigen Diabetikern mit stabilem Körpergewicht,
- regelmäßige Stoffwechselkontrolle,
- Nachweis von Wirksamkeit und Notwendigkeit der Behandlung mit Sulfonylharnstoff-Derivaten durch einen Auslassversuch nach mindestens dreimonatiger Anwendung,
- deutliche Gewichtsabnahme beim übergewichtigen Typ-2-Diabetiker durch vorherige Diät.

Bei etwa 80 bis 90 Prozent aller übergewichtigen Typ-2-Diabetiker können die Therapieziele kurz- und mittelfristig durch nicht

medikamentöse Maßnahmen erreicht werden.

Als Indikation für die Stoffgruppe gelten eine erfolglose Behandlung des übergewichtigen Typ-2-Diabetikers mit Diät, Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität über vier bis sechs Wochen, erfolglose diätetische Behandlung des normalgewichtigen, körperlich angemessen aktiven Typ-2-Diabetikers über vier bis sechs Wochen, die Umstellung von einer Behandlung mit relativ kleinen Mengen Insulin vorwiegend bei älteren Diabetikern, Schwierigkeiten mit der Insulinapplikation (Sehstörungen, Zerebralsklerose), sofern keine absolute Insulinabhängigkeit besteht, sowie ein diätetisch einstellbarer Diabetes unter vorübergehenden Belastungen (Operationen, Infektionen)(10, 25).

Wirkungsmechanismus der physiologischen Insulinsekretion

Um die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die Insulinsekretion besser zu verstehen, ist es sinnvoll, sich zuerst mit der physiologischen Regulation zu befassen. Die Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase innerhalb enger physiologischer Grenzen erfolgt hormonell durch Insulin und Glukagon über spezifische Rezeptoren auf den entsprechenden Zielzellen. Zusätzlich wird zur Gewährleistung der Glucosehomöostase ständig die Blutglucosekonzentration gemessen. Deshalb sind die β - und α -Zellen der Langerhans-Inseln mit so genannten Glucose-Sensoren ausgestattet.

Die Insulinsekretion ist eng an den Glucosemetabolismus gekoppelt. So werden während des glykolytischen Abbaus von Glucose in der β -Zelle Signale generiert, die dann zur Exozytose von Insulin-Molekülen aus den endokrinen Granula führen. Diese Kette von Reaktionen wird als "Stimulus-Sekretions-Kopplungs"-Mechanismus bezeichnet. Das System der Insulinsekretion lässt sich auch mit einem Dimmer vergleichen. Zunächst wird der Sekretionsmechanismus durch Initiatoren eingeschaltet. Anschließend erfolgt eine Modulation der Sekretion, das heißt eine Verstärkung oder Abschwächung. Nachdem Glucose mit Hilfe spezifischer Transporter (GLUT 2) in die β -Zelle gelangt, wird sie dort durch Hexokinase und Glucokinase zu Glucose-6-phosphat phosphoryliert. Beide Enzyme sind nur in den β -Zellen und der Leber enthalten. Nur die Phosphorylierung von Glucose durch Glucokinase erfolgt bei Konzentrationen, die zur Stimulation der Insulinsekretion ausreichen. Daher kann die Glucokinase als eine Art Glucoserezeptor angesehen werden, der einen von der Glucosekonzentration abhängigen Stoffwechsel erlaubt.

Die Phosphorylierung von Glucose stellt somit den Anfang der Signalgenerierung dar. Durch die Metabolisierung von Glucose-6-phosphat steigt die Konzentration von ATP beziehungsweise der Quotient ATP/ADP an. Dieser Anstieg des ATP/ADP-Quotienten wird in erster Linie als Einschaltfaktor des sekretorischen Systems

betrachtet. Durch diesen Anstieg werden ATP-sensitive Kaliumkanäle geschlossen. (Auch die Sulfonylharnstoffe bedingen den Verschluss ATP-sensitiver Kaliumkanäle.) Es kommt zu einer Hemmung des K^+ -Ausstroms, was zu einer Depolarisation der β -Zelle führt, die einen Einstrom von Calciumionen durch einen spannungsabhängigen Calciumkanal bewirkt. Das wiederum führt zum Anstieg der cytosolischen Calciumkonzentration.

Neben dem Einstrom von Calcium aus dem extrazellulären Raum trägt auch die Freisetzung von Calciumionen aus intrazellulären Speichern, das heißt dem endoplasmatischen Retikulum, zur Konzentration des cytosolischen Calciums bei. Es sieht jedoch so aus, als modulierte die intrazelluläre Freisetzung von Calcium nur die Sekretion von Insulin. Sie scheint allein nicht auszureichen, um die Sekretion von Insulin zu initiieren. Damit es nicht zur Dauerstimulation der β -Zelle kommt, muss das Calcium, das sich während der Sekretionsstimulierung im Cytosol angesammelt hat, die β -Zelle auch wieder verlassen können. Tatsächlich kommt es sofort nach dem Anstieg des Calciums im Cytosol zu einem gesteigerten Ausstrom aus der β -Zelle. So werden die Calciumionen hauptsächlich mit Hilfe einer Ca^{2+} /Calmodulin-aktivierbaren Ca^{2+} -ATPase gegen einen Konzentrationsgradienten wieder aus der β -Zelle hinausgepumpt.

