

Ibrahim Güler

Dr. med.

Die Rolle einer Vildagliptin (Galvus[®]) – Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Herztransplantation

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Thomas J. Dengler

Inkretin-Hormone werden im Darm produziert und sind maßgeblich an der Regulation der α - und β -Zellfunktion im Pankreas beteiligt. Aufgrund ihrer Eigenschaft als Peptide können sie nicht exogen enteral verabreicht werden, da sie während der Zirkulation schnell vom Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) abgebaut werden.

Vildagliptin (Galvus[®]) ist ein oraler DPP-4-Inhibitor und ein neues antidiabetisches Mittel. Vildagliptin erhöht den Spiegel des Inkretin-Hormons GLP-1 (glucagon-like peptide 1), indem es das Enzym DPP-4, welches für den raschen Abbau von GLP-1 in vivo verantwortlich ist, hemmt. Diese Aktivität resultiert in einer verbesserten glucoseabhängigen Funktion der α - und β -Zellen des Pankreas. Die Vildagliptin-Behandlung steigert die Sensitivität der β -Zellen für Glucose, indem es die Erhöhung der Insulinsekretion an den Glucosespiegel sowohl postprandial als auch bei Nüchternperioden anpasst.

Die vorliegende prospektive und monozentrische Studie wurde durchgeführt, um die Effekte einer Vildagliptintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Herztransplantation zu untersuchen. Als Vergleichsgruppe diente eine mittels „matched pairs“-Analyse ausgewählte Kontrollpopulation, die mit herkömmlichen Antidiabetika behandelt wurde. Der Hauptfokus dieser Studie wurde dabei auf die Diabeteskontrolle (HbA1c), Lipidstatus, Gewichtsentwicklung sowie unerwünschte Ereignisse (Hypoglykämien) gelegt.

Dazu wurden je 15 Probanden in der Vildagliptin- und in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden die Probanden im Rahmen der Routineuntersuchungen über 8 Monate engmaschig kontrolliert. Dabei wurden die Studienteilnehmer klinisch untersucht, Blutproben entnommen, Herzbiopsien für die Abstoßungsdiagnostik gewonnen sowie Fragebogen für die Auswertung der Compliance und Lebensqualität ausgeteilt.

In der vorliegenden Arbeit konnte Vildagliptin sowohl den HbA1c- als auch den mittleren Blutglukosespiegel in der Vildagliptin-Gruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum von 8 Monaten signifikant senken. Diese Ergebnisse werden von früheren Studien bestätigt. In der Kontrollgruppe dagegen konnte kein Abfall beobachtet werden. Außerdem konnten positive Effekte auf den Fettstoffwechsel (Senkung der Triglyzerid- und Cholesterinkonzentrationen) durch Vildagliptin beobachtet werden. Außerdem zeigte sich eine nicht-signifikante Gewichtsreduktion in der Vildagliptin-Gruppe, während das Gewicht in der Kontrollgruppe anstieg.

Mögliche Auswirkungen auf andere Laborparameter oder die Immunsuppression konnte nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus kam es in der Vildagliptin-Gruppe zu keiner Zeit zu unerwünschten Ereignissen. Insbesondere eine Hypoglykämie konnte labortechnisch nicht beobachtet werden. Es konnte ebenfalls keine Interaktion mit anderen Medikamenten festgestellt werden, da Vildagliptin von der Cytochrom P450-Enzymfamilie nicht umgesetzt wird und diese auch nicht beeinflusst.

Eine therapiebedürftige Abstoßungsreaktion konnte weder in der Vildagliptin- noch in der Kontrollgruppe diagnostiziert werden. Alle Abstoßungen lagen nach der ISHLT-Einteilung im Bereich Grad 0 R oder Grad 1 R (mild).

In der mit einer hohen Compliance (ca. 96 %) durchgeführten Studie konnte durch die Vildagliptintherapie eine Verbesserung der Lebensqualität in den körperlichen Bereichen aber nicht in der emotional-sozialen Ebene erreicht werden.

Schließlich konnte in dieser Arbeit erstmals gezeigt werden, dass Vildagliptin den mittleren Blutglukose- sowie HbA1c-Spiegel auch beim speziellen Patientenkollektiv der Herztransplantierten mit ihren vielfältigen Besonderheiten (Immunsuppression, multiple Begleitmedikation, etc.) effektiv senken kann.

Jedoch werden weitere Studien notwendig sein, um die Mechanismen und Effekte einer Vildagliptintherapie in einem größeren Patientenkollektiv und im Langzeitverlauf zu untersuchen.