

Was kann man mit Diabetesmedikamenten erreichen?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Markolf Hanefeld, Studienzentrum Professor Hanefeld,
Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer der Technischen Universität Dresden;
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik III, Technische Universität Dresden

Die Zuckerkrankheit *Diabetes mellitus* zählt neben Bluthochdruck, einem zu hohen Cholesterinspiegel und Rauchen zu den bedeutendsten Risikofaktoren für Herz- und Gefäßerkrankungen. Das Risiko, einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall, eine Herzschwäche oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden, ist bei einem Menschen, der von Typ-2-Diabetes betroffen ist, 2–4mal so hoch wie bei einem Nichtdiabetiker. Im höheren Lebensalter gilt das auch für Patienten mit Typ-1-Diabetes.

Das hohe, mit Typ-2-Diabetes einhergehende Risiko beruht vor allem darauf, dass die Risikofaktoren bei über 75 Prozent der Betroffenen in der unheilvollen Kombination mit einem *starken bauchbetonten Übergewicht* auftreten. Diese Hochrisikogruppe wird mit dem medizinischen Begriff *Metabolisches Syndrom* charakterisiert. Um das besondere Risiko stärker in das Bewusstsein zu rücken, wurde auch der Begriff *Kardiodiabetes* geprägt. Da auch bei Diabetikern die Lebenserwartung steigt, wird Herzschwäche (*Herzinsuffizienz*) häufiger. Um schweren Herz-Kreislauf-Ereignissen vorzubeugen, ist es wichtig, erhöhte Blutzucker- und HbA1c-Werte¹ zu korrigieren und dabei starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels zu vermeiden.

Wie tief soll der Blutzucker gesenkt werden?

Studien mit den klassischen Medikamenten zur Behandlung der Zuckerkrankheit (*Glibenclamid*, *Metformin*, *Insulin* und *Acarbose*) konn-

ten nachweisen, dass Herz-Kreislauf-Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern deutlich verringert werden können, wenn man den HbA1c-Wert auf 7 bis 7,5 Prozent reduziert. Sich anschließende große Studien, die das ehrgeizige Ziel verfolgten, den HbA1c-Wert auf 6 bis 6,5 Prozent zu senken, erbrachten hingegen keine weiteren Verbesserungen. Ein Hauptgrund für das negative Ergebnis war die hohe Zahl unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere schwerer Unterzuckerungen (*Hypoglykämien*). Seither wird das sorgfältige Abwägen von Nutzen und Risiko als Goldstandard einer Diabetestherapie angewandt.

Wie sieht die leitliniengerechte Therapie mit Medikamenten bei Diabetikern mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen heute aus?

Dafür stehen Diabetesmedikamente als Tabletten (*orale Antidiabetika*) zur Verfügung, aber auch neue Medikamente, die unter die Haut gespritzt werden, und ein breites Spektrum von Insulinen.

Diabetestabletten

Häufig wird die medikamentöse Therapie von Diabetes mit *Metformin* begonnen. Für *Metformin*, das nur wenig Nebenwirkungen hat, ließ sich nachweisen, dass damit das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall sowie die Sterblichkeit deutlich gesenkt werden kann. Die Wirkung des Metformins fällt umso besser aus, je früher mit der Therapie angefangen wird. Alle Leitlinien stellen Metformin deshalb an die Spitze der therapeutischen Wahl von Diabetesmedikamenten.

¹ Der HbA1c-Wert wird als Blutzuckergedächtnis bezeichnet. Er zeigt, wie gut der Blutzucker in den letzten Wochen eingestellt war.

Harald L. hat wieder Freude am Leben. Es war ein langer Weg, bis er seine Krankheiten im Griff hatte. Jetzt ist sein Diabetes gut eingestellt, seine koronare Herzkrankheit stabil. Möglich wurde das nur, weil er in einer Diabetesschulung lernte, seinen Lebensstil zu ändern, mit den Medikamenten und mit Unterzuckerung umzugehen. Eine Diabetestherapie kann nur erfolgreich sein, wenn der Patient verantwortlich mitwirkt.



