

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

CME-Fortbildung zum Thema: Blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Dr. med. Rainer Burkhardt
Oldenburg (Oldb)

Einleitung

Wird den gesetzlich krankenversicherten Typ-2-Diabetikern in Deutschland eine zeitgemäße Therapie vorenthalten? Dieser Eindruck könnte entstehen, wenn man die Anzahl der diabetesspezifischen Innovationen betrachtet, deren Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Krankenkassen in den letzten Jahren aufgrund der Bewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) eingeschränkt oder ausgeschlossen wurde:

- Einschränkungen für schnell und lang wirkende Insulinanaloge (die de facto aufgrund von Rabattverträgen flächendeckend verordnungsfähig geblieben sind),
- Einschränkungen für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei nicht mit Insulin behandelten Typ-2-Diabetikern,
- Ausschluss für Glitazone und
- Ausschluss für Glinide mit einer eng umschriebenen Ausnahmeindikation.

Andere Neuerungen wurden aufgrund des laut GBA-Beschluss fehlenden Zusatznutzens im Verlauf der mit dem Spitzenverband der Krankenkassen geführten Preisverhandlungen durch die Hersteller vom deutschen Markt genommen:

- Canagliflozin,
- Insulin Degludec,
- Linagliptin,
- Lixisenatid und
- Vildagliptin

In dieser aktualisierten Fassung eines cme-Artikels aus dem Niedersächsischen Ärzteblatt Juli 2011¹ soll die Evidenzgrundlage der medikamentösen blutzuckersenkenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt werden. Die der medikamentösen Therapie voranzustellenden bzw. parallel daneben anzustrebenden Veränderungen des Lebensstils sind nicht Gegenstand dieser Übersicht. In diesem Rahmen ist es auch nicht möglich, den Stellenwert der bariatrischen Chirurgie zu erörtern. Ebenfalls werden die Kontrolluntersuchungen zur Früherkennung von behandelbaren Komplikationen (Augen, Niere, Füße) nicht weiter erörtert. Ihre Wichtigkeit wird nicht in Frage gestellt.

Dem Leser soll auf dem Hintergrund der 2013 in die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)² aufgenommenen kontroversen Empfehlungen zum Einsatz der blutzuckersenkenden Medikamente unter Berücksichtigung der seit der Leitlinienerstellung publizierten Studien ein eigenes Urteil ermöglicht werden. Die Kenntnis der Evidenz trägt zur Verbesserung der Patientenberatung als Grundlage für die mit den Patienten gemeinsam zu treffenden Therapieentscheidungen bei.

Diabetes mellitus Typ 2 – Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie

Diabetes mellitus Typ 2 ist weltweit eine zunehmend häufige Erkrankung. Das beruht auf der steigenden Lebenserwartung und der Verbreitung von Bewegungsarmut, Übergewicht und Adipositas. Nach der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) hat die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus in der Altersgruppe 18–79 von 5,2% 1998 auf 7,2% im Zeitraum von 2008 bis 2011 zugenommen. Nach Herausnahme des durch die demographische Entwicklung bedingten Anteils durch Standardisierung auf die Altersstruktur von 2010 beträgt die Zunahme 1,4 Prozentpunkte.³

Nicht jeder Übergewichtige oder Adipöse wird zum Diabetiker. Mit dem steigenden Körpergewicht ist häufig eine verminderte Insulinwirkung („Insulinresistenz“) assoziiert. Die Insulinsekretion der Beta-zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas kann nicht immer so gesteigert werden, dass der Blutzucker im Normbereich bleibt. Erst eine unzureichende Steigerung der Insulinsekretion oder eine

unzureichende Aufrechterhaltung der gesteigerten Insulinsekretion führt zur Manifestation des Typ-2-Diabetes.⁴

Die Definition und die Diagnose des Diabetes mellitus beruhen auf überschrittenen Grenzwerten des Blutzuckers bzw. der Plasmaglukose: nüchtern ≥ 126 mg/dl oder 7 mmol/L, Zweistundenwert im Glukosetoleranztest oder Gelegenheitswert ≥ 200 mg/dl oder 11,1 mmol/L.⁵ Klinisch manifestiert sich der Diabetes mit Symptomen einer Hyperglykämie. Bei symptomlosen Personen erfordert die Diagnose eine Bestätigung der auffälligen Werte bei einer Kontrolluntersuchung. Ein HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) ist als diagnostisches Kriterium anerkannt. Bei der Interpretation des HbA1c-Wertes müssen das Alter, der ethnische Hintergrund, sowie das mögliche Vorliegen einer Anämie oder einer Hämoglobinopathie berücksichtigt werden.⁶ Für die Diagnosestellung dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden eingesetzt werden.

Symptome und Komplikationen

Zu den hyperglykämischen Symptomen zählen die Polyurie mit verstärktem Durst, eine reduzierte Leistungsfähigkeit, eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte (Haut, Schleimhäute, Harnwege) und Sehstörungen durch Veränderungen der Refraktion.^{5,7} Im Extremfall der Entgleisung kommt es zur Exsikkose und zum hyperosmolaren Koma. Bei länger andauernder Hyperglykämie kommt es auch zu einem Gewichtsverlust. Es besteht kein Zweifel am Nutzen einer Senkung des Blutzuckers zur Vermeidung hyperglykämischer Symptome. Solange der Blutzucker nicht wesentlich über die Nierenschwelle (160–180 mg/dl) ansteigt, treten wenig hyperglykämische Symptome auf und es besteht kein Risiko eines hyperosmolaren Komats.

Im Langzeitverlauf des Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zu Folgeerkrankungen und Komplikatio-

nen. Sie werden in makrovaskuläre und mikrovaskuläre unterteilt. Zu den mikrovaskulären Komplikationen zählen die Neuropathie, die Retinopathie und die Nephropathie. Makrovaskuläre Komplikationen sind die KHK, pAVK und zerebrale Durchblutungsstörungen. Diese können bei Typ-2-Diabetikern aufgrund der Assoziation mit anderen Risikofaktoren und des Alters bei Diagnosestellung bereits vorliegen. Dazu könnten weitere unvollständig aufgeklärte Pathomechanismen beitragen, die bereits in der Latenzphase, die der Manifestation des Diabetes vorangeht, auf das Blutgefäßsystem einwirken. Die fernere Lebenserwartung von Typ-2-Diabetikern ist durch kardiovaskuläre Todesfälle reduziert. Das gilt besonders für jüngere und schlechter eingestellte Diabetiker sowie bei Vorliegen eines Nierenschadens.⁸

Behandlungsziele

Die epidemiologische Assoziation der Höhe mittlerer Blutzucker- und HbA1c-Werte zum Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ist gut belegt. Die Assoziation des HbA1c zum Gesamtüberleben ist U-förmig mit einem Optimum bei 7,5%.^{9,10} Der potentielle Beitrag einer intensivierten blutzuckersenkenden Therapie zur Vermeidung der Folgekomplikationen wird kontrovers diskutiert. Die Annahme, dass Komplikationen durch eine Absenkung des Blutzuckers in den normnahen Bereich vermieden werden können, ist einerseits plausibel.

Andererseits ist eine Annäherung des erhöhten Blutzuckers an den Normbereich mit zunehmender Erkrankungsdauer im Allgemeinen nur pharmakologisch zu erreichen und wird dann mit möglichen Nebenwirkungen erkaufte. Im Vordergrund steht das Hypoglykämie-Risiko. Hypoglykämien aller Schweregrade stellen eine erhebliche Beeinträchtigung im Alltag dar. Als mögliche Auslöser von kardiovaskulären Ereignissen stehen sie den potentiellen Vorteilen der besseren Stoffwechsellage gegenüber. Darüber hinaus ist die Auffassung, dass eine bessere Stoffwechsellage im Langzeitverlauf Komplikationen (oder zumindest einen Teil der Komplikationen) vermeidet, nicht unumstritten. Diese Auffassung wurde nur für einen Teil der aktuell zur BZ-Senkung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen in Langzeitstudien geprüft. Viele Studien beschränken sich auf die Erhebung von Surrogatparametern wie HbA1c oder von intermediären Behandlungszielen wie der Vermeidung von Hypoglykämien oder Gewichtszunahme.

