

Glibenclamid - Renaissance eines alten Antidiabetikums

Im äußerst lesenswerten Buch „Die Geschichte der Diabetologie. Vom Opium zum Insulin“ von Viktor Jörgens (Kirchheim Verlag, ISBN 978-3-87409-738-3) fand ich ein Kapitel zur Entdeckung der Sulfonylharnstoffe (SH) als Antidiabetika.

Im Frühjahr 1942 grassierte in Südfrankreich eine Typhus-Epidemie, weil die Menschen kriegsbedingt verdorbene Lebensmittel zu sich genommen hatten. Marcel Janbon von der Universitätsklinik Montpellier prüfte den Einsatz eines SH gegen Typhus und beobachtete eigenartige Krämpfe, Störungen des Bewusstseins und sogar einen Todesfall. Er stellte fest, dass das Medikament zu Hypoglykämien führte.

Danach wurde in beiden Teilen Deutschlands der SH Carbutamid als Antidiabetikum getestet. Wegen unklarer Todesfälle wurde es ab 1956 von Tolbutamid (Rastinon®) abgelöst. Bis dahin war der Bedarf an oralen Antidiabetika gering – im Zusammenhang mit dem Krieg waren die meisten Menschen so schlank, dass es fast keinen Typ-2-Diabetes gab.

In den 1970er Jahren erlitt die Verschreibung von SH in der UGPD einen derben Rückschlag (Miller M, Knatterud G, Hawkins B, et al for the University Group Diabetes Program. Diabetes 1976; 25:1129-53 die erste kontrollierte Studie in der Diabetologie): Unter Tolbutamid kam es zu deutlich mehr Myokardinfarkten als unter Placebo!

Die nächste Meilenstein-Studie der Diabetologie, die UKPDS 33 (tinyurl.com/2bhrcvmj), zeigte gut 20 Jahre später bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem Diabetes u.a. mit Hilfe des SH Glibenclamid eine Senkung des HbA1c von 7,9 auf 7,0% – vorrangig bedingt durch weniger mikrovaskuläre Endpunkte.

Eine Substudie der UKPDS (tinyurl.com/2p8bc84d) an 1.704 übergewichtigen Proband*innen zeigte dann überraschender Weise, dass nur Metformin die Gesamtsterblichkeit senken konnte – die eingesetzten SH und Insulin dagegen nicht. Die Erkenntnisse dieser Studie führten dazu, dass Metformin seither als Medikament der ersten Wahl in der Therapie des Typ-2-Diabetes empfohlen wird.

Weil in der UKPDS unter 268 Patient*innen, die Metformin zusätzlich zu einem SH erhalten hatten, die Gesamtsterblichkeit deutlich erhöht war (RR 1,60; 95%-CI 1,02-2,52) wurde seither vor der Kombination aus Metformin und Glibenclamid gewarnt. Allerdings war die Zahl der Proband*innen so klein, dass es problematisch erscheint, generalisierbare Schlussfolgerungen daraus zu ziehen.

- In der 2. Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes von 2013 (tinyurl.com/58c9wdh9) empfahlen DEGAM und Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) die Kombination beider Substanzen als eine von drei Optionen für den Fall, dass eine

Metformin-Behandlung allein nicht ausreicht. Die Kombination ist oral zu verabreichen, hat aber eine höhere kardiovaskuläre Mortalität (in methodisch nicht sehr guten Studien), und kann Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme verursachen.

Sind Sulfonylharnstoffe wirklich kardiotoxisch?

Erst durch ein sehr empfehlenswertes Youtube-Video des kanadischen Pharmakologen James McCormack (<https://www.youtube.com/watch?v=pUOC5d0Siws>) war ich auf eine bereits vergessene Diabetes-Studie aufmerksam geworden: ADOPT (tinyurl.com/yc4syczd). In dieser Studie wurden das wegen Kardiotoxizität vom Markt verschwundene Rosiglitazon direkt mit Metformin und Glibenclamid (in den USA Gliburide) direkt miteinander verglichen worden – unter Glibenclamid kam es zu weniger kardiovaskulären Ereignissen als unter den beiden anderen Vergleichs-Substanzen.

(Wegen der Ergebnisse von UKPDS und ADOPT empfiehlt die DEGAM übrigens innerhalb der SH vorrangig Glibenclamid - möglicherweise sind die neueren Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid weniger kardiotoxisch als noch Tolbutamid.)

In CAROLINA (tinyurl.com/4stn47ku) wurden Glimepirid und der DPP4-Hemmer Linagliptin direkt miteinander verglichen: die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich zwischen beiden Substanzen nicht.

