

pharmActuel

WISSENSCHAFTLICHES THEMENHEFT

2025
Nr. 05

Physiologie der Inkretinhormone

Inkretin-basierte Medikamente

Medizinische Indikationen

Anwendung und Beratung

Zukunftsperspektiven

INKRETIN-BASIERTE MEDIKAMENTE

Eigenschaften und Indikationen

Editorial



Foto: Kusumawardhana – stock.adobe.com

Inkretine sind an der Entstehung von Krankheiten wie Diabetes und Adipositas beteiligt, die weltweit zu den häufigsten Todesursachen zählen. Inkretin-basierte Medikamente wie GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika) und DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) bieten neue Möglichkeiten zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind zudem unter gewissen Bedingungen zugelassen zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas sowie zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen; sie reduzieren das Körpergewicht und bieten kardiovaskulären Schutz.

Dieses Heft bietet einen Überblick zu den pharmakologischen Eigenschaften und Wirkungen von Inkretin-basierten Medikamenten sowie deren Indikationen und gibt Hinweise für die Beratung in der Apotheke.

Sabine Liniger, eidg. dipl. Apothekerin

Inhalt

1.	Einleitung	5
2.	Physiologie der Inkretinhormone und DPP-4	6
2.1	GIP und GLP-1	6
2.2	DPP-4 und seine Funktion	6
2.3	Der Inkretin-Effekt	7
3	Inkretin-basierte Medikamente	8
3.1	Klassifikation	8
3.2	GLP-1-Rezeptor-Agonisten	8
3.2.1	Wirkmechanismus und pharmakologische Eigenschaften	8
3.2.2	Wirkstoffe	9
3.2.3	Unerwünschte Wirkungen	12
3.3	DPP-4-Inhibitoren	14
3.3.1	Wirkmechanismus und pharmakologische Eigenschaften	14
3.3.2	Wirkstoffe	14
3.3.3	Unerwünschte Wirkungen	15
3.4	Gemeinsamkeiten und Unterschiede	15
4	Indikationen	16
4.1	Diabetes mellitus	16
4.1.1	Klassifizierung	16
4.1.2	Symptome und Diagnose	17
4.1.3	Therapie	18
4.1.4	Klinische Studien	20
4.2	Adipositas und Übergewicht	21
4.2.1	Definition und Klassifikation	21
4.2.2	Ursachen, Risikofaktoren und Komplikationen	22
4.2.3	Therapiemöglichkeiten und Wirksamkeit von GLP-1-Rezeptor-Agonisten	22
4.2.4	Unerwünschte Wirkungen und Nachteile von GLP-1-Rezeptor-Agonisten	23
4.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen	23
4.3.1	Definition und Risikofaktoren	23
4.3.2	Therapie	23
4.4	Weitere mögliche Indikationen	24
4.4.1	Lebererkrankungen	24
4.4.2	Demenzerkrankungen und Depressionen, M. Parkinson	25
4.4.3	Chronische Nierenerkrankung	25



5	Anwendungshinweise und Patientenberatung	26
5.1	Applikation	26
5.2	Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen	27
5.3	Blutzuckerkontrolle	28
6	Zukunftsperspektiven	30
7	Weiterführende Informationen	31
8	Referenzen	32
9	Lernkontrolle	35

**Inkretin-basierte Medikamente
Eigenschaften und Indikationen**

Dieses Heft ist ein Produkt der IFAK DATA AG und ist in Zusammenarbeit mit einem Autorenteam entstanden.

→ *Autorin:*
Sabine Liniger, eidg. dipl. Apothekerin, Aarberg

→ *Fachreview:*
Prof. Dr. med. Philipp A. Gerber,
Leitender Arzt Universitätsspital Zürich,
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Klinische Ernährung

Dieses Heft entspricht dem Wissensstand vom Juni 2025. Alle Angaben wurden sorgfältig geprüft, erfolgen aber ohne Gewähr.

Zum besseren Verständnis des Textes wird vorwiegend eine Geschlechtsform verwendet. Es sind jedoch stets beide Geschlechter gemeint.



Bestandteil des pharmActual-Fortbildungsprogramms zu CHF 350.- exkl. MWST.
Erscheint 6-mal jährlich.
Akkreditiert für die Weiter- und Fortbildung in Offizinpharmazie FPH (Rolle 1: pharmazeutischer Experte) und für die Fortbildung zum Fähigkeitsausweis FPH Anamnese in der Grundversorgung.
Akkreditiert für die Fortbildung in Spitalpharmazie und den Fähigkeitsausweis FPH klinische Pharmazie.

