

Runter mit dem Zucker – alles klar?

Mit dem letzten Benefit („Wer operiert komplikationsärmer...“) vom 5.9.2023 wurde auch eine dem Schweizer Drug Bulletin „Pharmakritik“ entstammende Übersicht über Antidiabetika versandt, mit deren Aussagen einige DEGAM-Mitglieder – darunter auch ich selbst – nicht sehr glücklich waren.

Nun ist die „Pharmakritik“ und insbesondere ihr Gründer und Herausgeber Etzel Gysling normalerweise über alle Kritik erhaben (https://de.wikipedia.org/wiki/Etzel_Gysling). Ich hatte mit ihm bereits vorab Kontakt aufgenommen und auf seine Bitte hin meine Detailkritik bereits direkt im Portal der „Pharmakritik“ platziert.

Welche Aussagen der Übersichtsarbeit „Medikamente bei Diabetes“ haben nach Überzeugung der Mitverfasser dieses Kommentars eine kritische Überarbeitung verdient?

„Als Regel gilt, einen HbA1c-Wert von unter 7% anzustreben. Wenn sich dies nicht oder nur mit vielen unerwünschten Wirkungen erreichen lässt, können besonders bei älteren Menschen im Einzelfall Werte zwischen 7 und 8% akzeptiert werden.“

- ⇒ Es gibt keine einzige Studie, die bei Menschen mit Diabetes den Nutzen einer medikamentösen HbA1c-Senkung unter 7,0% belegen konnte. Anders sieht es bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>) oder deutlich eingeschränkter Nierenfunktion aus (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>), die mit Dapagliflozin behandelt werden: Hier ist der Schutzeffekt völlig unabhängig davon, ob ein Diabetes besteht oder nicht; es handelt sich also um keine eigentliche Diabetes-Therapie. Dem entsprechend empfiehlt die DEGAM in ihrer Anwenderversion zur Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes (<https://tinyurl.com/4te87beb>) in Übereinstimmung mit dem American College of Physicians (ACP; <https://tinyurl.com/msjk6jrz>) auch einen HbA1c-Ziel-Korridor von 7,0-8,0%
- ⇒ Hinzu kommt, dass eine große epidemiologische Studie aus Schweden (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504347>) zeigte, dass die Lebenserwartung über 75-Jähriger mit einem HbA1c <7,8% überhaupt nicht und mit <8,7% kaum beeinträchtigt war. Daraus resultiert die Empfehlung der DEGAM als auch des ACP, bei über 75-Jährigen und/oder Personen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung das HbA1c unter 9,0% zu halten.

Fazit: Anders als von den Schweizer Kolleg*innen empfohlen, sollte u. A. bei Menschen mit Diabetes das HbA1c medikamentös auf einen Wert zwischen 7,0 und 8,0% gesenkt werden und bei stark eingeschränkter Lebenserwartung nicht dauerhaft über 8,5% liegen.

„Im Zweifel ist es nie falsch, die Blutzuckersenkung mit Insulin einzuleiten; falls es sich später zeigt, dass kein Insulin notwendig ist, kann man auf andere Antidiabetika umstellen.“

- ⇒ Diese Aussage kann man so nicht stehen lassen. Das hohe Potenzial von Hypoglykämien (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14294>), insbesondere bei einer intensivierten Therapie spricht dagegen, eine Diabetes-Therapie „einfach so“ mit Insulin zu beginnen. Schwere Hypoglykämien sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476909/>).
- ⇒ Eine Insulinbehandlung ist natürlich bei Menschen mit Typ-1-Diabetes notwendig und auch bei Personen, bei denen später im Leben ein echter Insulinmangel auftritt. Bei symptomatischen Entgleisungen (zum Beispiel HbA1c > 10 %) kann aber auch beim Typ-2-Diabetes zeitweise eine Insulintherapie erforderlich sein. Wichtig ist dabei, eine möglichst einfache Therapiestrategie zu wählen (nach Empfehlung der DEGAM NPH-Insulin zur Nacht mit 0,1 Einheiten/kg gewichtsadaptiert) und nach 3 Monaten zu evaluieren. Nur ein Bruchteil der Betroffenen benötigt eine intensivierte konventionelle Insulintherapie.
- ⇒ Nur bei stark erhöhtem HbA1c (in diesem Fall bei Senkung von 9,4 auf 7,1%) konnte ein Vorteil einer unmittelbaren Insulinbehandlung hinsichtlich mikrovaskulärer Endpunkte belegt werden (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7587918/>) [nicht frei].
- ⇒ **Fazit: Eine Insulinbehandlung bleibt ultima ratio, wenn andere starke Blutzucker senkende Medikamente versagen oder nicht sicher sind und wenn ein Typ-1-Diabetes bei einer erstmaligen Stoffwechselentgleisung nicht zweifelsfrei auszuschließen ist. Es behält also seine Indikation nur bei echtem Insulinmangel. Beim üblicherweise mit Insulinresistenz einhergehenden Typ-2-Diabetes sollte es nur als drittes antidiabetisches Medikament nach Einsatz von Empagliflozin und/oder Tirzepatid erwogen werden, wenn Metformin nicht ausreicht und Sulfonylharnstoffe als Option ausscheiden (z.B. bei einer Niereninsuffizienz).**