Der stärkste Initiator für die Sekretion von Insulin ist Glucose. Wie bereits geschildert, bewirkt Glucose die Depolarisation der β -Zelle über ihren Stoffwechsel. Nach der Phosphorylierung durch Hexokinase und Glucokinase gelangen etwa 90 bis 95 Prozent der Glucose in den aeroben glykolytischen Stoffwechsel. Die anderen 5 bis 10 Prozent der Glucose münden in den Pentosephosphatzyklus. Die Aktivität beider Stoffwechselwege ist von der Glucosekonzentration abhängig. Die während des aeroben Stoffwechsels erfolgte Zunahme des ATP/ADP-Quotienten ist verantwortlich für die Depolarisation. Der ATP/ADP-Quotient nimmt nur bis zu Glucosekonzentrationen von etwa 100 mg/dl bis 144 mg/dl (5,6 mmol/l bis 8 mmol/l) zu. Bei höheren Konzentrationen erfolgt kein weiterer Anstieg. Demnach produziert der Stoffwechsel der Glucose neben ATP weitere als Modulatoren wirkende Faktoren, die eine von der Glucosekonzentration abhängige Insulinsekretion bewirken. Sinkt die Blutglucosekonzentration, müssten diese Faktoren ebenfalls abnehmen und zur Verminderung der Insulinsekretion führen. Aus dem Stoffwechsel der Glucose bieten sich als Modulatoren Änderungen des Redoxzustandes der Pyridinnukleotide an. So steigt mit zunehmender Glucosekonzentration sowohl der NADH/NAD⁺- als auch der NADPH/NADP⁺-Quotient an. Reduzierte Pyridinnukleotide, vor allem das NADPH, sind für die Aufrechterhaltung eines gewissen Redoxzustandes des Glutathions (GSH/GSSG-Quotient) und damit des Redoxzustandes anderer Thiole der β -Zelle von Bedeutung. Auf diese Weise könnte der Wasserstoff in den Sekretionsmechanismus eingebracht werden.

Weiterhin gibt es Anhaltspunkte, dass der Einstrom von Calcium durch den Calciumkanal im Zusammenhang mit dem Redoxzustand intrazellulärer Pyridinnukleotide beziehungsweise des Glutathionsystems stehen könnte. Je höher die Glucosekonzentration ist, desto höher sind Redoxzustand und der Calciumeinstrom nach Depolarisation und desto stärker fällt auch die Sekretion von Insulin aus. Damit wäre der Redoxzustand von Pyridinnukleotiden und des Thiolsystems ein modulierender Faktor bei der Wirkung von Glucose im Sekretionsmechanismus. Die Sekretion von Insulin wird nach einer Depolarisation außerdem durch Faktoren moduliert, die die Aktivität der Adenylatcyclase beziehungsweise der Phospholipase C beeinflussen. Durch cAMP wird die Proteinkinase A (PKA) stimuliert. Phospholipase C bildet aus Phospholipiden der Zytoplasmamembran Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG). Während IP_3 aus intrazellulären Speichern (endoplasmatisches Retikulum) Calcium freisetzt, aktiviert DAG die Proteinkinase C (PKC).

Nun stellt sich die Frage, wie der Sekretionsmechanismus durch zytosolisches Calcium aktiviert wird. Heute geht man davon aus, dass die Zunahme der zytosolischen Calciumkonzentration eine Calcium-Calmodulin-Myokinase (CaCaMK) aktiviert. CaCaMK, PKC und PKA bewirken eine Phosphorylierung verschiedenster Proteine. Sie führen schließlich zur Granulabewegung und dann zur Exozytose.

Die Insulinsekretion verläuft nach einem Glucosestimulus biphasisch. Sie hat nach einer Minute einen Gipfel, dem eine längere zweite Phase folgt. Die erste Phase wird durch die rasche Konzentrationsänderung der Glucose hervorgerufen und ist somit ratenabhängig. Die zweite Phase hängt von der Höhe der Glucosekonzentration ab, das heißt sie ist konzentrationsabhängig.

Über die Glucose- und Insulinkonzentration besteht zwischen Genexpression der β -Zell-Glucokinase und der Leber-Glucokinase ein Feedback-Mechanismus. Hyperglykämie induziert die Expression der β -Zell-Glucokinase, Hyperinsulinämie induziert die Expression der Leber-Glucokinase mit erhöhter hepatischer Glucoseaufnahme zur Senkung der Blutglucosekonzentration. Vererbte oder erworbene Aktivitätsminderungen oder ein Mangel der Glucokinase in β - und/oder Leberzellen könnten zu verminderter Insulinsekretion oder verminderter Glucoseutilisation in der Leber führen. Sie könnten wichtige Glieder in der multifaktoriellen pathophysiologischen Störung der Glucosehomöostase beim Diabetes mellitus sein (7, 26, 30, 40).

Wirkungen und Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe

Die primäre Wirkung der Sulfonylharnstoffe besteht in der Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen der Langerhans-Inseln. Sie sind also nur wirksam, wenn die körpereigene Insulinproduktion zumindest noch teilweise erhalten ist. Besonders die potenten

Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation stimulieren die Insulinsekretion Hyperglykämie-unabhängig. Dadurch ist es möglich, durch Überdosierungen schwere, unter Umständen letale Hypoglykämien auszulösen.

Der idiopathische Verlust der ersten Phase der Insulinsekretion wird durch Sulfonylharnstoffe nicht wiederhergestellt. Sie wirken additiv auf die zweite Phase der Sekretion. Ihr Effekt ist dosisabhängig.

Die Stimulation der Insulinfreisetzung durch Sulfonylharnstoffe erfolgt durch ihre Interaktion mit einem hochaffinen und spezifischen Oberflächenrezeptor am ATP-sensitiven Kaliumkanal (K_{ATP}) der β -Zelle. Genau wie Glucose blockieren Sulfonylharnstoffe diesen Kanal. Dadurch sinkt die Kaliumpermeabilität, das heißt der K^+ -Ausstrom wird gehemmt. Das führt zu einer geringfügigen Erniedrigung des Membranpotentials der Inselzelle. In der Folge wird ein spannungsabhängiger Calciumkanal aktiviert, wodurch der Ca^{2+} -Einstrom steigt. Die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration führt dann zur Freisetzung von Insulin aus der β -Zelle.

Der ATP-sensitive Kaliumkanal besteht laut neusten Studien aus einem Komplex zweier Proteinstrukturen. Der innen liegende Kaliumkanal (Kir 6.2) fungiert als porenformende Untereinheit. Die regulierende Untereinheit (SUR 1) kontrolliert den Aktivitätsgrad des K_{ATP} -Kanals. Beide Untereinheiten sind für die Funktion des K_{ATP} -Kanals wichtig. Auf SUR 1 finden sich mehrere Bindungsstellen für Sulfonylharnstoffe und für ATP. Außerdem enthält SUR 1 eine Bindungsstelle für Repaglinide. Die Rezeptorbindungsstelle liegt auf der cytoplasmatischen Seite der β -Zellmembran. Der Sulfonylharnstoff-Rezeptor besteht aus mehreren strukturellen Untereinheiten mit Orten hoher und niedriger Ligandenbindungsaktivität.

