

Orale Antidiabetika

Metformin

Präparate: Glucophage®, Diabetex®, Arcamet®, Meglucon®, div. Generika

Metformin ist die Substanz mit den besten Daten für die Verhinderung von Folgekrankheiten des Diabetes, es führt im Gegensatz zu vielen anderen Substanzen nicht zur Gewichtszunahme, und nur für diese Substanz ist die Verhütung von Herzinfarkten, Schlaganfällen und eine Senkung der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen.

Metformin bei Nierenerkrankung

Bei Nierenerkrankungen steigt unter Metformin aber das Risiko für lebensgefährliche Nebenwirkungen, konkret geht es um eine Übersäuerung des Blutes durch Milchsäure, die „Laktatazidose“. Seit langem herrscht große Verunsicherung ab welcher Stufe der eingeschränkten Nierenfunktion Metformin wegen des Laktazidoserisikos nicht mehr angewendet werden darf. Die Nierenfunktion wird orientierend an Hand der Blutwertes Kreatinin gemessen. Die meisten Labors geben einen oberen Grenzwert von 1,25mg% für Frauen und 1,40mg% für Männer an. Die alleinige Kreatinin-Messung ist nicht genau genug, um die Nierenfunktion für diese Frage abschätzen zu können, mit zunehmendem Alter haben auch Patienten deren Kreatininwert im Blut noch oberen Normalbereich liegt eine verminderte Nierenfunktion. Aus Alter, Geschlecht und Kreatininspiegel errechnet man die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die GFR gibt an wie viel Blut die Nieren pro Minute filtrieren können.

Metformin für 50+ praktisch nicht zugelassen?

Bisher war Metformin laut Zulassung durch die Arzneimittelbehörden bei einer GFR von weniger als 60ml/min nicht zugelassen. Bei einer Frau mit einem ganz normalen Kreatininspiegel von 1,00mg% ist mit 46 Jahren die GFR bereits kleiner als 60ml/min, dasselbe ist bei einem 46-jährigen Mann mit einem normalen Kreatinin von 1,30mg% der Fall. Somit könnte Metformin bei nahezu keinem Diabetiker 50+ mehr eingesetzt werden, zur Erinnerung: nur für diese Substanz ist die Verhütung von Herzinfarkten, Schlaganfällen und eine Senkung der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen! Aus diesem guten Grund wird Metformin seit vielen Jahren auch bei weniger als 60ml GFR eingesetzt. Zuletzt hat die EMA den Grenzwert herabgesetzt und die Anwendung bis zur GFR von 45ml/min für zugelassen erklärt. International finden sich auch Empfehlungen für die Anwendung bis zu einer GFR von 30ml/min: American Diabetes Association, Australian Diabetes Association, American Society of Nephrology und National Kidney Foundation schlagen zwischen 45 und 30ml GRF die halbe Metformin-Dosis (max. 2x 500 mg) unter regelmäßiger Kontrolle der Nierenfunktion vor, die Nationale Versorgungsleitlinie (BRD) verlangt zudem die Aufklärung des Patienten.¹ Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion empfiehlt es sich Metformin langsam aufzudosieren; 2 – 3 Einzeldosen pro Tag sind besser verträglich als Einmalgabe

Metformin bei Herzschwäche (Herzinsuffizienz)

¹ http://www.arznei-telegramm.de/html/2015_05/1505042_01.html

Bislang lehrte die Medizin allen Ärzten: "Kein Metformin bei herzinsuffizienten Diabetikern". Seit 10 Jahren wissen wir: bei Patienten die an Diabetes und Herzinsuffizienz leiden verbessert sich unter Metformin sogar die Prognose: Eine Studie aus Kanada² zeigte, dass Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (z.B. Euglucon®) nicht nur kein höheres Krankheits- und Sterberisiko aufwies - im Gegenteil: das Risiko war deutlich geringer.