1 Einleitung

Inkretine [von **inkret-*; aus dem Lateinischen *in-* = ein-, hinein-, *cernere* = scheiden, sondern] sind Peptidhormone, die bei Nahrungsaufnahme von der Dünndarmwand freigesetzt werden. Sie regulieren die Insulinsekretion und haben Einfluss auf den Fettstoffwechsel, die Darmmotilität, den Appetit und das Körpergewicht. Inkretine bilden daher die Grundlage für die Anwendung von Inkretin-basierten Medikamenten zur Therapie und Prävention von z.B. Typ-2-Diabetes, Adipositas oder kardiovaskulären Erkrankungen. [1]

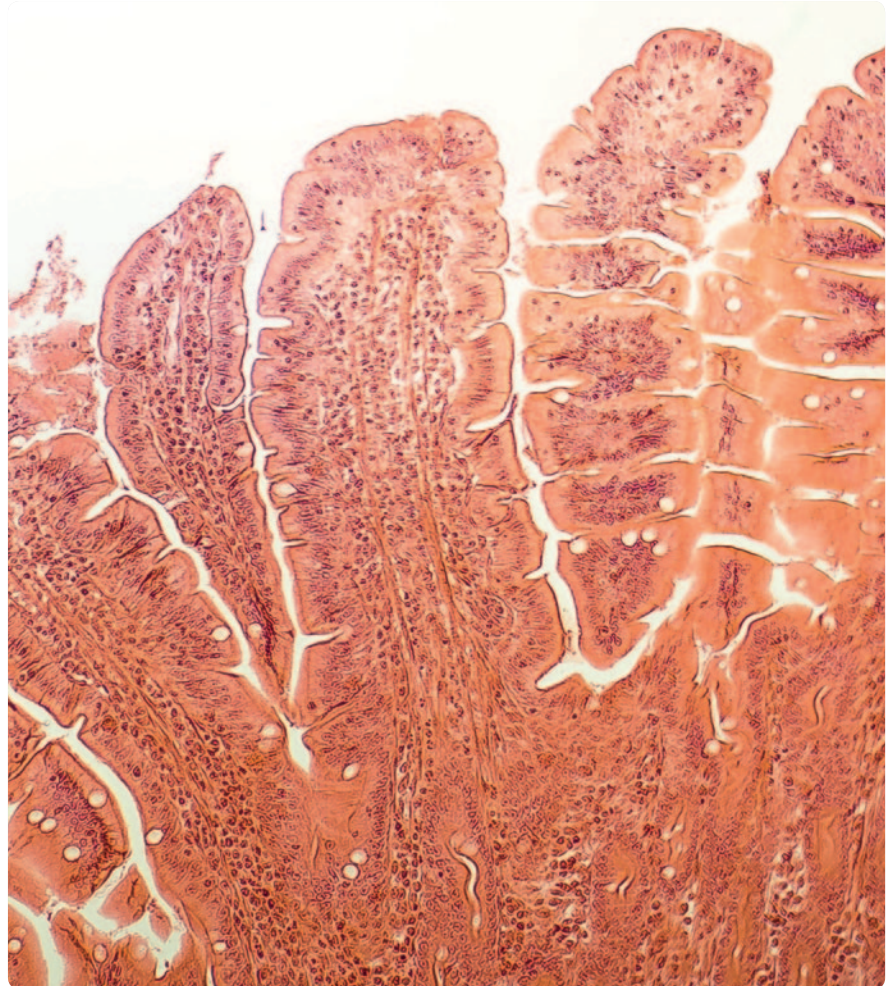
Vor etwa 120 Jahren war Diabetes mellitus, damals noch nicht in die Typen 1 und 2 unterteilt, eine seltene und fast immer tödlich verlaufende Erkrankung (insbesondere Typ 1). Schon früh wurde ein Zusammenhang zwischen der Pankreasfunktion und einem erhöhten Blutzuckerspiegel vermutet.