Identifiziert sind ein 140-kDa-Glibenclamidprotein und ein 65-kDa-Glimepiridprotein. Aufgrund der Assoziations- und Dissoziationskonstanten werden unterschiedliche Wirkungscharakteristika postuliert. Im Vergleich zu Glibenclamid besitzt Glimepirid eine zwei- bis dreifach höhere Assoziationsrate und eine acht- bis neunfach höhere Dissoziationsrate. Es wird angenommen, dass die hohe Austauschrate von Glimepirid für die ausgeprägte Wirkung auf die Glucoseempfindlichkeit verantwortlich ist. Möglicherweise bleibt die β -Zelle dadurch auch länger ansprechbar und wird vor frühzeitiger Erschöpfung bewahrt.

ATP-sensitive Kaliumkanäle befinden sich außer in den β -Zellen des Pankreas noch in anderen Geweben. So sind Sulfonylharnstoff-Rezeptoren auch in Neuronen, vaskulären und nichtvaskulären glatten Muskelzellen und in kardialen Myozyten vorhanden. Eine Blockierung von K_{ATP} im Myokard durch Sulfonylharnstoffe könnte die Hyperpolarisierung der Myokardzelle bei Ischämie als natürliche Kardioprotektion bei Hypoxie verhindern. Einige Sulfonylharnstoffe,

besonders Glibenclamid, stehen im Verdacht, die endogenen kardioprotektiven Mechanismen zu antagonisieren. Eine gezielte Überprüfung der Sicherheit der Sulfonylharnstoff-Medikation bei Typ-2-Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit und/oder Myokardinsuffizienz ist deshalb erforderlich.

Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) eignet sich nicht dazu, den kardiotoxischen Effekt von Sulfonylharnstoffen auszuschließen, da Patienten mit einer manifesten koronaren Herzerkrankung vor Beginn der Studie ausgeschlossen wurden. Außerdem erhielt die Hälfte der Patienten, die anfangs Sulfonylharnstoffe einnahmen, innerhalb der ersten Studienphase eine andere Blutglucose-senkende Therapie. Die meisten Herzinfarkte traten in der UKPD-Studie aber in der zweiten Phase auf, in der die Patienten, die ursprünglich mit Sulfonylharnstoffen behandelt worden waren, diese Therapie nicht mehr erhielten. Deshalb erscheint zur Zeit bei Hinweisen auf eine koronare Herzerkrankung eine Blutglucose-senkende Therapie nur mit Insulin gerechtfertigt.

Eine extrapankreatische Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf den Kohlenhydratstoffwechsel mit klinischer Relevanz ist nicht bewiesen. Das gilt auch für den neuen Sulfonylharnstoff Glimepirid. Die extrapankreatische Wirkung könnte sich in einer unmittelbaren Steigerung der peripheren Glucoseutilisation, in einer mittelbaren Steigerung der Insulinempfindlichkeit oder in einer Verstärkung der Insulinwirkung äußern.

Kritisch zu beobachten ist die durch Sulfonylharnstoffe stimulierte Proinsulinsekretion. Erhöhte Proinsulinspiegel führen zu einer gesteigerten Aktivität des PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1). Er ist der wesentliche Hemmstoff des fibrinolytischen Systems, der bei Koronarkranken in erhöhten Konzentrationen gefunden wurde. (9, 10, 15, 17, 19, 25, 28, 29, 30, 38, 41).

Pharmakokinetik

Qualitativ wirken die Sulfonylharnstoffe gleich. Sie unterscheiden sich aber in ihrer Affinität zum Rezeptor und in ihrer Rezeptordissoziation, was sich in Wirkstärke und -dauer widerspiegelt. Nach peroraler Gabe werden die Arzneistoffe rasch und vollständig resorbiert. Auch faserreiche Ernährung verzögert die Resorption nicht. Zu einer erheblichen Resorptionsverzögerung der Sulfonylharnstoffe kann es durch Hyperglykämien kommen. Das beruht möglicherweise auf deren Auswirkungen auf die Motilität des Gastrointestinaltraktes.

In verschiedenen Studien ist auf eine verzögerte Wirkstoffresorption mit zunehmendem Alter hingewiesen worden. Sulfonylharnstoffe binden im Blut in sehr hohem Maße an Plasmaeiweiße. Die polaren, hydrophilen Sulfonylharnstoffe der ersten Generation gehen ionische

Bindungen mit Albumin ein. Die apolaren, lipophilen Substanzen der zweiten Generation gehen nicht-ionische Bindungen mit Albumin ein. Diese Unterschiede machen sich in Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen bemerkbar. Klinisch bedeutsam sind Unterschiede bei Metabolisierung und Elimination. Die pharmakokinetischen Daten der Sulfonylharnstoffe sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Pharmakokinetik der Sulfonylharnstoff-Derivate						
Wirkstoff	maximale Plasmakonz. (mg/ml)	Plasmaproteinbindung (%)	Plasmahalbwertszeit(h)	hepat. mabol. (%)	renale Elimin. (%)	davon unveränd. (Anteil in Prozent)
Tolbutamid 1000 mg	100 nach 2-5 h	95 - 97	5 - 6	100	80 - 85	1
Glibenclamid 1,75 mg	0,100 nach 1-2 h	99	1,3 - 2,6	100	50	0
Glibornurid 25 mg	1,300 nach 2-4 h	95	8	100	60 - 72	0
Glisoxepid 4 mg	0,110 nach 1 h	93	2	50	76	61
Gliquidon 30 mg	0,5 - 0,7 nach 2-3 h	99	4 - 6	100	5	0
Glipizid 5 mg	0,450 nach 1-2 h	98	2,7 - 4	> 90	65 - 68	3 - 10
Gliclazid 80 mg	2 - 4 nach 4 h	85 - 97	12	99	60 - 70	0
Glimepirid 4 mg	0,309 nach 2,5 h	> 99	5 - 8	100	58	0

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, unterscheiden sich die einzelnen Sulfonylharnstoff-Derivate in ihrem biologischen Verhalten. Im allgemeinen korreliert ihre biologische Wirkdauer nicht mit der Plasmahalbwertszeit. Deshalb ist ihre Wirkung im Einzelfall oft schwer abzuschätzen. So ist beim Glimepirid die hohe Austauschrate am Rezeptor Grund für den schnellen Wirkungseintritt und die lange Wirkungsdauer (2 - 4, 8, 13, 16, 18, 20, 21, 27, 29, 31, 37, 44).