Die Häufigkeit schwerer (in der zitierten Studie definiert als mit intravenöser Glukose behandlungsbedürftig) Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern hat in Deutschland 2007–2010 im Vergleich zu 1997–2000 erheblich zugenommen.¹¹ Es ist ein Zusammenhang zu niedrigeren Zielwerten, zunehmender Komorbidität und einer größeren Zahl von Begleitmedikamenten zu sehen. Nach einer Auswertung deutscher Krankenkassendaten hat der verstärkte Einsatz von Analoginsulinen und DPP-4-Inhibitoren 2011 im Vergleich zu 2006 die Zunahme schwerer Hypoglykämien nicht verhindert.¹² Eine unangemessen häufige HbA1c-Kontrolle bei stabil zufriedenstellend eingestellten Patienten (mehr als halbjährlich) trägt zu unnötigen und risikanten Therapieintensivierungen bei.¹³

Zielwerte

Beim HbA1c handelt es sich um den glykierten Anteil des Hämoglobins, der bei normaler Lebensdauer der Erythrozyten (und Fehlen einer Hämoglobinvariante oder anderer die Glykierung beeinflussender Faktoren) das mittlere Blutzuckerniveau über 4–12 Wochen widerspiegelt. Der Normbereich ist 4–6 % oder 20–42 mmol/mol.⁵ Die Stoffwechselziele werden in Leitlinien im Allgemeinen als anzustrebender HbA1c-Wert oder -Korridor ausgedrückt. Für die Praxis sind die anzustrebenden Blutzucker-

werte relevant (Tabelle 1 zeigt eine angenäherte Korrelation). Eine erhebliche Streuung der Korrelation von Mittelwerten der kontinuierlichen interstiellen Glukosemessung (CGM) mit HbA1c-Werten wurde berichtet.¹⁴ Die Formulierung eines HbA1c-Therapiezieles unterstellt eine im Einzelfall nicht zwingend zutreffende durchschnittliche Korrelation. Therapieentscheidungen müssen sich primär an Glukosewerten (Blutzucker oder CGM) orientieren.

HbA1c (%)	5,5–6,5	6,5–7,0	7,0–7,5	7,5–8,0	8,0–8,5
NBZ	122	139	147	157	179
präprandial	118	137	144	141	196
postprandial	147	170	175	185	241
spätabendlich	133	151	173	162	259

Tabelle 1: Mittlere empirische Blutzuckerwerte (mg/dl) bei Typ-2-Diabetikern in Korrelation zum HbA1c-Wert nach N. Wei et al.¹⁵

Ein HbA1c-Zielwert unter 6,5 % soll nach aktuellen Leitlinien² Typ-2-Diabetikern nahegelegt werden, die diesen durch Lebensstiländerungen alleine oder in Verbindung mit Medikamenten erreichen können, die keine Hypoglykämien auslösen. Der vorangegangene Trend zur schrittweisen Herabsetzung der Zielwerte hatte sich auf die UKPDS als Kronzeuge für die Vermeidung zumindest von mikrovaskulären Komplikationen berufen. In der UKPDS wurde bei neudiagnostizierten Typ-2-Diabetikern nach 10 Behandlungsjahren in den Armen mit intensiver antihyperglykämischer Therapie im Mittel ein HbA1c von 7,9 % im Vergleich zu 8,4 % bei konventioneller Behandlung erreicht.¹⁶ Heute will man einen Zielwert von (unter) 8 % nur noch für Patienten mit schweren Hypoglykämien, begrenzter Lebenserwartung, bereits fortgeschrittenen Komplikationen, extensiver Komorbidität oder lange bestehendem Diabetes durchgehen lassen.¹⁷ Für die meisten Patienten wird der Zielbereichskorridor 6,5 % bis 7,5 % angestrebt.² Stoffwechselziele in diesem Bereich sind nach mehrjähriger Diabetesdauer häufig nur durch eine Insulin-

behandlung oder Mehrfachkombinationen oraler Antidiabetika zu erreichen, die erhebliche Kosten verursachen und auf dem Hintergrund einer durchschnittlichen Komorbidität zu einer kritischen Polypharmazie beitragen.¹⁸ Für viele über 65-jährige Typ 2-Diabetiker (Ausnahme: biologisch jüngere, wenig Komorbidität) ergibt sich in einem HbA1c-Zielbereich von 7,5 % bis 9 % die optimale Balance von Nutzen und Risiken.¹⁹ Für die individuelle Vereinbarung von Therapiezielen sollte dem Patienten eine Abwägung von Nutzen und Risiken unter Berücksichtigung seiner Präferenzen und einer realistischen Darstellung des Therapieaufwandes ermöglicht werden.

Die Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien für den weithin akzeptierten Nutzen der strengeren Blutzuckereinstellung in Bezug auf mikrovaskuläre Folgeerkrankungen ist keineswegs eindeutig. Es wird eine Latenzphase ohne Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte von 8 Jahren angenommen.¹⁹ Nur ein kleiner Teil der Langzeitstudien beinhaltet entsprechend lange

Beobachtungen. Die Inzidenz des Surrogatparameters Mikroalbuminurie wird auch in kürzeren Studien um absolute 0,7 bis 3,1 % gesenkt.²⁰ Eine aktuelle Metaanalyse individueller Patientendaten aus 4 großen randomisierten Studien (UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT) zeigte eine signifikante Reduzierung des kombinierten renalen Endpunktes durch die jeweils intensivere Therapie. Weniger häufig war die Entwicklung einer Makroalbuminurie, während die Kreatinin Clearance unter der intensiveren Therapie häufiger unter 30 ml/Min sank.²¹ In einem aktuellen Cochrane Review zeigt sich dagegen kein signifikanter Nutzen einer strengeren Einstellung für die Verhinderung einer Verdoppelung des Serumkreatinins oder der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.²² Für die Verhinderung einer Neuropathie ergab sich in keiner der Metaanalysen^{20,21,23} ein signifikantes Ergebnis.

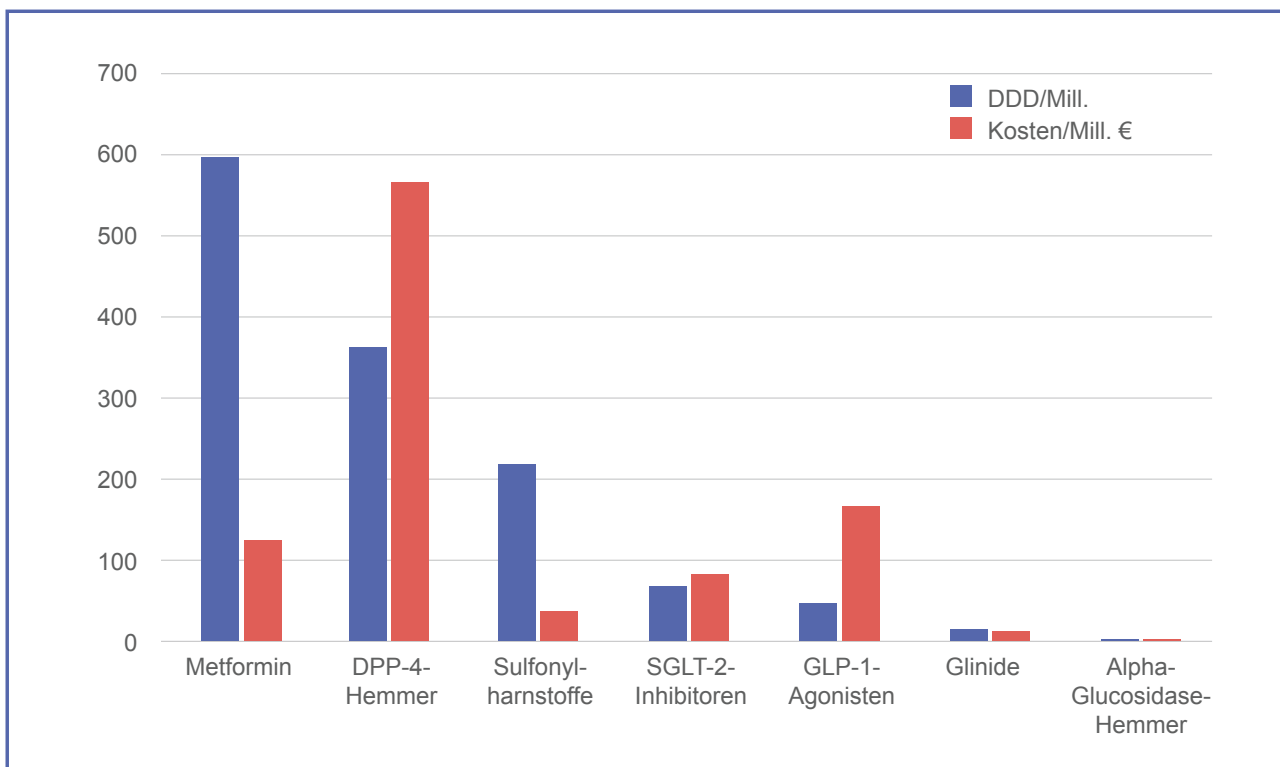
Ein positiver Effekt der intensiveren Blutzuckersenkung im Hinblick auf die Retinopathie kann mittels der ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) Skala signifikant belegt werden.²¹ Eine Verminderung der Häufigkeit des erstmaligen Auftretens oder der Verschlechterung einer Retinopathie, retinaler Photokoagulationen, von Verschlechterungen des Visus oder Erblindungen durch die intensivere Therapie ist nicht durch kontrollierte Studien belegt.²⁰