Im Jahr 1906 wurde erstmals die Hypothese aufgestellt, dass spezifische «Extrakte» aus dem Dünndarm die Pankreasfunktion stimulieren könnten. Diese Substanzen wurden später als «Inkretine» bezeichnet. Die Entdeckung des Insulins im Jahr 1921 revolutionierte die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1, doch es dauerte Jahrzehnte, bis die Rolle der Darmhormone im Zuckerstoffwechsel und deren Einfluss auf die Insulinsekretion im Typ-2-Diabetes entdeckt wurden. [2]

Erst in den 1980er Jahren wurden die Inkretinhormone GIP und GLP-1 entdeckt, welche die Insulinfreisetzung fördern und den Blutzuckerspiegel senken. [3]

Dünndarmzotten unter dem Lichtmikroskop (40-fache Vergrößerung)

Quelle: Dr_Microbe – stock.adobe.com



6 2 Physiologie der Inkretinhormone und DPP-4

Inkretine sind Peptidhormone, die als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme gebildet werden und u.a. an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt sind.

2.1 GIP und GLP-1

Die beiden wichtigsten und am besten untersuchten Inkretine sind das **Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP)** und das **Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)**. Ersteres wird von den K-Zellen im oberen Dünndarm (Duodenum und Jejunum) freigesetzt, letzteres von den L-Zellen im distalen Dünndarm (Ileum) und Dickdarm. [3, 4]

Glucagon-like Peptids stammen vom selben Proglucagon-Gen ab wie Glukagon. Die Wirkungen sind jedoch unterschiedlich. [5]

Wenn der Blutzucker erhöht ist, fördern GLP-1 und GIP die **Insulinfreisetzung** aus den Betazellen des Pankreas. GLP-1 erniedrigt zudem die Glukagonsekretion aus den Alphazellen vom Pankreas, was zu einer zusätzlichen Senkung des Blutzuckers führt. Erniedrigte Glukagonkonzentrationen, zusammen mit höheren Insulinkonzentrationen, führen zu einer verminderten Glucoseproduktion in der Leber, was wiederum zu einer **Erniedrigung des Blutzuckers** führt. [4]

Die Wirkungen von GIP und GLP-1 sind glucoseabhängig: Wenn der Blutzucker tief ist, werden weder die Insulinfreisetzung noch die Suppression der Glukagonsekretion stimuliert.

Die **Freisetzung von GIP** erfolgt innerhalb einiger Minuten nach der Einnahme von Nahrungsmitteln, insbesondere nach Aufnahme von Lebensmitteln mit hohem glykämischen Index wie z.B. Traubenzucker, Weissbrot oder stärkehaltigen Lebensmittel. GIP wird auch durch Fette und Proteine ausgeschüttet, dies führt jedoch zu keiner Insulinfreisetzung. Des Weiteren ist

GIP ein wichtiger Regulator des postprandialen Stoffwechsels, und es wirkt zudem auf Rezeptoren weiterer Zelltypen, so z.B. Adipozyten, Immunzellen, Endothelzellen und neuronale Zellen. [4]

Die **Freisetzung von GLP-1** erfolgt insbesondere nach Einnahme von ballaststoffreichen Lebensmitteln oder Kohlenhydraten mit niedrigem glykämischen Index (z.B. Hafer, Linsen). GLP-1 hat neben den Wirkungen auf den Glucosestoffwechsel auch vielfältige Effekte auf andere Organe und Gewebe.

Im **Magen** verlangsamt GLP-1 die Entleerung und erniedrigt die Motilität, wodurch die Glucoseaufnahme verlangsamt wird. Dies führt zu einem gleichmässig ansteigenden Blutzuckerspiegel nach einer Mahlzeit und hilft, Blutzuckerspitzen zu vermeiden.

Im **Gehirn** wird das Sättigungsgefühl beeinflusst, dies führt zu einem verminderten Appetit und einer Senkung des Körpergewichts. Zudem werden neuroprotektive Wirkungen beobachtet.