Tabelle 2: Biologisches Verhalten der Sulfonylharnstoff-Derivate			
Wirkstoff	Wirkungseintritt	Maximalwirkung	Wirkdauer
Tolbutamid	nach 1 - 2 h	nach 2 - 5 h	15 - 18 h
Glibenclamid	nach 0,5 h	nach 1,5 - 2 h	6 - 8 h

Glibornurid	nach 0,5 h	nach 2 - 4 h	24 h
Glisoxepid	nach 0,5 - 0,75 h	nach 1 h	5 - 10 h
Gliquidon	nach 1 - 1,5 h	nach 2- 3 h	4 h
Glipizid	nach 0,5 h	nach 1 - 2 h	8 - 10 h
Gliclazid	nach 2 - 5 h	nach 4 h	6 h
Glimepirid	nach 0,5 h	nach 2,5 h	12 - 24 h

Klinische Wirksamkeit

Leitsubstanz unter den Sulfonylharnstoffen ist Glibenclamid. Deshalb wird die quantitative Wirkung der einzelnen Substanzen mit der von Glibenclamid verglichen. Bezogen auf die Blutglucosesenkung entsprechen 3,5 mg des heute eingesetzten mikronisierten Glibenclamids 1000 mg Tolbutamid, 25 mg Glibornurid, 4 mg Glisoxepid, 30 mg Gliquidon, 5 mg Glipizid, 80 mg Gliclazid und 1 mg Glimepirid.

In einjährigen Vergleichsstudien senkte Glimepirid im Dosisbereich von 1 bis 8 mg pro Tag die Nüchtern-Blutglucosespiegel, die postprandialen Spiegel und die HbA_{1c}-Werte genauso stark wie Glibenclamid im Dosisbereich von 1,25 bis 20 mg pro Tag. Die Nüchtern-Insulinspiegel waren unter Glimepirid niedriger als unter Glibenclamid. Die Wirksamkeit des Glimepirids ist somit trotz geringerer Insulinausschüttung stärker als die von Glibenclamid. Das lässt sich auf die Glukagon-Ausschüttung zurückführen, die durch Glimepirid weniger als durch andere Sulfonylharnstoffe stimuliert wird. Die verstärkte Insulinwirkung soll auf einer Steigerung der Anzahl insulinunabhängiger Glucosetransportmoleküle in der Plasmamembran der Muskel- und Fettzellen beruhen.

In einer Dosisfindungsstudie mit Glimepirid sanken die Nüchtern-Blutglucosespiegel bei Ausgangswerten von 212 mg/dl um 28 Prozent. Alle heute verwendeten Sulfonylharnstoff-Derivate bewirken eine Reduktion der Nüchtern-Blutglucose um 20 bis 30 Prozent. In einer anderen Dosisfindungsstudie mit Glimepirid wurde durch die Einmalgabe von 1 bis 8 mg des Wirkstoffs über 14 Tage die Nüchtern-Plasmaglucose um 43 bis 74 mg/dl mehr als durch Placebo reduziert. Die HbA_{1c}-Werte sanken um 1,2 bis 1,9 Prozentpunkte mehr als unter Placebo. Anderen Angaben zufolge kann mit einer Sulfonylharnstoff-Therapie, die ohne Einhaltung einer Diät und ohne körperliche Aktivität erfolgt, der HbA_{1c} nur um 0,3 Prozent-Punkte gesenkt werden. Das unterstreicht die Bedeutung der Verhaltensänderungen in der Therapie des Typ-2-Diabetikers.

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Glibenclamid bei Typ-2-Diabetikern im Alter zwischen 25 und 65 Jahren, mit einem HbA_{1c} über 7 Prozent, einem Body-Mass-Index unter 30 kg/m² und ohne Zeichen einer koronaren Herzkrankheit zeigt die UKPDS. Bei dieser intensiviert behandelten Gruppe (Diät plus Glibenclamid) konnte

während der Studie ein mittlerer HbA_{1c}-Wert von 7 Prozent erreicht werden. Das Risiko für Diabetes-assoziierte Erkrankungen sank in dieser Gruppe um 12 Prozent. In der konventionell behandelten Gruppe (nur Diät, beziehungsweise Diät plus Insulin, Glibenclamid oder Metformin bei Nüchtern-Blutglucosewerten über 275 mg/dl) erzielte man während der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 7,9 Prozent.

Bei Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² sank in der UKPDS unter Metformin plus Diät die Morbidität und Mortalität beträchtlich. Unter Beachtung der Kontraindikationen ist Metformin bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern diesbezüglich den Sulfonylharnstoffen überlegen (4, 13, 24, 29, 34 - 36, 41, 42).

Anwendungspraxis

Der Start einer Sulfonylharnstoff-Therapie ist mit einer entsprechenden Patientenschulung zu verknüpfen. Die Dosierung erfolgt individuell und einschleichend und sollte, falls es die metabolische Situation erfordert, erst nach drei bis vier Tagen erhöht werden. Die Tabletten sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (ein halbes bis ein Glas Wasser) eingenommen werden. Wird der Arzneistoff morgens geschluckt, führt das zu ausgeglicheneren Blutglucosewerten. Sind höhere Dosen erforderlich, wird die Einnahme auf mehrere Mahlzeiten verteilt. Bei Glimepirid kann die gesamte Tagesdosis auf einmal unmittelbar vor dem Frühstück eingenommen werden. Das könnte die Compliance fördern.