„Als vergleichsweise gut verträgliche Medikamente kommen heute DPP4-Hemmer als Antidiabetika der zweiten oder dritten Wahl in Betracht.“

- ⇒ Vor vier Jahren hatte ich in einem ZfA-Artikel („Welchen Stellenwert hat Sitagliptin in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes?“ – DEGAM-Mitglieder können sich kostenlos ins Archiv der ZfA einloggen) ausgeführt, dass für DPP4-Hemmer kein klinischer Nutzen belegt werden konnte. Als einziger Nutzen wurde aufgeführt, dass es unter DPP4-Hemmern kaum Hypoglykämien gibt und dies nur im zweifelhaften Vergleich zu Sulfonylharnstoffen, wenn HbA1c-Ziele bewusst (und gefährlich) zu niedrig angesetzt wurden.
- ⇒ In einer Metaanalyse (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434443/>) [nicht frei]) konnte kein klinischer Vorteil von DPP4-Hemmern vor Sulfonylharn-

stoffen belegt werden – aber relativ 37% häufiger zu einem Therapie-Versagen, was die HbA1c-Senkung angeht – DPP4-Hemmer sind schwache Senker des HbA1c.

- ⇒ Wie in meinem Benefit-Beitrag vom April (<https://tinyurl.com/3rfz6sm3>) aufgeführt, sind Sulfonylharnstoffe als stärker wirksame Antidiabetika nicht kardiotoxisch.
- ⇒ **DPP4-Hemmer haben nur eine Nischen-Indikation bei eGFR < 30 ml/min, wenn Insulin abgelehnt wird oder kontraindiziert ist.**
- ⇒ **Bei kardiovaskulär nicht vorerkrankten Patient*innen ist Glibenclamid Medikament der zweiten Wahl, wenn allein mit Metformin das individuelle HbA1c-Ziel nicht erreicht werden konnte.**

„Metformin, GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Hemmer gelten aktuell als Antidiabetika der ersten Wahl.“

- ⇒ Die Zulassungs-Studien für GLP-1-Analoga und SGLT-2-Hemmer wurden nur bei Patient*innen mit jahrelang bestehendem Diabetes und Begleitmedikation mit anderen Antidiabetika durchgeführt. Evidenz für den Nutzen einer primären Diabetes-Behandlung mit einer Substanz aus den beiden genannten Gruppen gibt es nicht. In keiner der Zulassungsstudien lag das HbA1c <7,0%.
- ⇒ Hinzu kommt: in Deutschland gelten GLP-1-Analoga und SGLT-2-Hemmer nur dann als verordnungsfähig, wenn bereits eine kardiovaskuläre oder eine Nieren-Erkrankung vorliegt. Im Regress-Fall muss man sich dann schon ziemlich warm anziehen, wenn man eine Diabetes-Behandlung mit einer der beiden Substanzen primär beginnt.

Laien-Medien und Internet-Foren sind voll von Reklame für GLP-1-Analoga zur Gewichtsabnahme. Eher zwielichtige Figuren wie Elon Musk spritzen sie sich gelegentlich, wenn sie mal 2-3 kg Gewicht abnehmen möchten. Das hat – nicht nur – in Deutschland dazu geführt, dass Liraglutid (Victoza®) als einziges GLP-1-Analogon mit eindeutig gesichertem Vorteil bei Diabetes und kardiovaskulären Vorerkrankungen häufiger nicht lieferbar ist.

- ⇒ In Großbritannien wurden die Ärzt*innen bereits aufgerufen, eine Diabetes-Behandlung NICHT mit GLP-1-Analoga zu beginnen (<https://www.bmj.com/content/382/bmj.p2019>).
- ⇒ Die DEGAM erinnerte in einer Veröffentlichung (<https://tinyurl.com/yc5au5h3>) unter Bezug auf die Anwenderversion zur NVL Diabetes (s.o.) daran, dass ohne existierende kardiovaskuläre Vorerkrankungen gerade der Liefer-Engpass bei Liraglutid daran erinnert, dass Glibenclamid weiterhin das Medikament der nächsten Wahl nach Metformin ist (Tagestherapiekosten Glibenclamid 3,5 mg: 8,5 Cent, Victoza 1,8 mg: 6,61 € = das 78-Fache).

Dr. med. Günther Egidi (guenther.egidi@posteo.de)

PS: Der Text wurde mit den Kollegen Bernardo Mertes, Florian Mehrländer und Til Uebel konsentiert.