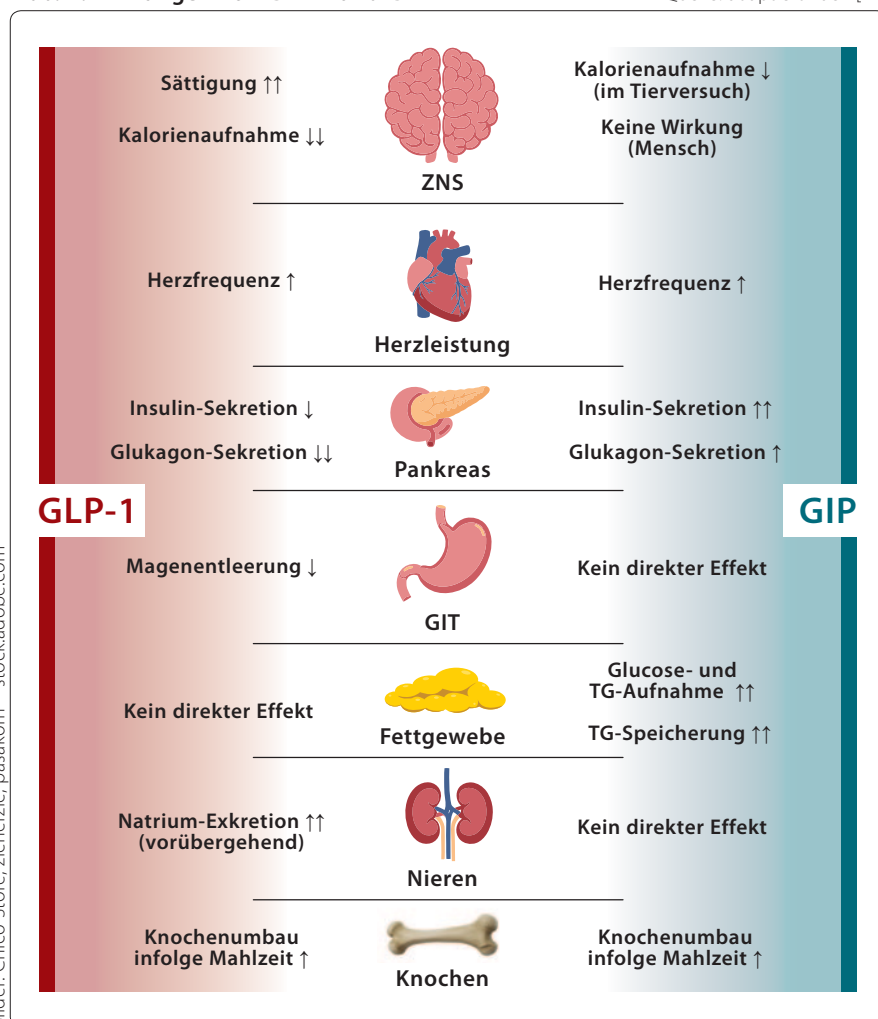
Bezüglich **kardiovaskulärer Wirkungen** werden eine Verbesserung der endothelialen Funktion und kardioprotektive Wirkungen wie z.B. eine leichte Senkung von Blutdruck und Herzfrequenz festgestellt.

Im **Muskelgewebe** verbessert GLP-1 die Insulinwirkung, was zu einer erhöhten Glucoseaufnahme führt. Zudem erhöht GLP-1 die Durchblutung. Dies führt zu einem besseren Nährstoff- und Sauerstofftransport. [4, 6]

Abbildung 1 gibt einen Überblick zu den Wirkungen von GLP-1 und GIP.

Abb. 1: Wirkungen von GLP-1 und GIP

Quelle: adaptiert nach [71]



2.2 DPP-4 und seine Funktion

Die Aktivität von GIP und GLP-1 wird durch das Enzym **Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)** (s. Abb. 2) geregelt, welches die Inkretine innerhalb weniger Minuten hydrolysiert und in inaktive Substanzen umwandelt.

Das Enzym DPP-4, auch bekannt als CD26, ist ein Transmembran-Glykoprotein mit enzymatischer Serinprotease-Aktivität.

Abb. 2: Bändermodell des Enzyms Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)



Abb. 3: Wirkungen von Inkretinen und DPP-4-Inhibitoren auf die Blutzuckerregulation