Mahlzeiten dürfen auf Grund der Gefahr von Hypoglykämien nach Einnahme von Sulfonylharnstoffen nicht ausgelassen werden. Während der Behandlung sollten die Harn- beziehungsweise Blutglucose- und HbA_{1c}-Werte regelmäßig kontrolliert werden. Die Zunahme der Insulinsensitivität durch eine verbesserte Stoffwechseleinstellung kann Dosisanpassungen erforderlich machen.

Viele Typ-2-Diabetiker sprechen auf die Therapie mit Sulfonylharnstoffen gut an. Bereits nach einigen Behandlungstagen sollte sich die Stoffwechsellage bessern. Wird trotz maximaler Dosierung kein befriedigender Effekt erreicht, muss die Indikation überprüft werden. Oft hat der jüngere, normalgewichtige Diabetiker dann keinen Typ-2- sondern einen sich manifestierenden Typ-1-Diabetes, der insulinpflichtig ist.

Bei den meisten Patienten sollte die Stoffwechsellage unter Sulfonylharnstoffen über Jahre konstant bleiben. Bei einem großen Teil der Behandelten lässt die Wirkung der Sulfonylharnstoffe im Laufe der Zeit nach. Es kommt zum Sekundärversagen, das wie folgt definiert ist: anhaltende Entgleisung der mittleren postprandialen Blutglucosewerte über 200 mg/dl trotz Diät und optimaler Dosierung nach bisheriger guter Stoffwechseleinstellung mittels

Sulfonylharnstoffen. Innerhalb von zehn Jahren kann damit bei mehr als 80 Prozent der Typ-2-Diabetiker gerechnet werden. In den weitaus meisten Fällen kommt es zum Sekundärversagen, weil die diätetische Basistherapie vernachlässigt wurde. Eigentliche Ursache ist jedoch die progressive Reduktion der β -Zellen trotz und nicht wegen der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen.

Korrekt definiert kann das Sekundärversagen nur bei normalgewichtigen Diabetikern auftreten. Übergewicht verursacht unabhängig von der Stoffwechsellage selbst eine Insulinresistenz. Eine weitgehende Gewichtsreduktion durch Ernährungstherapie ist deshalb besonders wichtig. Allerdings konnten bisher die Mehrzahl aller übergewichtigen Typ-2-Diabetiker ihr Gewicht auf Dauer nicht senken. Das Therapieziel besteht bei diesen Patienten darin, unter optimaler Ausnutzung der peroralen Antidiabetika die periphere Insulinsensitivität zu verbessern oder zu erhalten und das langsam zunehmende Insulinfizit mit einer niedrigen exogenen Insulingabe auszugleichen. Damit lassen sich akute Stoffwechselentgleisungen verhindern und gefäßbedingte Folgeerkrankungen verzögern (2, 8, 10, 16, 18, 20, 21, 25, 37).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Sulfonylharnstoffe besitzen verschiedene leichte und nur wenige schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Meistens treten sie in den ersten sechs Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Die häufigste schwerwiegende UAW stellt die Hypoglykämie dar, die durch eine exzessive Wirkung der Sulfonylharnstoffe ausgelöst wird. Sie beruht auf einer Überdosierung der Präparate und ist im strengen Sinne keine Nebenwirkung. Eindeutig angezeigt wird eine Hypoglykämie durch Plasmaglukosewerte unterhalb von 40 mg/dl. Hypoglykämieverdächtig sind Konzentrationen zwischen 50 mg/dl und 40 mg/dl. Da sich die Hypoglykämien meist schleichend entwickeln, bleiben die vegetativen Warnsymptome wie Herzklopfen, Zittern oder kalter Schweiß oft aus. Bemerkbar machen sich die Effekte der Neuroglykopenie wie Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, Sprach- und Sehstörungen. Schwere Hypoglykämien gehen mit Bewußtseinsstörungen oder -verlust einher. Sie müssen sofort mit Glucose intravenös oder Glukagoninjektionen behandelt werden. Wegen der Anreicherung der Sulfonylharnstoffe im Zielgewebe halten die Hypoglykämien oft länger an als aufgrund der Plasmahalbwertszeiten zu erwarten wäre. Häufig treten Rezidive auf. Deshalb erfordern Sulfonylharnstoffbedingte Hypoglykämien eine stationäre Beobachtung. Oft wird die Hypoglykämie zu spät entdeckt oder als apoplektischer Insult verkannt. So ist in 4 bis 6 Prozent der Fälle mit einem tödlichen Verlauf zu rechnen.

Das Hypoglykämie-Risiko ist im allgemeinen bei den lang wirkenden Sulfonylharnstoffen größer als bei kurz wirksamen. Schwere

Hypoglykämien sind besonders unter Glibenclamid häufig beschrieben worden. Hierbei handelt es sich um eine sehr lipophile Verbindung, die in den β -Zellen akkumuliert.

Die einzelnen Sulfonylharnstoffe weisen auf Grund ihrer substanzspezifischen Eigenschaften unterschiedliche Hypoglykämie-Risiken auf. Sie sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. In einer 5-Jahres-Studie betrug die Inzidenz der Hypoglykämien für Glibenclamid 8,3 , für Glipizid 4,6 und für Gliclazid 2,3 Prozent. Die Insulinsekretion durch Gliclazid soll im Gegensatz zu der durch die anderen Sulfonylharnstoffe hauptsächlich in der Frühphase der physiologischen Insulinsekretion erfolgen. Zu einem Insulinüberschuss in der Spätphase soll die Substanz nicht führen. Damit wird die niedrigere Inzidenz hypoglykämischer Vorfälle bei Gliclazid begründet.

Verschiedene Studien haben ergeben, dass unter Glimepirid im Vergleich zu anderen Sulfonylharnstoffen weniger Hypoglykämien auftreten. Dies wird auf die Kontaktzeit der Substanz am Rezeptor zurückgeführt. Sie ist bei Glimepirid kürzer als bei anderen Sulfonylharnstoffen. In einer Vergleichsstudie betrug die Inzidenz der durch Laborbefunde dokumentierten Hypoglykämien für Glimepirid 1,7 und für Glibenclamid 2,4 Prozent. Im Vergleich Glimepirid versus Glipizid ergaben sich Werte von 0,9 versus 1,2 Prozent. Entscheidend für die Prävention der Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien ist die umfassende Information der behandelnden und betreuenden Personen sowie des Patienten über Frühsymptome und Risiko-Konstellationen. Bekannt sind als Risikofaktoren hohes Alter der Patienten, Anamnese von zerebrovaskulären Insulten, unregelmäßige Nahrungsaufnahme, Alkoholkonsum sowie Leber- und Nierenerkrankungen. In Abhängigkeit von der Versorgungsstruktur und der Schulung der Patienten treten Hypoglykämien regional unterschiedlich auf.