Bei den makrovaskulären Folgeerkrankungen beschränkt sich nach den zitierten Metaanalysen der Nutzen einer intensiveren Blutzuckersenkung auf eine grenzwertig signifikante Reduzierung der nicht-tödlichen Herzinfarkte.^{20,23} Die NNT (number needed to treat) für die Verhinderung eines Herzinfarktes wird mit 117 bis 150, die NNH (number needed to harm) für zusätzliche schwere Hypoglykämien mit 15 bis 52 angegeben.²⁰

Erste Wahl: Metformin

Sofern eine medikamentöse Blutzuckersenkung erforderlich ist, wird Metformin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt (Grafik). Als absolute Kontraindikation ist die Niereninsuffizienz mit einer (geschätzten) Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Min zu beachten. Bei einer Kreatinin-Clearance von 30–59 ml/Min darf Metformin nur verordnet wer-

den, wenn keine anderen Faktoren vorliegen, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen können. Reduzierte Initial- und Maximaldosierungen (initial 500 mg, maximal 1000 mg/Tag bei Kreatinin-Clearance von 30–44 ml/Min., 2000 mg/Tag bei Kreatinin-Clearance von 45–59 ml/Min.) müssen dabei beachtet werden (Fachinformation).



Grafik 1: Verordnungsmengen und Kosten der zu Lasten der GKV 2016 bundesweit verordneten Antidiabetika (ohne Insuline) nach U. Schwabe und D. Paffrath: Arzneiverordnungsreport 2017²⁴, DPP-4-Hemmer und SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Fixkombinationen mit Metformin. DDD = definierte Tagesdosen.

Einen wesentlichen Beitrag zur Einstufung von Metformin als Mittel der Wahl lieferten die vorteilhaften Endpunktergebnisse (einschließlich der Gesamtmortalität) der UKPDS-Teilstudie einer intensivierten Blutzuckersenkung mit primärem Einsatz von Metformin bei übergewichtigen neudiagnostizierten Typ-2-Diabetikern.²⁵ Alle für einen Vergleich von Metformin mit anderen Antidiabetika vorliegenden Daten aus randomisierten und Beobachtungsstudien wurden 2016 von der US Agency for Healthcare Research and Quality zusammengetragen.²⁶ Es fand sich eine mäßige Evidenz für eine Senkung

der kardiovaskulären Mortalität durch Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen. Für eine Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Morbidität in diesem Vergleich war die Datenlage ebenfalls positiv, aber auf niedrigerem Evidenzniveau. Für Vergleiche zu anderen Antidiabetika und für die mikrovaskulären Endpunkte lagen keine ausreichenden Daten vor.

Metformin gehört neben den Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Glitazonen, Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Hemmern, GLP-1-Agonisten und SGLT-2-Inhibitoren

zu den blutzuckersenkenden Medikamenten, die in der Monotherapie keine Hypoglykämien verursachen. Der Unterschied ist für Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen für Hypoglykämien aller Schweregrade belegt.²⁶ Die Häufigkeit von Hypoglykämien ist bei Typ-2-Diabetes geringer als bei Typ-1-Diabetes und hängt unter anderem vom angestrebten Stoffwechselziel ab.^{27,28}

Ein weiterer Vorteil von Metformin ist die Förderung einer Gewichtsabnahme im Vergleich zu den eine Gewichtszunahme fördernden Mitteln wie Sulfonylharnstoffen, Glitazonen und Insulin oder den gewichtsneutralen DPP-4-Hemmern.²⁶

Die häufigsten Nebenwirkungen von Metformin sind gastrointestinaler Art (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitverlust) und kön-

nen durch eine einschleichende Dosierung abgemildert werden.⁵

Die gefürchtete Nebenwirkung einer Laktatazidose durch Metformin ist selten (im französischen Pharmakovigilanzsystem etwa 7,3 gemeldete Fälle/100.000 Patientenjahre) und wird am ehesten durch Überdosierung oder Kumulation bei Niereninsuffizienz ausgelöst.²⁹ Zur Vermeidung von Laktatazidosen wird in den Fachinformationen der Metforminpräparate eine Therapiepause von jeweils 48 Stunden vor und nach Anwendung von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln sowie vor und nach Operationen unter Vollnarkose oder rückenmarksnaher Anästhesie vorgegeben. Tabelle 2 zeigt die Wirkstoffe in einer Übersicht, deren blutzuckersenkende Wirkung insulinunabhängig ist.

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Handelsname	Indikation laut AKdÄ/DEGAM	Indikation laut DGIM/DDG	mögliche Kombination laut Fachinfo	wichtigste Kontraindikation(en)	BZ-Senkung	Nutzenbeleg (mikro- oder makrovask. Endpunkte)	Hypoglykämien (Monotherapie)	andere UAW	DDD/mg	Kosten / DDD
Biguanid	Metformin	Glucophage®, Generika	erste Linie, erste Wahl	erste Linie, erste Wahl	alle	eGFR < 45 ml/Min	+++	++	nein	gastrointestinal	2000	0,18 €
Alpha-Glucosidase-Hemmer	Acarbose	Glucobay®, Generika	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	Metformin, SH, Insulin	entzündl. Darm-erkr., Resorptionsstörungen	+	-	nein	gastrointestinal	300	0,99 €
	Miglitol	Diastabol®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	SH	entzündl. Darm-erkr., Resorptionsstörungen, eGFR < 25 ml/Min	+	-	nein	gastrointestinal	300	1,30 €
Glitazon	Pioglitazon	Actos®, Generika	keine	erste Linie, dritte Wahl	Metformin, SH, (Insulin)	Herzinsuffizienz	++	-	nein	Flüssigkeitsretention	30	0,59 €
SGLT-2-Inhibitoren	Dapagliflozin	Forxiga®	keine	erste Linie, zweite Wahl	alle außer Pioglitazon	eGFR < 60 ml/Min	+++	-	nein	RR-Abfall, Genitalmykose	10	1,18 €
	Empagliflozin	Jardiance®	keine	erste Linie, zweite Wahl	alle	eGFR < 45 ml/Min	+++	+	nein	RR-Abfall, Genitalmykose	17,5	1,35 €

Tabelle 2: Auf dem deutschen Markt verfügbare blutzuckersenkende Wirkstoffe, deren Wirkung nicht durch Insulin vermittelt wird, wesentliche Indikationen im Therapiealgorithmus der NVL, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 1.7.2017 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt. [Vergrößerte Version der Tabelle am Ende des Artikels!](#)

Sulfonylharnstoffe – noch vertretbar?