Kombinationstherapie

Als *Kombinationstherapie* wird eine Behandlung mit mehreren Wirkstoffen bezeichnet, die den Blutzucker günstig beeinflussen. Dabei können verschiedene Medikamente in Tablettenform miteinander kombiniert werden oder

es wird eine Kombination aus Tabletten, Insulin und sogenannten GLP1-Analoga verwendet. Bei den Diabetestabletten ist für die Behandlung mit *Pioglitazon* die Senkung des Herz-Kreislauf-Risikos für Patienten nach Schlaganfall nachgewiesen. Bei diesen Patienten kann nach der Prüfung der Pumpleistung des

Herzens Pioglitazon eingesetzt werden, wenn eine Herzschwäche ausgeschlossen ist. Pioglitazon hat zusätzlich günstige Effekte auf die Eiweißausscheidung im Urin. Nebenwirkungen wie Wassereinlagerungen in den Beinen und Gewichtszunahme sind aber nicht selten Anlass, Pioglitazon wieder abzusetzen. Zur Verschreibungspraxis s. S. 15.

Sulfonylharnstoffe sind bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen laut einiger (wenn auch nicht aller) Studien mit erhöhten Herz-Kreislauf-Komplikationen verbunden. Besonders hervorzuheben sind Unterzuckerungen, auch das Risiko für Demenz und Herzrhythmusstörungen ist erhöht. Häufig kommt es zu einer Zunahme des Gewichts.

DPP-4-Hemmer (Sitagliptin, Alogliptin, Linagliptin)

Diese sogenannten *inkretinbasierten Medikamente* verzögern den Abbau körpereigener Darmhormone. Abhängig vom Blutzuckerspiegel stimulieren die Darmhormone die Freisetzung des körpereigenen Hormons Insulin durch die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Diese Medikamente sind eine einfache und sichere Alternative zu den Sulfonylharnstoffen. Darüber hinaus sind sie gewichtsneutral und erhöhen kaum das Risiko einer Unterzuckerung. Die Sicherheit dieser Medikamente für Herz und Gefäße ist durch mehrere große Studien gut belegt. Allerdings konnte für diese Medikamentengruppe bislang keine Abnahme von Herzinfarkt und Schlaganfall nachgewiesen werden. In zwei Studien wurde eine Zunahme der Herzschwäche beobachtet.

Acarbose und Miglitol (Alphaglukosidase-Hemmer)

Diese Medikamente hemmen die Aufspaltung von komplexen Kohlenhydraten und Zwei-



fachzuckern im Dünndarm. Dadurch wird der Blutzuckeranstieg nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten gedrosselt, und es kommt zur verstärkten Freisetzung von Darmhormonen. Auch die Darmflora wird günstig beeinflusst. In einer Studie mit Patienten im Diabetes-Vorstadium zeigte sich, dass die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Ereignissen mit diesen Medikamenten deutlich gesenkt werden konnte. Für Typ-2-Diabetiker liegen positive Daten aus einer Metaanalyse (Studienübersicht) von sieben wissenschaftlichen Studien vor. Blähungen als häufige Nebenwirkung haben dazu geführt, dass Alphaglukosidase-Hemmer in Europa und Nordamerika nur noch selten verordnet werden.

Nieren-Natrium-Glukosetransport-Hemmer (SGLT2-Hemmer, Dapagliflozin, Empagliflozin)

Diese neue Substanzgruppe wurde vor fünf Jahren erstmals zur Behandlung des Diabetes eingeführt. Die Wirkstoffe hemmen bestimmte Transportproteine, die für die Rückgewinnung von Zucker (Glukose) in der Niere zuständig sind: Täglich werden etwa 160g Glukose von den Nierenkörperchen (Glomeruli) mit dem Urharn ausgeschieden. Der Zucker wird anschließend von den Nierenkanälchen zu nahezu 100 Prozent wieder absorbiert. Für die Rückgewinnung des Zuckers verantwortlich sind spezielle Transportproteine, wobei



Schulung von Patienten in einer Diabetesambulanz

das Transportprotein *SGLT2* für 95 Prozent und das Transportprotein *SGLT1* für 5 Prozent der Wiederaufnahme von Zucker zuständig ist. Verhindert man die Bildung von *SGLT2* mit *SGLT2*-Hemmstoffen, werden über den Harn pro Tag 50–60 g Zucker ausgeschieden. Das entspricht einem täglichen Kalorienverlust von 200 bis 240 Kilokalorien. Es gibt seltene Genmutationen, die dazu führen, dass das Transportprotein *SGLT2* fehlt. Die davon betroffenen Menschen sind dennoch gesund, und von den Stammbäumen der Familien weiß man, dass die Betroffenen eine normale Lebenserwartung haben.