Relativ oft werden unter Sulfonylharnstoffen auch Hyperglykämien beobachtet. Sie lassen sich auf nachlassende oder fehlende Wirkung der Stoffe zurückführen. Häufige UAW sind geringfügige Beschwerden wie Völlegefühl und Appetitsteigerung, die die meist erforderliche Gewichtsabnahme erschweren. In Langzeitstudien beobachtete man unter Sulfonylharnstoff-Therapie meist eine auffällige Gewichtszunahme.

Zu den seltenen aber schwerwiegenden UAW zählen das Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse (bei Glibenclamid, Glibornurid und Gliquidon) und das Quincke-Ödem, aus dem sich eine lebensbedrohliche Schocksituation entwickeln kann. Teratogene Wirkungen der Sulfonylharnstoffe sind nicht bekannt. Von der Anwendung in der Schwangerschaft wird abgeraten, da hierzu umfangreiche Erfahrungen fehlen (4, 6, 10, 13, 15, 17, 22, 23).

Kontraindikationen

Die Sulfonylharnstoffe dürfen in einigen Fällen nicht angewendet werden. Absolute Kontraindikationen sind Typ-1-Diabetes, diabetisches Koma, Stoffwechsellage mit Ketoacidose, Ketoacidose, Schwangerschaft, schwere Niereninsuffizienz. Als relative Kontraindikationen gelten vorübergehende Belastungen, die eine besonders gute Stoffwechseleinstellung erfordern (zum Beispiel Operationen und Infektionskrankheiten), allergische Reaktionen und Unverträglichkeiten. Relativ kontraindiziert sind die Arzneistoffe ferner bei Hypoglykämie-gefährdeten Diabetikern, das heißt bei Patienten mit leichter Stoffwechselstörung, bei Menschen, die die diätetischen Anweisungen ungenügend befolgen (Weglassen von Mahlzeiten, zusätzliche Tablette als „Diätersatz“, nach einem Stück Sahnetorte und so weiter), bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder Niereninsuffizienz geringen Grades.

Durch Akkumulation der zum großen Teil renal eliminierten Sulfonylharnstoffe ist die Blutglucose-senkenden Wirkung bei Niereninsuffizienz noch schwieriger zu berechnen als bei Nierengesunden. Das mit der Sulfonylharnstofftherapie verbundene Risiko von schweren, protrahierten Hypoglykämien nimmt weiter zu. Kurzwirksame Sulfonylharnstoffe sind aufgrund der geringeren Akkumulation theoretisch günstiger. Wegen der nicht sicher bestimmaren biologischen Wirkdauer lassen sie sich nur bedingt steuern.

Bei Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz empfehlen sich zur Therapie Sulfonylharnstoffe, deren Ausscheidung etwa zur Hälfte über die Niere und die Galle erfolgt (siehe Tabelle 2). Empfehlenswert ist das fast ausschließlich biliär eliminierte Gliquidon. Trotzdem dürfen Niereninsuffiziente nur nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung behandelt werden (10, 12, 15, 17, 25, 27, 39).

Wechselwirkungen

Keine Polypharmazie – das fordern einige Diabetologen und betrachten die häufig vorkommende Polypharmakotherapie speziell der älteren Diabetiker sehr kritisch. Durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zwischen peroralen Antidiabetika und anderen potenziell die Stoffwechsellage beeinflussenden Arzneimitteln kann die Wirkung der Sulfonylharnstoffe verstärkt oder abgeschwächt werden.

Besonders beachtet werden sollten die potentiell diabetogenen Arzneimittel. Eine Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels mit messbarer Blutglucoseerhöhung durch eine Therapie mit diesen Substanzen wird als iatrogen Diabetes mellitus bezeichnet. Er gilt in der Klassifikation des Diabetes mellitus als eigenständige Gruppe. Tritt während der Therapie mit einem potentiell diabetogenen Arzneimittel eine gestörte Glucosetoleranz oder ein Diabetes mellitus auf, stellt sich die Frage, ob es sich dabei um eine Nebenwirkung des

Arzneimittels oder um einen zeitgleich neu manifestierten Diabetes mellitus handelt.

Es ist klar, dass die potenziell diabetogenen Arzneimittel eine bereits bestehende diabetische Stoffwechsellage verschlechtern können. Es besteht Hyperglykämiegefahr. Verlässliche Daten sind weder zur Häufigkeit des iatrogenen Diabetes mellitus noch zu Interaktionen der potenziell diabetogenen Arzneimittel mit peroralen Antidiabetika verfügbar. Bei Einsatz dieser Substanzen sollte deshalb immer daran gedacht werden, dass sich die Stoffwechsellage eventuell verschlechtert. Das beinhaltet regelmäßige Blutglucosekontrollen.

Den Interaktionen werden unterschiedliche Wertungsstufen zugeordnet. Gilt die Interaktion als mittelschwer, führt die Kombination zwar häufig zu therapeutischen Schwierigkeiten, kann bei sorgfältiger Überwachung des Patienten jedoch verabreicht werden. Bei geringfügigen Interaktionen können gering verstärkte oder verminderte Wirkungen auftreten, oder sie betreffen nur einen bestimmten Personenkreis (zum Beispiel Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz).

Für Glucocorticoide wird ein diabetogener Effekt nicht nur bei peroraler, sondern auch bei lokaler Anwendung beschrieben. Die stärksten diabetogenen Effekte sind bei Prednison und Prednisolon zu erwarten. Unter 20 mg Prednisolon pro Tag wurde in 3,8 Prozent der Fälle und bei einer Dosis zwischen 50 mg und 100 mg in 28,8 Prozent der Fälle ein manifester Diabetes mellitus beobachtet. Unter Glucocorticoiden wird deshalb eine regelmäßige Bestimmung des Blutglucosespiegels gefordert. Bei Langzeittherapie sollte auch der HbA_{1c}-Wert bestimmt werden.