Weitere blutzuckersenkende Wirkstoffe sind in Betracht zu ziehen, wenn Metformin kontraindiziert ist, nicht vertragen wird oder alleine nicht ausreicht, um das individuelle Behandlungsziel zu erreichen.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) empfehlen in der NVL, als Alternative zu Metformin vorzugsweise eine Humaninsulin- oder Sulfonylharnstofftherapie, da es hier die besten Daten aus Langzeitstudien zur Vermeidung von mikrovaskulären Komplikationen gebe (bei den Sulfonylharnstoffen nur für Glibenclamid und Gliclazid²). Als initiale Insulintherapie werden auf dieser Stufe eine konventionelle Insulintherapie (z. B. zweimal täglich Mischinsulin) oder eine Mahlzeiten bezogene Normalinsulingabe (supplementäre Insulintherapie = SIT) genannt. Unbestrittener Nachteil beider Alternativen ist das Hypoglykämierisiko, dem u. a. mit einem zurückhalten- deren Stoffwechselziel Rechnung getragen werden muss.

Nach zwei 2016 veröffentlichten Metaanalysen zum Vergleich von Insulintherapien bei Typ-2-Diabetes mit anderen Blutzucker senkenden Therapien bzw. Plazebo oder Diät^{30,31} fanden sich übereinstimmend keine signifikanten Vorteile für Insulin in Bezug auf die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität oder mikrovaskuläre Komplikationen. Hypoglykämien (alle und schwere) waren unter Insulin häufiger (relatives Risiko ca. 2,8, auch im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen). Die durch Insulin und Sulfonylharnstoffe begünstigte Gewichtszunahme gilt als negativer Intermediäreffekt, der in Studien im Mittel in einem Bereich ohne relevante Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse bleibt (Unterschied zwischen Sulfonylharnstoff und Metformin 2,5 Kg²⁶) und dem durch Ernährungsberatung entgegengewirkt werden sollte.

Die kardiovaskuläre Sicherheit der Sulfonylharnstoffe wird seit langem kontrovers diskutiert. Eine 2016 veröffentlichte Metaanalyse mindestens 52-wöchiger randomisierter Studien mit aktiven oder Plazebo-Kontrollen fand keine Erhöhung der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, des Herzinfarktrisikos oder des Schlaganfallrisikos unter Sulfonylharnstoffen.³² Die Mortalität wird weder durch den Einsatz von Sulfonylharnstoffen als Erstlinientherapie noch als Kombinationspartner zusätzlich zu Metformin gesteigert. Eine methodenkritische Meta-Regressions-Analyse von Beobachtungsstudien zeigte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit Sulfonylharnstoffen, wenn sie mit anderen Antidiabetika außer Metformin verglichen wurden und die Studien keine wesentlichen Verzerrungen aufwiesen.³³ Bei höherem studieninhärentem Verzerrungspotential, Beschränkung auf Mortalität als Endpunkt und Vergleichen mit Metformin waren Sulfonylharnstoffe eher unterlegen. Eine Metaanalyse mit Einbeziehung von randomisierten und Beobachtungsstudien fand Hinweise auf eine erhöhte Gesamtmortalität durch Sulfonylharnstoffe.³⁴ Weitere randomisierte Studien mit kardiovaskulären Endpunkten und einem Sulfonylharnstoff-Arm werden derzeit durchgeführt, z. B. CAROLINA.³⁵

Ein häufig erwähnter Nachteil der Sulfonylharnstoffe ist das sogenannte Sekundärversagen. Die Notwendigkeit einer Therapieeskalation ist wahrscheinlich nicht wirkstoffspezifisch. Sie ergibt sich aus dem natürlichen Verlauf der Erkrankung mit einer Abnahme der Betazellfunktion. In einem systematischen Vergleich mindestens 24-wöchiger randomisierter kontrollierter Studien zur blutzuckersenkenden Monotherapie in Form einer Netzwerkmetaanalyse fand sich ein signifikant häufigeres Therapieversagen im Vergleich zu Metformin nur für Glinide und DPP-4-Hemmer.³⁶

Alternative Monotherapien

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) empfehlen als weitere Alternativen zu Metformin neben Sulfonylharnstoffen und Insulin gleichrangig Glinide, DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Inhibitoren, Pioglitazon und Glucosidasehemmer. Die AKdÄ und die DEGAM nennen nur DPP-4-Hemmer, Glucosidasehemmer, Glinide und übrige Sulfonylharnstoffe als Ausweichpräparate, die nach Aufklärung der Patienten über das Fehlen klinischer Endpunktstudien für die Erstlinien-Monotherapie in Frage kommen.²

Pioglitazon und die Glinide sind durch Beschlüsse des GBA von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Krankenkassen ausgeschlossen (mit Ausnahme von Repaglinid bei Kreatinin-Clearance ≤ 25 ml/Min. soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist). Bezüglich der Glinide hat das IQWiG 2009 für die Nutzenbewertung nur Studien mit einer maximalen Dauer von 14 Monaten gefunden. Die vorhandenen Studien waren nicht darauf ausgelegt und enthielten auch in der Zusammenschau keine ausreichenden Daten, um Nutzen (bzw. Schaden) der Glinide bezüglich der Folgekomplikationen und der Mortalität zu erfassen. Auch in Bezug auf die Gewichtsentwicklung und die Hypoglykämien ergaben sich keine ausreichend belegten Vorteile. Neuere randomisierte kontrollierte Glinid-Studien mit ausreichenden Teilnehmerzahlen und patientenrelevanten Endpunkten wurden auch von den Autoren zweier 2016 erschienenen Übersichtsarbeiten nicht gefunden.^{36,37} Tabelle 3 zeigt die Wirkstoffe in einer Übersicht, deren blutzuckersenkende Wirkung durch die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen vermittelt wird.

Die **Glitazone** wurden 2008 durch das IQWiG bewertet. Es fanden sich in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte der makro- und mikrovaskulären Folgekomplikationen und die Mortalität keine Belege für einen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. In der PROactive-Studie

mit über 5000 bereits makrovaskulär vorerkrankten Patienten wurde durch Pioglitazon zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten im Mittel nach knapp 3 Jahren zwar im Vergleich zu Placebo eine um 0,5 Prozentpunkte stärkere Senkung des HbA1c erzielt.³⁸ Es kam jedoch weder zu einer signifikanten Reduktion beim kombinierten primären Endpunkt der makrovaskulären Ereignisse noch bei den einzelnen Komponenten dieses Endpunktes. Der Vorteil einer Verzögerung der Insulintherapie wurde durch häufigere und schwerwiegendere unerwünschte Wirkungen aufgewogen, insbesondere das Auftreten von Ödemen und Herzinsuffizienz. Daneben wurde eine Zunahme des Körpergewichtes um im Mittel 3,6 Kg unter Pioglitazon beobachtet. In der überwiegend mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulin behandelten Kontrollgruppe nahm das Gewicht im Mittel um 0,4 Kg ab. Glitazone erhöhen das Frakturrisiko bei Frauen.³⁹ Rosiglitazon wurde wegen eines erhöhten Risikos von Herzinfarkten vom Markt genommen.⁴⁰ Pioglitazon ist in randomisierten Studien und in Beobachtungsstudien mit einer erhöhten Inzidenz von Blasenkarzinomen assoziiert.^{41,42}

Der **Alpha-Glucosidasehemmer** Acarbose senkt den Blutzucker durch eine Hemmung des Abbaus von Di-, Oligo- und Polysacchariden zu resorbierbaren Monosacchariden. Es kommt häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen (Flatulenz und andere), die die Adhärenz beeinträchtigen. Von allen in der UKPDS untersuchten Medikamenten lag hier die geringste Compliance vor. Der HbA1c war bei den randomisiert für die Acarbose-Therapie vorgesehenen Patienten (intention to treat Analyse) nur um 0,2 Prozent gegenüber Placebo abgesenkt.⁴³ Die Metaanalyse des Cochrane-Reviews fand eine HbA1-Senkung von etwa 0,8 Prozentpunkten durch Acarbose im Vergleich zu Placebo.⁴⁴ Eine Auswirkung auf die Komplikationen des Diabetes ist bislang nicht nachgewiesen. Als Vorteile können das Fehlen einer Gewichtszunahme und eines Hypoglykämierisikos gesehen werden.