Metformin muss abgesetzt werden:

- Abfall der Nierenfunktion unter 30ml/min
- Bei Auftreten einer fortgeschrittenen Herzschwäche mit hohem Bedarf an entwässernden Medikamenten (z.B. Lasix®, Torasemid®). In diesem Fall sind alle Blutzuckertabletten kontraindiziert (verboten) einzige Alternative: Insulin
- in Situationen, bei denen gehäuft Blutübersäuerungen (Azidosen) auftreten, z. B. bei schweren Infekten, Durchfall + Erbrechen, vor Operationen und vor Gabe von Kontrastmitteln für Computertomographien

Sulfonylharnstoffe

Empfohlene Substanzen:

Glibenclamid (Euglucon®, Glucobene® div. Generika)

Gliclazid (Diamicrom®, Gliclada®, div. Generika)

Keine ausreichenden Daten: Glimepirid (Amaryl®, div. Generika)

Sulfonylharnstoffe (SH) bergen Risiken: Sie verursachen Unterzucker, steigern den Appetit und führen zur Gewichtszunahme (mit negativen Auswirkungen auf den Blutdruck). Als alleinige Behandlung Übergewichtiger sind sie daher Metformin unterlegen, in Kombination mit Metformin gibt es Hinweise auf gesteigerte Sterblichkeit. Sulfonylharnstoffe wirken in Labor-Experimenten nicht nur an den Zellen der Bauchspeicheldrüse, dort regen sie die Insulinausschüttung an und senken so den Blutzucker. Offenbar koppeln sie auch an Gefäßrezeptoren sowie an Zellen des Herzmuskels an und könnten dadurch Herzinfarkte begünstigen. Es wird vermutet, dass die einzelnen Sulfonylharnstoffe diese Schädigung in unterschiedlichem Ausmaß verursachen, dies ist aber noch unzureichend geklärt³.

Die DEGAM-Leitlinie spricht sich für Glibenclamid (Euglucon®) oder Gliclazid (Diamicron®) aus: „In der UKPDS (Anmerkung: das ist eine der wichtigsten Studien zu Diabetestherapie) konnte zwar kein Nutzen einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH) mit Glibenclamid hinsichtlich Herzinfarkt, Schlaganfall sowie vorzeitigem Tod nachgewiesen werden, aber diabetische Augenerkrankungen die Laser-Behandlungen der Netzhaut erforderten wurden verringert ... Für Gliclazide zeigte sich eine verminderte Häufigkeit von Nierenversagen in der ADVANCE-Studie. Für alle anderen SH liegen keine Wirksamkeitsbelege zur Reduktion von Erkrankungen vor. Lang wirkende Präparate wie das Glimepirid könnten für die Therapie-Treue vorteilhaft sein, allerdings liegt für sie kein Beweis für

² Eurich et al, Metformin CHF patients improved outcome-DiabCare2005

³ http://www.arznei-telegramm.de/html/2012_02/1202021_01.html

Krankheitsverhütung vor, so dass ihr Einsatz nicht empfohlen werden kann.

Alpha-Glukosidasehemmer

Substanz: Acarbose (Glucobay[®])

Die Wirksamkeit bezüglich Senkung von Blutzucker und HbA1c ist geringer, als bei anderen oralen Antidiabetika; sie verzögern die Aufspaltung von Stärke. Es besteht kein Risiko für Unterzucker oder Gewichtszunahme; Kombination mit Metformin, SH, anderen oralen Antidiabetika und Insulin ist möglich. Es ist kein Nutzenbeleg hinsichtlich der Reduktion patientenrelevanter Endpunkte gegeben.

Nachteil: Sehr häufig Blähungen, Durchfall und Bauchschmerzen

Glinide⁴

Substanzen Repaglinid (Novonorm[®], diverse Generika)

Glinide bieten keine Vorteile gegenüber Sulfonylharnstoffen (SH); Wirkung und Nebenwirkung ist den SH ähnlich, wie bei SH ist von einem herzscheidendem Potential des Mittels auszugehen. Sie verteuern aber die Behandlung im Vergleich zu SH. Die Senkung des Langzeitzuckers HbA1c ist belegt. Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion von Erkrankungen und Sterblichkeit liegen nicht vor. Trotz jahrelangen Einsatzes ist der langfristige Einfluss auf Krankheitshäufigkeit und Sterblichkeit nicht untersucht. Ein klinischer Nutzen bei Typ-2-Diabetes ist somit nicht belegt. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine systematische Übersicht des IQWiG nach Auswertung von zehn Studien.

