

# Nebenbei bewirkt

## Erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen Inkretin-basierter Medikamente

Die antidiabetische Wirkung der Inkretinmimetika und DPP-4-Hemmer beruht auf Wechselwirkungen mit dem Inkretinstoffwechsel. Daneben haben beide Substanzklassen erwünschte wie unerwünschte Nebenwirkungen.

Normalerweise geht es bei Inkretinmimetika und DPP-4-Hemmern um die Blutzuckersenkung. Doch auch die Nebenwirkungen sind interessant. Mit ihnen befasste sich Dr. Michael A. Nauck vom Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Deutschland.

### Gute Seiten ...

Die potenzielle Gewichtsreduktion nannte Nauck als wichtigste positive Nebenwirkung der Inkretinmimetika. Allerdings falle dieser Effekt individuell recht unterschiedlich aus. Auf der einen Seite dürfe sich nur etwa ein Viertel der Patienten über eine wirklich bedeutende Gewichtsreduktion freuen, auf der anderen Seite nehme jeder vierte Diabetiker weder unter Exenatide noch Liraglutide ab. Für die DPP-4-Hemmer sei zwar nicht mit einer Gewichtsreduktion zu rechnen, aber zumindest würden die Patienten dadurch nicht zunehmen, wie dies beispielsweise bei Insulin der Fall ist. DPP-4-Hemmer verbesserten ausserdem die glukoseabhängige Insulinsekretion und das Proinsulin-Insulin-Verhältnis, so Nauck.

Wie Resultate aus Tierversuchen und Experimenten mit Zellkulturen nahelegen, können GLP-1-Mimetika die Inselzellmasse und die Funktion der Insulin-produzierenden Betazellen verbessern. In einer ersten klinischen Studie gebe es nunmehr Anhaltspunkte dafür, dass eine 3-jährige Exenatidebehandlung zu einer anhaltenden Verbesserung der Betazellfunktion führe, sagte Nauck. Es handelt sich um Resultate der 2-jährigen Verlängerung einer Vergleichsstudie zwischen Exenatide und Insulin Glargin mit am Ende aber nur noch 16 Patienten mit Exenatide und 20 mit Insulin, was die Aussagekraft der Resultate relativiert.

### ... schlechte Seiten

Die Sorge, dass Inkretinmimetika Pankreatitis bewirken könnten, habe sich bis anhin nicht bestätigt, sei aber auch nicht völlig vom Tisch, sagte Nauck. Zu bedenken sei zunächst, dass Pankreatitis bei Typ-2-Diabetikern häufiger ist als in der Normalbevölkerung (0,05–1,5 vs. 4,2 Fälle pro 1000 Personenjahre). Typische Risikofaktoren für eine Pankreatitis seien ausserdem Adipositas, hoher Alkohol-

konsum, Gallensteine und chirurgische Eingriffe bei Personen mit diesen Eigenschaften, erläuterte Nauck.

Der Gebrauch von Exenatide oder Sitagliptin scheint hingegen keine Rolle für das Pankreatitisrisiko zu spielen. Dies zeige sich in einem US-amerikanischen Vergleich der Krankenversicherungsdaten von 27 996 Exenatide- beziehungsweise 16 297 Sitagliptin-Patienten mit entsprechenden Diabetikern, die Metformin/Glibenclamid erhielten. Das Pankreatitisrisiko war mit absolut 0,13 bis 0,12 Prozent gering und in allen Gruppen annähernd gleich hoch. «Allerdings sind die Konfidenzintervalle sehr gross, sodass man weiterhin wachsam sein muss», sagte Nauck.

Fürs Erste entkräftet scheint der Verdacht, dass C-Zell-Abnormitäten der Schilddrüse, wie sie mit Liraglutide im Tierversuch (Nagetiere) auftraten, auch eine Gefahr beim Menschen darstellen. Messbar ist der negative Effekt bei den Nagern durch einen steilen Anstieg des Calcitonins. In Zellkulturen mit menschlichen Zellen habe man etwas Vergleichbares noch nie feststellen können und auch nicht in den klinischen Liraglutidestudien. Ausserdem seien GLP-1-Rezeptoren im Schilddrüsengewebe des Menschen seltener zu finden als bei den Nagern. «Es bestehen fundamentale Unterschiede in der Biologie der C-Zellen im Allgemeinen und ihrer Interaktion mit GLP-1 oder anderen GLP-1-Rezeptoragonisten zwischen Mäusen und Ratten auf der einen und Menschen auf der anderen Seite», hiess es dazu in einer EASD-Presseerklärung. Trotzdem sei die sorgfältige Überwachung C-Zell-assoziiierter Erkrankungen die einzige Chance, um eine potenziell schädliche Wirkung der Inkretin-basierten Therapien auszuschliessen, so Nauck.



Michael A. Nauck

Renate Bonifer

EASD-Pressekonferenz «Side effects of antidiabetic agents» und Vortrag M.A. Nauck «Non-insulin antidiabetic agents – typical and atypical effects», EASD-Kongress Stockholm, 21. und 22. September 2010