Wirkstoff-klasse	Wirkstoff	Handels-name	Indikation laut AKdÄ/DEGAM	Indikation laut DGIM/DDG	mögliche Kombination laut Fachinfo	wichtigste Kontra-indikation(en)	BZ-Senkung	Nutzen-beleg (mikro- oder makrovask. Endpunkte)	Hypoglykämien (Monotherapie)	andere UAW	DDD /mg	Kosten/ DDD
Sulfonylharnstoff (SH)	Glibenclamid	Euglucon®, Generika	erste Linie, zweite Wahl	erste Linie, dritte Wahl	alle nicht Insulin freisetzende OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	7	0,16 €
	Glimepirid	Amaryl®, Generika	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, dritte Wahl	Metformin, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	2	0,11 €
	Gliclazid	Diamicon Uno®	erste Linie, zweite Wahl	erste Linie, dritte Wahl	Metformin, Acarbose, Insulin	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	60	0,55 €
	Gliquidon	Glurenorm®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, dritte Wahl	alle nicht Insulin freisetzende OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	30	0,38 €
Glinid	Repaglinid	Novonorm®, Generika	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, dritte Wahl	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	4	0,50 €
	Nateglinid	Starlix®	(Fachinfo: nur Kombination)	Fachinfo: nur Kombination (zweite Linie)	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	++	-	ja	Gewicht ↑	360	1,71 €
DPP-4-Hemmer	Sitagliptin	Januvia®, Xeluvia®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, (Insulin)	(Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege	100	1,57 €
	Saxagliptin	Onglyza®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	andere OAD, Insulin	mäßige und schwere Leberinsuffizienz, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege, Herzinsuffizienz (?)	5	1,17 €
GLP-1-Agonisten	Exenatide	Byetta®	keine	zweite und dritte Linie	Metformin, SH, Pioglitazon, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastrointestinal	0,015	2,89 €
	Exenatide	Bydureon®	keine	zweite und dritte Linie	Metformin, SH, Pioglitazon	eGFR < 50 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastrointestinal	0,286	4,24 €
	Liraglutid	Victoza®	keine	zweite und dritte Linie	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	Gastroparese, entzündl. Darmerkr., schwere Leberinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA IV	+++	+	nein	gastrointestinal	1,2	3,80 €
	Albiglutid	Eperzan®			alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastrointestinal	5,7	3,00 €
	Dulaglutid	Trulicity®			alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen	+++	-	nein	gastrointestinal	0,16	2,71 €

Tabelle 3: Auf dem deutschen Markt verfügbare blutzuckersenkende Wirkstoffe, deren Wirkung durch die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen vermittelt wird, wesentliche Indikationen im Therapiealgorithmus der NVL, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 1.7.2017 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt. [Vergrößerte Version der Tabelle am Ende des Artikels!](#)

DPP-4-Hemmer

Die DPP-4-Hemmer (in Deutschland verfügbar: Sitagliptin und Saxagliptin) gehören zu den Inkretin basierten Therapien.⁴⁵ Zum Inkretinsystem gehören die im Dünndarm gebildeten, bei Nahrungszufuhr freigesetzten und die endogene Insulinabgabe der Betazellen stimulierenden Peptidhormone GLP-1 und GIP. Die DPP-4-Hemmer verzögern den Abbau des postprandial freigesetzten GLP-1 durch die Peptidase DPP-4. Die insulinfreisetzende Wirkung von GLP-1 wird gesteigert und hält länger an. Die Stimulation der Insulinfreisetzung über den GLP-1-Rezeptor der Betazellen erfolgt (anders als bei den Sulfonylharnstoffen) nur bei einem erhöhten Blutzuckerspiegel, so dass das Risiko der Auslösung von Hypoglykämien gering ist. Die blutzuckersenkende Wirksamkeit der DPP-4-Hemmer ist etwas schwächer als die von Metformin.²⁵ Sie gelten als gewichtsneutral, die Differenz zur durch Metformin induzierten Gewichtsabnahme beträgt im Mittel 1,3 Kg.²⁶

DPP-4-Hemmer sind nach den Verordnungszahlen in DDD auf Platz 2 der Antidabetika ohne Insulin gerückt, nach den Verordnungskosten stehen sie mit Abstand an erster Stelle (Grafik). Ein Vorteil im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten im Hinblick auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Endpunkte ist bisher nicht belegt.²⁵ Eine 3-Jahres-Studie bei über 14 000 Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zeigte für die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zur vorbestehenden Therapie mit Metformin, Pioglitazon, einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Plazebo in Bezug auf

einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt.⁴⁶ Eine ähnlich konzipierte 2-Jahres-Studie mit Saxagliptin (über 16 000 Patienten) zeigte ein ähnliches Ergebnis für den primären Endpunkt.⁴⁷ Hier fand sich jedoch eine erhöhte Rate von Krankenhausaufnahmen wegen einer Herzinsuffizienz unter Saxagliptin, vor allem im ersten halben Jahr der Behandlung.⁴⁸ Aktuelle Metaanalysen randomisierter Studien,⁴⁹ auch mit Einbeziehung von Beobachtungsstudien,⁵⁰ erlauben noch keine definitive Aussage darüber, ob es sich bei der Begünstigung der Herzinsuffizienz um einen Klasseneffekt handelt oder sich auf Saxagliptin und Alogliptin beschränkt, für die die FDA einen entsprechenden Warnhinweis veröffentlicht hat (<https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm494252.htm>).

Das Risiko der Auslösung einer Pankreatitis durch Inkretin basierte Therapien hat sich nicht in allen Beobachtungsstudien bestätigt.^{51,52} Eine Metaanalyse der großen kardiovaskulären Endpunktstudien mit DPP-4-Inhibitoren zeigt jedoch ein Risiksignal (5,5 zusätzliche Pankreatitiden pro 10 000 Patientenjahre).⁵³ Der Verdacht eines erhöhten Risikos von Pankreaskarzinomen unter Inkretin basierten Therapien ließ sich angesichts der langen Zeitdauer der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bisher nicht mit genügender Sicherheit entkräften.⁵⁴ Eine Auswertung des amerikanischen Spontanerfassungssystems spricht für ein erhöhtes Risiko, unter DPP-4-Inhibitoren ein Pankreaskarzinom zu entwickeln.⁵⁵

SGLT-2-Inhibitoren

SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin und Empagliflozin) führen zu einer verstärkten Glukoseausscheidung über die Niere, auch unterhalb der Nierenschwelle. In der Monotherapie induzieren sie (außer Canagliflozin⁵⁶) keine Hypoglykämien. Sie fördern durch den Kalorienverlust eine Gewichtsabnahme, die durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme abgeschwächt zu werden scheint.⁵⁷ Ihre Anwendung ist nicht unproblematisch. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz verlieren sie ihre Wirksamkeit und sind kontraindiziert: Dapagliflozin bei Kreatinin-Clearance unter 60 ml/Min., Canagliflozin und Empagliflozin unter 45 ml/Min., zwischen 45 und 60 ml/Min. sollte eine Therapie nicht begonnen werden, kann aber in reduzierter Dosis fortgeführt werden. SGLT-2-Inhibitoren haben in Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckers eine diuretische und blutdrucksenkende Wirkung. Daher ist bei der Kombination mit Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Mitteln, die wegen Herzinsuffizienz oder Hypertonus verordnet werden, besondere Aufmerksamkeit erforderlich. Eine Kombination von Dapagliflozin oder Canagliflozin mit Schleifendiuretika wird laut Fachinformation nicht empfohlen.