SGLT2-Hemmer wirken unabhängig von der Kapazität der Bauchspeicheldrüse zur Insulinproduktion. Eine große Sicherheitsstudie konnte für den *SGLT2*-Inhibitor *Empagliflozin* eine deutliche Senkung von Herz-Kreislauf-Ereignissen von rund 14 Prozent nachweisen. Am eindrucksvollsten war, dass sich bereits wenige Wochen nach Beginn der Therapie mit *Empagliflozin* die Häufigkeit von Herzschwäche um 35 Prozent verminderte; die Gesamtsterblichkeit sank um 32 Prozent. Im ersten Behandlungsjahr nehmen die Patienten im Mittel 2–3 kg ab. Trotz des Absenkens der HbA1c-Werte um 0,36 Prozent (mit 25 mg

Empagliflozin) wurde nicht beobachtet, dass Unterzuckerungen zunahmen. Ein weiterer positiver Effekt ist die Senkung des Blutdrucks um bis zu 6 mmHg infolge der vermehrten Ausscheidung von Natrium.

Die wichtigste Nebenwirkung der *SGLT2*-Hemmer sind Genitalinfektionen durch Pilzbefall. Vorwiegend Frauen sind davon betroffen. Dem kann durch hygienische Maßnahmen weitgehend vorgebeugt werden. Wichtig ist es auch, reichlich zu trinken, um Austrocknungen zu vermeiden. Auch wenn derzeit noch viele Fragen offen sind: *Empagliflozin* scheint sich günstig auf das Risiko von Herzinfarkt, Herzschwäche und Herztod

bei einer Hochrisikogruppe von Typ-2-Diabetikern auszuwirken.

Synthetische Darmhormon-GLP1-Analoga

Von der Entdeckung der therapeutischen Wirkung des kurzlebigen Darmhormons *GLP1* (*Glucagon-like Peptide 1*) im Jahr 1979 war es nur ein weiterer Schritt, das *GLP1*-Molekül zu verändern und synthetische Darmhormone (Analoga) zu entwickeln, die durch Enzyme nicht innerhalb von Minuten abgebaut werden. Heute gibt es eine Reihe von *GLP1*-Analoga, die einmal pro Tag (*Lixisenatid*, *Liraglutid*) oder einmal pro Woche unter die Haut gespritzt werden (*Exenatid*, *Dulaglutid*, *Albiglutid*). Mit ihnen gelingt es, den HbA1c-Wert um 0,5 bis 1 Prozent zu senken. *GLP1*-Analoga setzen Insulin aus der Bauchspeicheldrüse nur frei, wenn der Blutzucker erhöht ist oder ansteigt. Deshalb ist das Risiko einer Unterzuckerung niedrig. Da sie auch die Entleerung des Magens verzögern und die Appetitregulation im Gehirn günstig beeinflussen, verlieren die Patienten im Laufe eines Jahres 2–5 kg an Gewicht. Davon leitet sich die Hoffnung ab, mit *GLP1*-Analoga auch das Herz-Kreislauf-Risiko zu senken.

Hierzu liegen derzeit Daten aus zwei Studien vor. Auf dem Kongress der *Amerikanischen Diabetesgesellschaft* (ADA) wurden im Juni

2016 die Ergebnisse einer Studie mit dem GLP1-Analogen *Liraglutid* präsentiert. In dieser Studie, an der Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, wurde das primäre Ziel erreicht, mit Liraglutid die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Ereignissen zu senken (zusammen mit einer deutlichen Senkung des Gewichts und einem niedrigen Risiko für Unterzuckerungen). Studienergebnisse für die Langzeit-GLP1-Analoga, die nur einmal pro Woche injiziert werden müssen, werden im Zeitraum von 2017 bis 2019 erwartet. GLP1-Analoga haben ein gutes Sicherheitsprofil, mögliche Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen.



Insulin

Insulin ist lebensrettend und alternativlos für Patienten mit Typ-1-Diabetes. Die Langzeitergebnisse (30 Jahre) einer bahnbrechenden Studie mit intensivierter Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes belegen eindrucksvoll, dass mit der Gabe von Insulin auch eine sehr deutliche Senkung von Herz-Kreislauf-Ereignissen verbunden ist. Dies war bis zu 90 Prozent auf die bessere HbA1c-Einstellung zurückzuführen. Insulin hat vielfältige Effekte auf die Aufnahme von Glukose in die Muskulatur, auf die Eiweißsynthese, die Neubildung von Glukose in der Leber, die Abwehrleistung gegen Infekte bis hin zur komplexen Steuerung der Aktivität von Genen. Inzwischen gibt es 95 Jahre positive Erfahrungen mit der Gabe von Insulin bei Typ-1-Diabetes, die einen klaren Herz-Kreislauf-Nutzen beweisen – bei einem geringen Risiko für ernste Nebenwirkungen, inklusive schwerer Unterzuckerungen.