Gliptine

Substanzen:

Saxagliptin (Onglyza[®], Komboglyze[®])

Sitagliptin⁵ (Januvia[®], Janumet[®], Xelevia[®], Velmetia[®])

Alogliptin (Vipdomet[®], Incredysc[®], Vipidia[®])

Linagliptin (Trajenta[®], Jentadueto[®])

Vildagliptin (Galvus[®], Eucras[®])

Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion von Krankheit und Sterblichkeit und zur langfristigen Nutzen-Risiko- Bilanz liegen nicht vor. Die HbA1c-Senkung ist gering und geht bei längerer Diabetes-Dauer verloren. Infektionen und Magen-Darmbeschwerden sind häufig. So steigt unter Sitagliptin die Gesamtrate infektiöser Erkrankungen (Atemwegsinfekte, Sinusitis, Harnwegsinfekte u.a.) um ein Drittel.⁶ Saxagliptin steigert möglicherweise das Knochenbruchrisiko⁷. Der europäischen Arzneimittelbehörde EMA liegen 131 Verdachtsberichte über schwerwiegende Gelenkschmerzen

⁴a-t 2009; 40: 60

⁵ a-t 2007; 38: 56-7

⁶ Bewertung: DPP-4-Hemmer © a-t, 20. 07. 2015

⁷ a-t 2009; 40: 105-6

in Verbindung mit Sitagliptin sowie 12 zu Saxagliptin⁸ vor. Unter Vildagliptin werden Leberschäden berichtet⁹ **Gliptin-Behandlung führt zu einer Häufung von Bauchspeicheldrüsenentzündungen**, nunmehr besteht überdies der Verdacht auf Auslösung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die Autoren einer Autopsiestudie¹⁰ publizieren 2013 besorgniserregende Befunde. Die Bauchspeicheldrüsen von Organspendern mit Typ-2-Diabetes, die vor ihrem Tod mindestens ein Jahr lang mit Sitagliptin (n = 7) behandelt wurden zeigen ein auffälliges Größen-Wachstum. Die Masse der für die Insulinproduktion zuständigen Betazellen in der Bauchspeicheldrüse war gegenüber den Kontrollen sechs mal so groß, mikroskopisch fanden die Forscher eine Zunahme „intraepithelialer Neoplasien“, das sind Zellveränderungen die als Krebsvorstufen für den gefürchteten nahezu immer unheilbaren Bauchspeicheldrüsenkrebs gelten.¹¹

Gliflozine (SGLT-2-Hemmer)

Substanzen: Dapagliflozin (Forxiga[®], Xigduo[®]), Empagliflozin (Jardiance[®], Synjardin[®]), Canagliflozin (Invokana[®])

Das Mittel bewirkt eine leichte Zuckerausscheidung im Harn. Der Blutzucker wird dadurch gesenkt und eine Gewichtsabnahme erleichtert. Das Nebenwirkungsspektrum ist bis auf beobachtete Harnwegsinfekte in den Zulassungsstudien noch nicht absehbar. Durch den Wirkmechanismus der Zuckerausscheidung kommt es auch zu vermehrter Harnausscheidung, insbesondere bei älteren Menschen führt das gehäuft zu Flüssigkeitsmangel (Exsikkose).

Dapagliflozin ist im Sommer 2012 von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen worden. Zuvor hatte 2011 die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) die Zulassung wegen Hinweisen auf vermehrtes Auftreten von Brust- und Blasenkrebs verweigert und diese Einschätzung 2012 bestätigt. Außerdem meldet die FDA mehrere Verdachtsberichte über Krankenhausaufnahmen wegen diabetischer Ketoazidose (Blutübersäuerung), Die europäische Arzneimittelbehörde EMA überblickt insgesamt 123 Verdachtsberichte. In den Berichten über diabetische Ketoazidose sind die Blutzuckerspiegel - anders als üblich - nur leicht erhöht, teilweise unter 200 mg/dl. Sonst tritt diese Störung meist bei Typ-1-Diabetes mit stark erhöhten Blutzuckerspiegeln auf. Angesichts fehlender Nutzenbelege im Hinblick auf Folgeerkrankungen des Diabetes sieht das arznei-telegramm derzeit keine Indikation für Gliflozine.¹²

⁸blitz-a-t 31. August 2015

⁹a-t 2008; 39: 66-7

¹⁰ BUTLER, A.E. et al.: Diabetes, online publ. am 22. März 2013, doi: 10.2337/db12-1686

¹¹ http://www.arznei-telegramm.de/html/2013_04/1304040_01.html

¹²a-t 2015; 46: 60