Der dosisabhängige Anstieg der Blutglucosewerte durch Glucocorticoide erfolgt über mehrere Mechanismen. Sie vermindern die Insulinempfindlichkeit des Gewebes, stimulieren die Gluconeogenese und vermindern die periphere Glucoseutilisation.

Auch Schilddrüsenhormone, die bei latenter oder manifester Hyperthyreose eingesetzt werden, rufen häufig eine gestörte Glucosetoleranz beziehungsweise eine Hyperglykämie hervor. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass zwischen 38 und 47 Prozent der hyperthyreoten Patienten eine Glucosetoleranz aufweisen. Bei 3 Prozent dieser Gruppe manifestiert sich eine Hyperglykämie in Assoziation mit der hyperthyreoten Stoffwechsellage. Bei einer Strumasuppressions-Behandlung oder Substitution führen physiologische Dosen der Schilddrüsenhormone in der Regel zu keiner Veränderung des Glucosestoffwechsels.

Schilddrüsenhormone erhöhen über mehrere Mechanismen die Verfügbarkeit von Glucose, die für den beschleunigten Stoffwechsel benötigt wird. Durch sie kommt es zu einer gesteigerten Gluconeogenese und Glykolyse. Die Rückresorption von Glucose in

der Niere ist wahrscheinlich vermehrt. Zudem wird die Glucose-induzierte Insulinsekretion durch Schilddrüsenhormone vermindert.

Die Blutglucose-senkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe kann durch β -Blocker vermindert werden. Sie kommt durch Hemmung der durch Sulfonylharnstoffe induzierten Insulinfreisetzung zustande. Dagegen kann eine durch Sulfonylharnstoffe ausgelöste Hypoglykämie durch β -Blocker verstärkt und verlängert werden. Die Antihypertonika können die Warnsymptome einer Hypoglykämie maskieren. Bei einer Hypoglykämie unter β -Blockern sind Blutdruckanstieg, Bradykardie und periphere Durchblutungsstörungen möglich.

Bei einer Hypoglykämie hemmen die β -Blocker die durch Adrenalin vermittelte Gegenregulation wie Glykogenolyse und Gluconeogenese. Sie hemmen außerdem die durch Adrenalin ausgelösten Warnsymptome. Bei erhöhten Serumkonzentrationen von Adrenalin und gleichzeitiger Blockade der β_1 - und β_2 -Rezeptoren macht sich die Stimulation der α -Rezeptoren als Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg bemerkbar. Kardioselektive β -Blocker wie Atenolol verursachen während einer Hypoglykämie weniger kardiovaskuläre und metabolische Wirkungen als unspezifische Substanzen.

Unter der Therapie mit Thiazid-Diuretika kann sich im Verlauf von mehreren Monaten oder Jahren die Glucosetoleranz verschlechtern. Werden Thiazid-Diuretika mit Sulfonylharnstoffen kombiniert, ist die Blutglucosesenkung mitunter vermindert. Der Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt. Diskutiert werden eine verminderte Insulinsekretion und Insulinempfindlichkeit des Gewebes.

Monoaminoxidase-Hemmer, Salicylate und ACE-Hemmer können die Wirkung der Sulfonylharnstoffe verstärken. Dadurch besteht die Gefahr einer Hypoglykämie. Über welchen Mechanismus MAO-Hemmer den Glucosestoffwechsel beeinflussen ist nicht geklärt. Eventuell stimuliert Tranylcypromin die Insulinsekretion; möglicherweise antagonisieren MAO-Hemmer auch die Gegenregulation.

Bereits nach Salicylat-Dosen von 2 bis 3 g pro Tag tritt eine klinisch relevante Blutglucosesenkung auf. Wahrscheinlich wird die Lipolyse direkt gehemmt, die Glucosetoleranz erhöht und verstärkt Insulin freigesetzt.

In einzelnen Fällen sind bei der gleichzeitigen Gabe von Sulfonylharnstoffen und ACE-Hemmern wie Captopril und Enalapril Hypoglykämien aufgetreten. Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Insulinempfindlichkeit unter Captopril. Mehr ist zum Wirkungsmechanismus nicht bekannt.

Die Interaktionen zwischen Sulfonylharnstoffen und Alkohol sind unterschiedlich. Während chronischer Alkoholgenuss die blutglucosesenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe abschwächen kann, verstärkt gelegentlicher Konsum den Effekt. Hypoglykämien und Sehstörungen schränken die Fahrtauglichkeit ein.

Bei systematischer Aufarbeitung würden sicher weitere Interaktionen mit klinischer Bedeutung entdeckt. Bei Patienten, die ein höheres Alter oder eine geringe Körpergröße aufweisen, weiblichen Geschlechts sind, an Leber- oder Nierenerkrankungen leiden oder eine vorausgegangene Medikamenteninteraktion vorweisen, ist besonders an die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen zu denken. Gerade bei der Therapie der meist älteren und multimorbiden Typ-2-Diabetiker können Interaktionen zwischen den oft zahlreich verordneten Arzneimitteln ein großes Risiko darstellen. Eine verantwortungsvolle Arzneimittelauswahl und sorgfältige Überwachung der Patienten ist deshalb unbedingt erforderlich. (1, 6, 10, 11).

Seit Jahrzehnten haben Sulfonylharnstoffe ihre Wirksamkeit in Kombination mit Diät bewiesen. Doch die Suche nach effektiveren, besser steuerbaren und zugleich sicheren Sulfonylharnstoffen geht weiter.