Unter einer Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor ist mit einer Glukosurie zu rechnen. Die Bestimmung der Uringlukose eignet sich dann nicht als Stoffwechselkontrolle. SGLT-2-Inhibitoren erhöhen das Risiko von Genitalmykosen.⁵⁸ In den Zulassungsstudien waren auch Harnwegsinfektionen häufiger als in den Kontrollarmen.⁵⁹ Unter Dapagliflozin und Empagliflozin aufgetretene Fälle von Blasenkrebs sind Anlass zu weiterer Beobachtung.^{57,60}

In seltenen Fällen kam es zu Ketoazidosen bei Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit SGLT-2-Inhibitoren. Bei unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starkem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit unter

SGLT-2-Inhibitoren muss auch bei normnahen Blutzuckerwerten an diese Möglichkeit gedacht werden (Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren, Stand 15.3.2016, (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Wei-tere/Archiv/2016/20160314.pdf>). Bei Krankenhausbehandlung wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit soll die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor unterbrochen werden.

Unter Canagliflozin waren in der CANVAS-Studie Frakturen insgesamt und solche ohne adäquates Trauma häufiger.⁶¹ Als weitere seltene Nebenwirkung ist eine akute Nierenschädigung unter Dapagliflozin und Canagliflozin zu erwähnen (www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm505860.htm). Die akute Nierenschädigung wird möglicherweise durch Dehydratation und die parallele Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika begünstigt.⁶² Es wird empfohlen, SGLT-2 Inhibitoren vor Kontrastmittelanwendung zu pausieren.

Wegen des unter Canagliflozin beobachteten erhöhten Risikos von Zehen- und Mittelfußamputationen⁶¹ wurde ein Risikobewertungsverfahren für alle SGLT-2-Inhibitoren eingeleitet (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_%28previously_Canagliflozin%29/human_referral_prac_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f) und ein entsprechender Hinweis in die Fachinformationen der in Deutschland verfügbaren Präparate aufgenommen.

In den ersten abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung der SGLT-2-Inhibitoren konnte der GBA keine Belege für einen Zusatznutzen der 3 geprüften Wirkstoffe erkennen. Bezüglich der Monotherapie bei Patienten, für die Metformin nicht geeignet ist, fehlten Studien mit einem direkten oder indirekten Vergleich zu einer Sulfonylharnstofftherapie. Bei den Studien zum Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen ergaben sich aus dem je-

weiligen Studiendesign aufgrund der Dosistitration in den Vergleichsarmen Hinweise auf eine Verzerrung bei dem Vergleich der Häufigkeit von Hypoglykämien. Dem fraglichen Nutzen einer Reduktion von Hypoglykämien standen häufigere andere Nebenwirkungen gegenüber. Langzeitdaten zur Reduktion von Folgekomplikationen fehlten.

Für Empagliflozin wurden 2015 die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME Studie publiziert.⁶³ Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulärer Vorerkrankung wurden im Median 3,1 Jahre mit Empagliflozin (10 mg oder 25 mg täglich) zusätzlich zur Standardtherapie behandelt. Der HbA1c war nach 12 Wochen im Mittel etwa 0,55 % niedriger unter Empagliflozin. Der Unterschied verringerte sich im Studienverlauf auf 0,3 %. Der kombinierte primäre kardiovaskuläre Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod und nicht-tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle), die Gesamtmortalität und stationäre Behandlungen wegen Herzinsuffizienz waren unter Empagliflozin (bei gepoolter Analyse der beiden Dosierungen) im

Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Herzinfarkte und Schlaganfälle waren für sich genommen nicht reduziert. Neu auftretende und progrediente Nephropathien einschließlich der terminalen Niereninsuffizienz, aber ohne Berücksichtigung erstmalig festgestellter Mikroalbuminurie, traten unter Empagliflozin weniger häufig auf.⁶⁴ Unter Berücksichtigung dieser Studie hat der GBA am 1. September 2016 einen Anhaltspunkt dafür gefunden, dass die Kombination von Empagliflozin mit einem oder mehreren Blutzucker senkenden Medikament(en) einen beträchtlichen Zusatznutzen für Typ-2-Diabetiker mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hat, die eine weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erhalten. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen gibt es nur für die Kombination mit Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (aufgrund der im Studienregister eingestellten 4-Jahres-Ergebnisse der Studie NCT01167881⁶⁵). Für eine Monotherapie mit Empagliflozin gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Therapieversager

Ein Versagen der Erstlinien-Monotherapie sollte zum Anlass genommen werden, die Stoffwechsellage durch zusätzliche Veränderungen des Lebensstils zu verbessern. Sofern das nicht ausreicht, kommen laut AKdÄ und DEGAM pharmakotherapeutisch eine Insulin-Monotherapie oder eine von drei Metformin enthaltenden Kombinationen (vorzugsweise mit Insulin, ausnahmsweise auch mit Glibenclamid oder einem DPP-4-Hemmer) in Betracht. Laut DGIM und DDG kommen alle Zweifachkombinationen aus den bisher genannten 6 Wirkstoffgruppen sowie GLP-1-Agonisten in Frage (mit Ausnahme der nicht sinnvollen Kombination aus DPP-4-Hemmer und GLP-1-Agonist; eine Kombination der GLP-1-Agonisten Liraglutid und Dulaglutid mit Insulinen ist laut jeweiliger Fachinformation zulässig, für Exenatid und Albiglutid sind nur Kombinationen mit Basalinsulin zugelassen). Bei jeder Ergänzung einer Insulin, Sulfonylharn

stoffe oder Glinide einschließenden Therapie mit Wirkstoffen, die in der Monotherapie keine Hypoglykämien auslösen, muss mit einem häufigeren Auftreten von Hypoglykämien gerechnet werden. Es wird empfohlen, die Dosierungen der Kombinationspartner vorausschauend anzupassen und den Blutzucker engmaschiger zu kontrollieren.

Ein Vorteil der Kombination von Metformin mit Insulin im Vergleich zu einer intensiven Insulintherapie allein wurde in einer 4-jährigen Studie nur für die sekundären Endpunkte Gewicht und makrovaskuläre Ereignisse festgestellt, nicht für den auch die mikrovaskulären Komplikationen umfassenden primären Endpunkt.⁶⁶ Für die oralen Zweifachkombinationen liegen vergleichbare Langzeitdaten aus randomisierten Studien nicht vor. Sie sollten daher laut AKdÄ und DEGAM nur bei patienten-seitiger Ablehnung einer Insulinbehandlung

und/oder schwerer metabolischer Dekompensation angeboten werden. Dreifachkombinationen blutzuckersenkender Medikamente werden von AKdÄ und DEGAM wegen der fehlenden Sicherheitsdaten nicht empfohlen.

In der nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 3,5 Jahren abgebrochenen ACCORD-Studie hatte die intensivere Blutzuckersenkung (HbA1c-Ziel < 6 %, im Mittel erreicht 6,4 %) mit einer polyp-
ragmatischen Herangehensweise (einschließlich Glinide und Sulfonylharnstoffe) zu einer erhöhten Mortalität (Gesamt und kardiovaskulär) geführt.⁶⁷

Dabei wurden Dreifachkombinationen und Insulintherapien häufiger als in der Standardtherapie-Gruppe (HbA1c-Ziel < 7 %, erreicht 7,5 %) eingesetzt. Obwohl in nachträglichen Auswertungen der ACCORD-Studie Hypoglykämien kein Prädiktor der Mortalität waren,⁶⁸ werden Dreifachkombinationen ohne Hypoglykämie-Risiko seitens der DDG und DGIM für möglicherweise wünschenswert und sinnvoll erachtet.² In aktuellen Beobachtungsstudien waren die Mortalität niedriger und kardiovaskuläre Ereignisse weniger häufig, wenn Metformin mit einem DPP-4-Hemmer kombiniert wurde, als bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin.⁶⁹⁻⁷²

GLP-1-Agonisten

Die zu injizierenden Wirkstoffe Exenatid, Liraglutid, Albiglutid, und Dulaglutid sind Analoga des Glukagon ähnlichen Peptids 1 (GLP-1). Lixisenatid und Semaglutid sind in Deutschland nicht verfügbar. Die Hauptwirkung der GLP-1-Analoga ist eine Stimulation des GLP-1-Rezeptors und damit der blutzuckerabhängigen Insulinfreisetzung durch die Betazellen. Ihre blutzuckersenkende Wirksamkeit hängt von einer ausreichenden Betazellfunktion ab. Da sie auch den Appetit reduzieren, sind sie zur Förderung der Gewichtsabnahme geeignet. Häufig treten gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit und Diarrhoe) auf. Zusätzlich zu den bereits bei den DPP-4-Hemmern erwähnten Risiken der Auslösung von Pankreatitiden und Pankreaskarzinomen durch Inkretin-basierte Therapien wird ein Risikosignal für Gallenerkrankungen^{73,74} und medulläre Schilddrüsenkarzinome durch GLP-1-Agonisten angegeben.⁵⁴ Wegen des Fehlens von Langzeitstudien für GLP-1-Agonisten mit patientenrelevanten Endpunkten wird ihr Einsatz von AKdÄ und DEGAM in der NVL nicht empfohlen.