Quelle: Ilmari Karonen/Wikimedia Commons

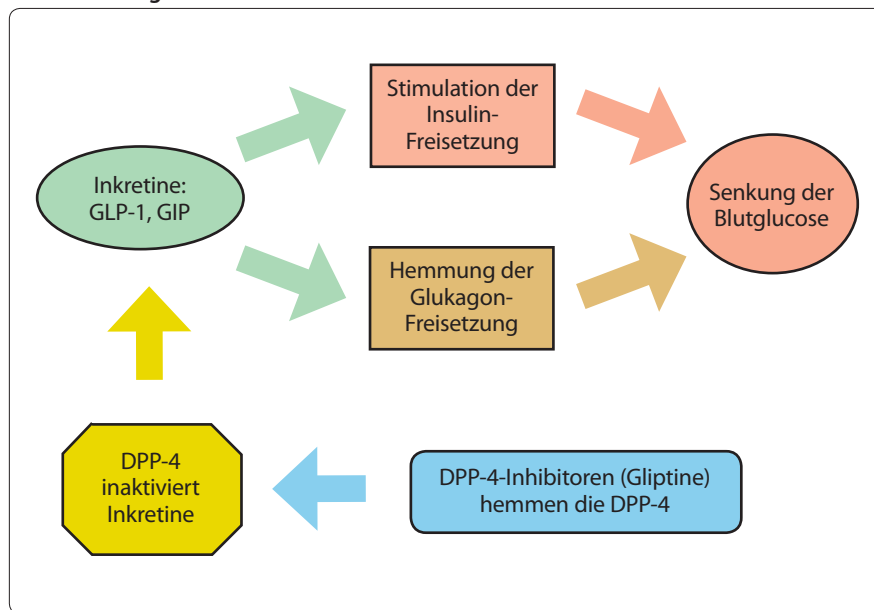
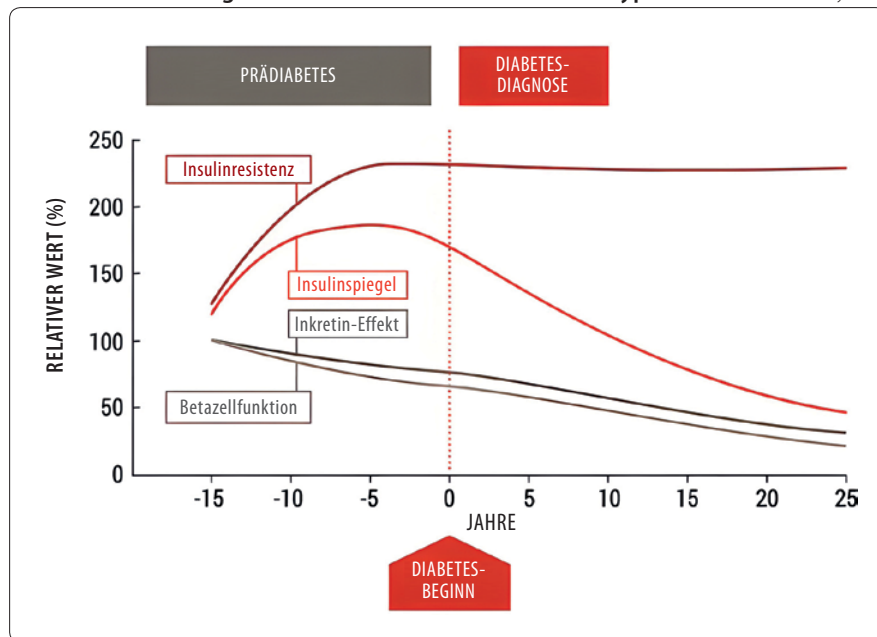


Abb. 4: Veränderung des Inkretin-Effekts bei Diabetes Typ 2

Quelle: de.lilly.com



obwohl der Blutzuckerspiegel identisch ist. Dieser Effekt wird grösstenteils durch GLP-1 und GIP ausgelöst.

Der Inkretin-Effekt trägt wesentlich zur **Aufrechterhaltung einer normalen Glucosetoleranz** bei Stoffwechsel-gesunden Personen bei und ist bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gestört (Abb. 4). Beim Gesunden werden bis zu 70% der postprandialen Insulinsekretion durch die Inkretine vermittelt, bei Typ-2-Diabetikern ist dieser Effekt deutlich abgeschwächt. [8,9]

Mechanismus des Inkretin-Effekts:

1. Nahrungsaufnahme → Glucose gelangt in den Dünndarm.
2. Enteroendokrine Zellen schütten GLP-1 und GIP aus.
3. GLP-1 und GIP stimulieren die glucoseabhängige Insulinfreisetzung.
4. GLP-1 hemmt zusätzlich die Glukagonsekretion, verzögert die Magenentleerung und fördert das Sättigungsgefühl.

Nebst der Regulation des Inkretinsystems (Abbau von GLP-1 und GIP, Reduktion der insulinotropen Wirkung), hat es auch wichtige Funktionen im Immunsystem (Einfluss auf T-Zell-Aktivierung und Entzündungsregulation) und im Metabolismus (Spaltung von Peptiden wie SDF-1, Modulation von Atherosklerose und Fibrose). Weitere Effekte sind eine Beteiligung an der Appetitregulation, der Kreislaufhomöostase und der neuroendokrinen Signalweiterleitung. [7]

Abbildung 3 zeigt schematisch das Zusammenspiel von GLP-1, GIP und DPP-4.