Jetzt erschien in der Zeitschrift *Diabetes Care* eine retrospektive, populationsbasierte Kohortenanalyse (tinyurl.com/42dhpuy2). Darin wurden 31.460 Personen mit Diabetes untersucht, deren HbA1c unter Metformin den Wert von 48 mmol/l entsprechend 6,54% überschritten hatte und die mit einem zweiten Antidiabetikum versorgt wurden. Verglichen wurden SH mit DPP4-Hemmer und Thiazolidindionen (Glitazonen). Die Teilnehmenden waren 61 Jahre alt (SH 1,1 Jahre älter), zu 61% männlich (SH 1% mehr Frauen), hatten ihren Diabetes seit 3,8 Jahren und ein durchschnittliches HbA1c von 73 mmol/l entspr. 8,83%. Ko-Morbidität und Ko-Medikation waren nicht signifikant verschieden (in der SH-Gruppe sogar häufiger KHK mit 14,1 vs. 11,6%), allerdings wogen die Patient*innen in der SH-Gruppe weniger (BMI 25-29 kg/m² 28,9 vs. 23,4%, BMI 35-40 kg/m² 18,0 vs. 21,1% und BMI >40 kg/m² 11,8 vs. 16,8%).

Große kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) gab es gleich häufig (HR 1,00, 95%-CI 0,91-1,09), auch die Gesamtsterblichkeit war in beiden Gruppen praktisch identisch (HR 1,03; 95%-CI 0,94-1,13).

Zwar weisen retrospektive Kohorten-Analysen immer ein hohes Bias-Risiko auf – die Patient*innen in der SH-Gruppe wogen deutlich weniger, hatten aber etwas häufiger eine KHK.

Aber die Tatsache, dass hier eine komplette Bevölkerung untersucht worden war, lässt dieses Risiko etwas in den Hintergrund treten.

Es liegen auch systematische Übersichten zum Thema vor:

Eine große Metaanalyse aus 301 Studien (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533506>) fand hinsichtlich von Sterblichkeit, schweren UAW und kardiovaskulären Erkrankungen keinen Unterschied zwischen SH und den übrigen verfügbaren Antidiabetika als Zusatz zu Metformin. Allerdings ereignete sich deutlich häufiger ein Therapieversagen (Nicht-Erreichen einer HbA1c-Senkung unter DPP4-Hemmern; OR 1,37; 95%-KI 1,07-1,76).

Eine Cochrane-Analyse (tinyurl.com/ya8h67vd) schlussfolgerte: Die Kombination von Metformin + SH unterscheidet sich hinsichtlich Sterblichkeit, schwerer UAW und makro- oder mikrovaskulärer Folgekrankheiten nicht von der Kombination mit anderen Antidiabetika (einzige Ausnahme: Hypoglykämien).

In einer retrospektiven Analyse aus den USA wurden SH mit Insulin als Zusatz zu Metformin hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien untersucht (www.cmaj.ca/content/cmaj/188/6/E104.full.pdf): 178.341 US-Veteranen, bei denen eine Metformin-Behandlung begonnen war, erhielten zusätzlich SH (39.990) oder Insulin (2.948). Unter Insulin kam es zu 121 ersten hypoglykämischen Ereignissen, unter SH zu 466 (30,9 vs. 24,6/1000 Personen-Jahre – adjustierte HR 1,30; 95%-KI 1,06-1,59). Rezidivierende Hypoglykämien gab es unter Insulin noch häufiger (adjustierte HR 1,30; 95%-KI 1,12-1,72).

- ⇒ Insulin führt häufiger zu Hypoglykämien als Sulfonylharnstoffe.
- ⇒ Die DEGAM empfiehlt daher in ihrer Anwenderversion der 2021 aktualisierten NVL Diabetes (tinyurl.com/5prjaprc), unter Behandlung mit Glibenclamid einen HbA1c-Wert von 7,0-7,5% nicht zu unterschreiten – und die Behandlung mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen.

Es bleibt festhalten:

- SH sind nicht kardiotoxisch,
 - sie führen auch nicht zu einer relevanten Gewichtszunahme,
 - relevante UAW sind Hypoglykämien – darum sollte das HbA1c unter SH nicht zu weit gesenkt werden.
- ⇒ Aus all den Gründen **empfiehlt** die **DEGAM Glibenclamid** als **anti-hyperglykämische Substanz der zweiten Wahl nach Metformin** – oder ersatzweise, wenn Metformin nicht vertragen wird. (**1.** Einschränkung: Patient*innen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen sollten als zweite Substanz Empagliflozin oder nachrangig Liraglutid erhalten. **2.** Einschränkung: bei eGFR < 30 ml/min sollten wegen des Risikos für Kumulation und damit Hypoglykämien keine Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden)

Nachtrag zum letzten Beitrag vom 24.3.2023 „SGLT-2-Hemmer für Alle?“: Herbert Bachler aus Innsbruck wies mich auf einen fehlerhaften Satz zur Studie EMPA-REG OUTCOME hin: es sollte heißen: „Die Senkung der Sterblichkeit durch Empagliflozin bei bereits lange vorbehandelten Personen mit Diabetes war weder durch eine Senkung des Blutdrucks noch durch eine Senkung der Blutglukose vermittelt. Auch die Rate an Herzinfarkten und Schlaganfällen wurde in EMPA-REG OUTCOME **nicht** signifikant gesenkt“. Danke für's aufmerksame Lesen und die Rückmeldung!

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
guenther.egidi@posteo.de