Infolge des zunehmenden Verlusts der körpereigenen Insulinproduktion benötigen auch viele Typ-2-Diabetiker von außen zugeführ-

tes Insulin als Arzneimittel. Das Verhältnis des Nutzens und der Risiken der Insulingabe ist bei Typ-2-Diabetes komplizierter zu bewerten als bei Typ-1-Diabetes. Eine Studie, an der weltweit über 12000 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilgenommen haben, verglich über einen Zeitraum von rund sechs Jahren und einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren eine *frühe* Insulintherapie mit einem Basalinsulin (*Insulin glargin*) mit der Standardtherapie. Das Ergebnis hinsichtlich der Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Ereignissen war neutral. Es traten bei der frühen Insulintherapie aber weniger diabetesbezogene Krankheiten an Augen und Nieren auf. Insgesamt war die Gewichtszunahme gering (2,1 kg nach sechs Jahren), und die Häufigkeit von Unterzuckerungen war niedrig im Vergleich zu Studien, bei denen die Patienten Insulin erst nach langer Krankheitsdauer erhielten. Eine wichtige Aussage dieser Studie war auch, dass Insulin nicht das Risiko erhöht, an Krebs zu erkranken. Damit konnte ein zuvor geäußerter Verdacht eindeutig widerlegt werden.



Selbstkontrolle des Blutzuckers ist bei Diabetes unerlässlich.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Insulin ein scharfes Schwert ist, das bei Typ-1-Diabetes lebensrettend ist und den Betroffenen bei kunstgerechter Behandlung eine nahezu normale Lebenserwartung bei niedrigem Herz-Kreislauf-Risiko ermöglicht. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes muss der Einsatz von Insulin und seiner verschiedenen Anwendungsformen sorgfältig unter Abwägung des Nutzens und der Risiken sowie in enger Abstimmung mit den Erwartungen des Patienten bei Berücksichtigung seiner realen Lebenssituation erfolgen. Grundsätzlich gilt: Wenn Metformin oder eine Medikamentenkombination nicht länger eine Kontrolle des HbA1c-Werts im Zielbereich erlaubt, ist eine frühe Insulinbehandlung effektiver und sicherer und benötigt in der Regel nur Insulindosen, die unter 0,4 E/kg Körpergewicht liegen.

Empfehlungen

- Diabetes ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- Besonders gefährdet, an Diabetes zu erkranken, sind Patienten mit bauchbetontem Übergewicht, Bluthochdruck, erhöhten Blutfettwerten, Fettleber und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- Viele Patienten werden *zu spät* auf Diabetes untersucht.
- Eine *frühe* Behandlung des Diabetes ist effektiver und sicherer. Sie kann mit weniger Medikamenten erfolgen und geht mit einem geringeren Risiko für Unterzuckerungen und Gewichtszunahme einher. Das Mittel der ersten Wahl ist Metformin.
- Typ-2-Diabetes ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung. Bei später Diagnose wird es über die Jahre hinweg zumeist notwendig, die Metformintherapie zu erweitern. Dazu gibt es allgemein anerkannte Leitlinien für den Einsatz von Diabetestabletten, GLP1-Analoga und Insulin.
- Die Entscheidung für ein zweites Diabetesmedikament muss individuell getroffen werden. Wichtige Grundlagen für ein *Für* oder *Wider* bei der Wahl des zweiten Medikaments sind bereits bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzschwäche, schweres Übergewicht und Nierenerkrankungen.
- Das individuelle Risiko, Unterzuckerungen zu erleiden sowie die Effekte auf das Gewicht müssen unbedingt in die Betrachtung einbezogen werden.
- Die reale Lebenssituation, verringerte geistige Fähigkeiten und nicht zuletzt die Erwartungen des Patienten an seine Lebensqualität und den Therapieaufwand sollten beachtet werden. Dazu bedarf es einer offenen Beratung.
- Die Ziele bei der Kontrolle des HbA1c-Werts und des Blutzuckerspiegels sind individuell an dem zu erwartenden Nutzen festzumachen.

Die Diabetestherapie ist und bleibt eine Heilkunst, die Partner erfordert: Nur der gut informierte Patient kann die therapeutischen Möglichkeiten nutzen und mögliche Nebenwirkungen rechtzeitig erkennen.