2.3 Der Inkretin-Effekt

Der **Inkretin-Effekt** beschreibt das physiologische Phänomen, dass bei gesunden Personen nach oraler Glucoseaufnahme deutlich mehr Insulin ausgeschüttet wird als nach intravenöser Gabe der gleichen Glucosemenge,

8 3 Inkretin-basierte Medikamente

Die Wirkungsweise der Inkretine auf die Glucosehomöostase führte zur Entwicklung von Inkretin-basierten Medikamenten zur Therapie von Diabetes Typ 2: den GLP-1-Rezeptor-Agonisten und Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren.

3.1 Klassifikation

Inkretin-basierte Medikamente werden in **zwei Hauptkategorien** unterteilt:

- 1. **GLP-1-Rezeptor-Agonisten** oder **Inkretinmimetika** (Syn.: GLP-1-RA, GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder GLP-1-Analoga) sind eine Wirkstoffklasse innerhalb der Antidiabetika, die ursprünglich spezifisch zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt wurden. Sie ahmen die Wirkung der körpereigenen Inkretine nach. Hierzu gehören die Wirkstoffe Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Semaglutid, u.m.
- 2. **DPP-4-Inhibitoren** (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) erhöhen die endogenen GLP-1-Konzentrationen und fördern dadurch die Inkretinwirkung. Sie werden bei Diabetes Typ 2 eingesetzt. Es sind dies Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin oder Linagliptin.

3.2 GLP-1-Rezeptor-Agonisten

GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind **Peptide oder Peptidkonjugate**, die meist als subkutane Injektion verabreicht werden. Für Semaglutid ist auch eine orale Form verfügbar. [3] Die Unterschiede zwischen den physiologischen Wirkungen von körpereigenem GLP-1

Aufgrund ihres Einflusses auf die Glucosehomöostase wurden Inkretine zur Therapie von Diabetes Typ 2 entwickelt

Quelle: Kwangmoozaa – stock.adobe.com



und den pharmakologischen Wirkungen von GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind in Tabelle 1 dargestellt.

3.2.1 Wirkmechanismus und pharmakologische Eigenschaften

GLP-1-Rezeptor-Agonisten binden selektiv an **GLP-1-Rezeptoren** (= Zielrezeptoren für natives GLP-1), die dadurch dauerhaft aktiviert werden und deutlich stärkere Wirkungen auslösen (s. Abb. 5).

GLP-1-Rezeptoren werden an verschiedenen Organen und Systemen exprimiert (Pankreas, Gehirn, Herz, Gefäßsystem, Immun-

system, Nieren u.m.). [3, 5] Gewisse Wirkstoffe wirken auch auf die **GIP-Rezeptoren**, so z.B. Tirzepatid (s. Kap. 3.2.2 Wirkstoffe).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die therapeutische Wirksamkeit von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und GIP-Rezeptor-Agonisten.

Die Aktivierung der GLP-1-Rezeptoren führt zu einer erhöhten Insulinsekretion, einer verminderten Glukagonfreisetzung und somit zu einer verbesserten Glukosekontrolle. Die Aktivierung der GLP-1-Rezeptoren im Gehirn, insbesondere im Hypothalamus, führt zu einem erhöhten Sättigungsgefühl und reduziert Hunger. Diese Aktivierung beeinflusst zudem die Freisetzung von Neurotransmittern und Peptiden, die den Appetit

Tab. 1: Vergleich von körpereigenem GLP-1 vs. GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Eigenschaften	GLP-1 (physiologisch)	GLP-1-RA (pharmakologisch)
Halbwertszeit	~1–2 Minuten (rascher Abbau durch DPP-4)	Stunden bis Tage (modifiziert für DPP-4-Resistenz und verlängerte Wirkung)
Dauer der Wirkung	Kurzfristig, postprandial	Anhaltend – je nach Wirkstoff tägliche oder wöchentliche Applikation möglich
Bindung an GLP-1-Rezeptor	Transient, natürliche Aktivierung	Längere und stärkere Rezeptoraktivierung
Insulinsekretion	Glukoseabhängig, nur kurzfristig	Verstärkte und anhaltende glukoseabhängige Stimulation
Glukagonhemmung	Postprandial	Deutlicher, auch nüchtern unterdrückend
Appetithemmung	Gering bis moderat	z. T. starke zentrale Wirkung auf Sättigungszentren im Hypothalamus
Einfluss auf Magenentleerung	Kurzzeitige Verzögerung (regulatorisch)	Stärkere, länger anhaltende Verzögerung
Systemische Effekte (z. B. Herz, Niere, Leber)	Begrenzt durch kurze Verweildauer	z. T. kardioprotektiv, nephroprotektiv, antientzündlich