In den letzten Jahren wurden 4 kardiovaskuläre Endpunktstudien mit GLP-1-Agonisten publiziert: In der ELIXA-Studie wurde Typ-2-Diabetikern mit stationär behandelten instabiler Angina im voran-

gegangenen halben Jahr Lixisenatid zusätzlich zur Standardtherapie gegeben. Die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Placebo konnte in Bezug auf den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkte, Schlaganfälle und stationär behandelte instabile Angina) gezeigt werden. Trotz eines im 25-monatigen Studienverlauf im Mittel um 0,27 Prozentpunkte niedrigeren HbA1c-Wertes kam es jedoch nicht zu einer Verminderung der makrovaskulären Ereignisse.⁷⁵

In die EXSCEL-Studie (mediane Beobachtungsdauer 3,2 Jahre) wurden Typ-2-Diabetiker aufgenommen, von denen 70 % ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen. Die Nichtunterlegenheit der Behandlung mit retardiertem einmal wöchentlich verabreichten Exenatid im Vergleich zu Placebo wurde bei einem im Mittel um 0,5 Prozentpunkte besseren HbA1c in Bezug auf den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkte und Schlaganfälle) gezeigt.⁷⁶

Die LEADER-Studie wurde bei mindestens 50 Jahre alten Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/Min.) oder hohem kardiovaskulärem Risiko

durchgeführt. Sie war ebenfalls primär als Nicht-unterlegenheitsstudie mit einem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle) konzipiert. Es fand sich in der 3,8-jährigen Beobachtung durch die Gabe von Liraglutid zusätzlich zur Standardtherapie eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes (relativ 13 %, absolut 1,9 %), am deutlichsten der kardiovaskulären Mortalität. Der HbA1c war im 36. Studienmonat im Mittel unter Liraglutid um 0,4 Prozentpunkte besser als unter der alleinigen Standardtherapie.⁷⁷ Die Auswertung bezüglich der Nephropathie wurde separat publiziert.⁷⁸ Es ergab sich ein günstiger Effekt von Liraglutid auf den kombinierten renalen Endpunkt, der vor allem durch ein vermindertes Auftreten einer Makroalbuminurie bedingt war. Auch neu auftretende Mikroalbuminurien (nicht Bestandteil des kombinierten Endpunktes) wurden durch Liraglutid reduziert. Wie zuvor bei der Erprobung von Liraglutid für die Indikation Gewichtsreduktion traten Gallensteinerkrankungen als Nebenwirkung auf.⁷⁷

Der wie Albiglutid und Dulaglutid nur einmal wöchentlich zu injizierende GLP1-Agonist Semaglutid wurde in der ausschließlich als Nichtunterlegenheitsstudie mit dem gleichen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt konzipierten SUSTAIN-6-Studie bei mindestens 50 Jahre alten Typ-

2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/Min.) oder hohem kardiovaskulärem Risiko getestet. Es fand sich in der 2,1-jährigen Beobachtung durch die Gabe von Semglutid zusätzlich zur Standardtherapie eine Reduktion des kombinierten Endpunktes (relativ 26 %, absolut 1,2 %), am deutlichsten für die nicht-tödlichen Schlaganfälle. Die Gesamtmortalität war unbeeinflusst. Der HbA1c war in der 104. Studienwoche im Mittel unter Semaglutid um 0,85 Prozentpunkte besser als unter der alleinigen Standardtherapie.⁷⁹

Ein veränderter Stellenwert der GLP-1-Agonisten in den Behandlungsempfehlungen (Erstlinienbehandlung?) wird aufgrund dieser Studien postuliert.⁸⁰ Die Stellung von Metformin als Mittel der ersten Wahl (beim Fehlen von Kontraindikationen) wird dagegen mit dem Hinweis auf die übereinstimmenden Ergebnisse von randomisierten und Beobachtungsstudien in Bezug auf eine gesenkte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität sowie reduzierte kardiovaskuläre Ereignisse bekräftigt.⁸¹ Zu berücksichtigen ist auch, dass neuere Blutzucker senkende Medikamente einschließlich der GLP-1-Agonisten überwiegend in Kombination mit Metformin bzw. einer auf Metformin fußenden Standardtherapie geprüft wurden. Für ihren Einsatz als initiale Monotherapie liegen keine kontrollierten kardiovaskulären Endpunktstudien vor.

Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes

Eine Insulintherapie ist bei Typ-2-Diabetes zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen erforderlich, wenn bei Diagnosestellung eine hochgradige Entgleisung (stationäre Behandlung bei präkomaatösem Zustand oder hyperosmolarem Koma) vorliegt. Nach Rekompensation kann – falls überhaupt erforderlich – auf eine orale Medikation gewechselt werden.⁵

Weiterhin ist Insulin das einzige während einer Schwangerschaft ohne Bedenken anwendbare blutzuckersenkende Pharmakon.² Tabelle 4 zeigt die in

Deutschland verfügbaren Insulinpräparate mit Hinweisen zur Wirkungskinetik. Bei höheren Dosierungen verzögert sich das Wirkungsmaximum und die Wirkdauer verlängert sich.

Sofern Insulin bei Typ-2-Diabetes als Dauertherapie eingesetzt wird, stellt sich die Frage nach möglichen Kombinationen mit oralen Antidiabetika oder GLP-1-Agonisten, nach der Art der Insulintherapie (nur basal, konventionell oder intensiviert) sowie nach der Auswahl des oder der Insuline: Human versus

	Insulin	Wirkbeginn (Min.)	Maximum (Std.)	Wirkdauer (Std.)	Kosten/ DDD
Schnell wirksam	Normalinsulin human	? - 30	2	5 - 8	1,19 €
	Insulin Lispro	5 - 20	1	2 - 5	1,65 €
	Insulin Aspart	5 - 20	1	2 - 5	1,65 €
	Insulin F-Aspart*	ca. 4	1	2 - 5	1,65 €
	Insulin Glulisin	5 - 20	1	2 - 5	1,65 €
Basal	NPH-Insulin	60 - 240	4 - 10	10 - 18	1,20 €
	Insulin Glargin 100 IE/ml**	60 - 120	?	20 - 30	1,65 €
	Insulin Glargin 300 IE/ml***	?	16	32 - 36	2,87 €
	Insulin Detemir	60 - 120	6 - 8 (?)	18 - 24	1,93 €
Fertigmischung	Normal-NPH 15/85	30 - 60	3 - 12	10 - 16	1,20 €
	Normal-NPH 25/75	30 - 60	3 - 12	10 - 16	1,20 €
	Normal-NPH 30/70	30 - 60	3 - 12	10 - 16	1,20 €
	Normal-NPH 50/50	30 - 60	3 - 12	10 - 16	1,20 €
	Lispro-NPL 25/75	5 - 20	1 - 6	10 - 16	1,65 €
	Lispro-NPL 50/50	5 - 20	1 - 6	10 - 16	1,65 €
	Aspart-NPA 30/70	5 - 20	1 - 6	10 - 16	1,65 €

Tabelle 4: Auf dem deutschen Markt verfügbare Insuline, orientierende Angaben zur Wirkkinetik nach NVL², Wallia und Molitch⁸², *Fachinfo Fiasp[®] bzw. ***Shiramoto et al.⁸³, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 1.7.2017 auf der Basis der größten Packung mit Penampullen, DDD = 40 E, **Insulin Glargin 100 IE/ml auch als Biosimilar verfügbar, Reimportpräparate und Rabattverträge sind nicht berücksichtigt. *** Toujeo[®] nur als Fertigpen verfügbar.