Literatur:

1. ABDA-Datenbank, Wechselwirkungen der Sulfonylharnstoffe, ABDA Pharma-Daten-Service, Carl-Mannich-Str. 26, D-65760 Eschborn; Stand: 1999.
2. Amaryl (Fachinformation), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service Postfach 1255, D-88322 Aulendorf; Stand: Oktober 1996.
3. Amaryl – das optimierte orale Antidiabetikum. Information für Offizinapotheker, Hoechst Marion Roussel, D-65926 Frankfurt am Main; Stand: Oktober 1996.
4. Amaryl (Scientific Monograph) Hoechst Marion Roussel, D-65926 Frankfurt am Main
5. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 22, Suppl. 1 (1999) 5 - 19.
6. Ammon, H.P.T., Insulin und orale Antidiabetika. In: Ammon, H.P.T., Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1991, S. 990 - 1014.
7. Ammon, H.P.T., et al., Mechanismen der Insulinsekretion. In: Ammon, H.P.T., et al., Antidiabetika. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2000, S. 119 - 132.
8. Artosin (Fachinformation), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service Postfach 1255, D-88322 Aulendorf; Stand: Mai 1992.
9. Ashcroft, F.M., Mechanisms of the glycaemic effects of

- sulfonylureas. *Horm. metab. Res.* 28 (1996) 456 - 463.
10. Berger, M., Orale Antidiabetika. In: Berger, M., *Diabetes mellitus*, Urban & Schwarzenberg Stuttgart 1995, 159 - 178.
 11. Böhm, B.O., Rosak, C, Iatrogenes Diabetes mellitus. In: Mehnert, H., et al., *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme Stuttgart, New York 1999, S. 591 - 594.
 12. Büchele, W., Kuhlmann, H., Gliquidon in der antidiabetischen Therapie nieren- und leberinsuffizienter Patienten. *Med. Welt*, Bd. 29, Heft 21 (1978) 897 - 900.
 13. Campbell, R.K., Glimperide: Role of a new Sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 32 (1998) 1044 - 1052.
 14. DeFronzo, R.A., Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 131 (1999) 281 - 303.
 15. Diamicon-Dossier, Servier Deutschland GmbH, München 1998.
 16. Diamicon (Fachinformation) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service, Postfach 1255, D-88322 Aulendorf; Stand: August 1996.
 17. Diamicon: Typ-II-Diabetes – Optimale Behandlung, Servier (Suisse), Meyrin.
 18. Euglucon (Fachinformation) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service, Postfach 1255, D-88322 Aulendorf; Stand: April 1994.
 19. Feldman, J.M., Glyburide: A second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. *Pharmacother* 5 (1985) 43 - 62.
 20. Gluborid (Fachinformation) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service, Postfach 1255, D-88322 Aulendorf; Stand: August 1991.
 21. Glurenorm (Fachinformation) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service, Postfach 1255, D-88322 Aulendorf; Stand: Januar 1999.
 22. Harrower, A. D .B., Comparison of diabetic control in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Curr Med Res Opin* 9 (1985) 676 - 680.
 23. Hauner, H., Gries, F.A., Sulfonylharnstoff-Derivate. In: Müller-Oerlinghausen, B., et al., *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. Urban & Fischer Stuttgart (1999) S. 475 - 478.
 24. Hauner, H., Heinrich-Heine-Universität, Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Abteilung, Auf dem Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf. Persönliche Mitteilung.
 25. Haupt, E., Standl, E., Mehnert, H., Behandlung mit insulinotropen oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen). In: Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K.H., *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York 1999, S. 147 - 162.
 26. Hepp, K.D., Häring, H.U., Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In: Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K.-H., *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York 1999, S. 1 - 31.
 27. Kopitar, Z., Koss, F.-W., Pharmakokinetisches Verhalten von

- Gliquidon (AR-DF 26), einem neuen Sulfonylharnstoff. *Drug. Res.* 12 (1975) 1933 - 1938.
28. Kramer, W., Müller, G., Geisen, K., Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea glimepiride at β -cells. *Horm. metab. Res.* 28 (1996) 464 - 468.
 29. Langtry, H.D., Balfour, J.A., Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 55 (1998) 563 - 584.
 30. Lebovitz, H.E., Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 7 (1999) 139 - 153.
 31. Luzzi, L., Pozza, G., Glibenclamide: an old drug with a novel mechanism of action? *Acta Diabetol.* 34 (1997) 239 - 244.
 32. Mengel, K., Antidiabetika. In: Schwabe, U., Paffrath, D.: *Arzneiverordnungsreport*. Springer, Heidelberg, Stuttgart 1999, S. 105 - 115.
 33. Mutschler, E., Sulfonylharnstoffe und analoge Sulfonamid-Derivate. In: Mutschler, E., *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1997, S. 348 - 350.
 34. Nathan, D. M., Some answers, more controversy from UKPDS. *Lancet* 352 (1998) 832 - 833.
 35. Palmer, K.J., Brogden, R.N., Gliclazide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin dependant diabetes mellitus. *Drugs* 46 (1993) 92 - 125.
 36. Pontiroli, A.E., Folli, F., Is it worth treating diabetes? Lessons from the UKPDS. *Acta Diabetol* 35 (1998) 170 - 171.
 37. Pro-Diaban (Fachinformation) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Fachinfo-Service, Postfach 1255, D-88322 Aulendorf; Stand 1995.
 38. Sawicki, P.T., United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Diabetesprofi* 3 (1999) 46 - 48.
 39. Schmidt, K., Therapie des Typ-II-Diabetes bei Patienten mit Niereninsuffizienz. *Z. Allg. Med.*, 72 (1996) 1470 - 1473.
 40. Starke, A.A.R., Pathophysiologie, Pathogenese und Genetik des Stoffwechselsyndroms des Typ-II-Diabetes. In: Berger, M., *Diabetes mellitus*. Urban & Schwarzenberg Stuttgart 1995, S. 369 - 387.
 41. UKPDS Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 (1998) 837 - 853.
 42. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 (1998) 854 - 865.
 43. WHO: Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDD), List A: Sorted according to ATC code including Defined Daily Doses (DDD) for plain substances, January 1999, 28 - 29.
 44. Zilker, Th., et al., Serumspiegel von Glurenorm in Abhängigkeit von Dosishöhe und Dosisintervall.

Therapiewoche 35 (1975) 4615 - 4629.

Anschrift der Verfasserin:

*Dr. Margret Richter,
Saseler Straße 177e,
22159 Hamburg*

Pharm. Ztg. Nr. 9 145. Jahrgang 2. März 2000 S. 11-22