Analog. Seitens der AKdÄ und DEGAM wird eine Insulinmonotherapie oder eine Kombination mit Metformin empfohlen, letztere besonders für Adipöse. Nach anderen Empfehlungen (auch DDG und DGIM) können auch DPP-4-Hemmer (Sitagliptin laut Fachinfo neben einer stabilen Insulindosis) oder SGLT-2-Inhibitoren weitergenommen werden.⁸² Unbestritten ist die Notwendigkeit einer zusätzlichen Patientenschulung bei Einleitung und bei Intensivierung der Insulintherapie (Injektionstechnik, Blutzuckerselbstmessung, Kohlenhydratmengenschätzung, eventuell Insulindosisanpassung).

Wegen günstiger Auswirkungen auf Surrogatparameter (HbA1c) und intermediäre Behandlungsziele wie die Gewichtskontrolle wird zunehmend die Kombination von (Basal-) Insulin mit einem GLP-1-Agonisten befürwortet.⁸⁴ Für eine entsprechende Fixkombination fand der GBA 2015 und 2016 keine Belege für einen Zusatznutzen.

Die Umsetzung von Insulintherapien bei Typ-2-Diabetes ist in Deutschland häufig von pathophy-

siologischen Überlegungen beeinflusst. Da besonders die prandiale endogene Insulinfreisetzung bei Typ-2-Diabetes gestört ist, ergibt sich eine Präferenz für die Mahlzeiten bezogene Anwendung schnellwirksamer Insuline (alleine als prandiale oder supplementäre Insulintherapie² oder in Kombination mit einem Basalinsulin als intensiviertere konventionelle Insulintherapie oder Basis-Bolus-Konzept).⁸⁵ Eine alleinige Verzögerungsinsulintherapie (basal only therapy = BOT) wird von DEGAM und AkdÄ nicht empfohlen.²

Eine weniger aufwändige Alternative für die Ersteinstellung ist neben der alleinigen Basalinsulingabe die mehrmals tägliche Mischinsulinverabreichung (konventionelle Insulintherapie).⁸⁶ Eine abendliche Basalinsulingabe kann bei unzureichender Einstellung auf eine konventionelle Therapie mit 2 Mischinsulininjektionen pro Tag umgestellt werden oder schrittweise um prandiale Injektionen von Normalinsulin oder schnellwirkenden Analoga ergänzt werden („Basal plus“).^{87,88} Ähnlich wurde im UKPDS-Studienarm mit intensivierter Blutz-

ckerkontrolle durch primären Einsatz von Insulin verfahren: Ultralente-Zink oder NPH-Insulin wurde ab einer Tagesdosis von 14 E oder bei präprandialen oder spätabendlichen Blutzuckerwerten über 7 mmol/L (126 mg/dl) durch präprandiales Nor-

malinsulin ergänzt.¹⁶ Die Insulinpumpentherapie spielt bei Typ-2-Diabetes keine wesentliche Rolle und wird daher hier nicht weiter erörtert.

Ziele und Sicherheit der Insulintherapie

Das Ziel einer Vermeidung hyperglykämischer Symptome kann initial mit allen diesen Konzepten erreicht werden.⁸⁹ 2 Metaanalysen machten 2016 darauf aufmerksam, dass randomisierte Studien bisher keinen Nutzen von Insulin im Vergleich zu oralen Antidiabetika oder Diät und Plazebo im Hinblick auf die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse bewiesen haben.^{30,31} Die Wirksamkeit verschiedener Konzepte der Insulintherapie im Hinblick auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Folgekrankheiten wurde so gut wie nicht vergleichend untersucht. Unterschiede in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte haben sich in 2 RCTs (UGDP: feste versus variable Insulindosierung und HEART2D: postprandiale versus NBZ-Kontrolle) nicht bestätigt und sind auch bei Berücksichtigung von Beobachtungsstudien nicht schlüssig zu belegen.⁹⁰ Daher stützt sich die Entscheidung für ein bestimmtes Konzept auf pragmatische Gesichtspunkte, die Akzeptanz und Motivation des Patienten, intermediäre Endpunkte (Hypoglykämie-Risiko, Gewicht, HbA1c) und Daten zur Sicherheit.

Eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen unter Behandlung mit langwirksamen Analoginsulinen wurde in einem Teil der entsprechende Daten erfassenden Beobachtungsstudien gefunden. Die Daten beziehen sich überwiegend auf Insulin Glargin und ergaben am ehesten ein Risikosignal für Mammakarzinome.⁹¹ Eine mögliche Plausibilität ergibt sich aus der im Vergleich zu Humaninsulin

und anderen Analoga stärkeren Bindung von Insulin Glargin an den Rezeptor für den Insulin ähnlichen Wachstumsfaktor IGF-I.⁹² Die EMA hat die diesbezügliche Risikobewertung 2013 mit einer Entwarnung abgeschlossen, nicht jedoch die FDA (<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239376.htm>).

Unterschiede in der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien zwischen langwirksamen Analoginsulinen und NPH-Insulin sind nicht durch randomisierte Studien belegt. Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien treten unter NPH-Insulin häufiger auf als unter Glargin oder Detemir, wenn Nüchternblutzuckerwerte im Normbereich angestrebt werden. Für moderatere Stoffwechselziele ist dieser Unterschied nicht belegt.² Ein Nachteil der NPH-Insuline und der Mischinsuline (human oder analog) ist die auch bei ausgiebiger Durchmischung der Suspension vor der Injektion verbleibende Dosierungsgenauigkeit.⁸⁹

Schnellwirksame Insulinanaloga reduzieren auch bei Typ-2-Diabetikern den postprandialen Blutzuckeranstieg im Vergleich zu humanem Normalinsulin. Sie beeinflussen nicht den HbA1c-Wert.⁹³ Eine Verminderung von Hypoglykämien oder eine Verbesserung der Lebensqualität durch schnellwirksame Insulinanaloga ist für Typ-2-Diabetiker nicht belegt.⁹³

Welches Schema?

Studiendaten zeigen bei Typ-2-Diabetikern eher marginale Unterschiede zwischen den verschiedenen Insulin-Schemata (zumeist mit Analog-Insulinen getestet). Die stärkste Gewichtszunahme und die höchste Hypoglykämie-Rate finden sich bei der prandialen Insulingabe und bei Basis-Bolus-Therapien.⁹⁴ Im direkten Vergleich verschiedener Insulintherapieschemata zeigen sich die niedrigste Hypoglykämie-Rate, die geringste Beeinträchtigung durch den Therapie-Aufwand und eine ähnliche HbA1c-Absenkung bei einer reinen Basalinsulintherapie, auch im Vergleich zu mehrmals täglicher Mischinsulinverabreichung. Eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulinen kann mit Hilfe von Dosisanpassungen im ambulanten Bereich länger ohne erneute stationäre Therapieumstellungen fortgesetzt werden. Sie liegt in puncto Hypoglykämien und Gewichtszunahme zwischen der reinen Basalinsulingabe und der prandialen Insulintherapie bzw. Basis-Bolus-Therapie.⁹⁴

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit, das Auftreten von Hypoglykämien und die Auswirkung auf die Lebensqualität (selten in Studien erfasst) können sich beim einzelnen Patienten anders darstellen, als es nach den Studiendaten zu erwarten wäre. Daher sind die Studiendaten als Anhaltspunkte für die Therapieauswahl bei erstmaliger Insulineinstellung zu werten. Bei den im Verlauf der Erkrankung erforderlichen Therapieumstellungen ist die individuelle Therapieerfahrung auch im Hinblick auf die mögliche Einschränkung der Lebensqualität durch den Therapieaufwand (der gegebenenfalls Blutzuckerselbstmessungen beinhaltet) zu berücksichtigen.

Eine aktuelle Pilotstudie hat die Erkenntnis aufgegriffen, dass das Hypoglykämierisiko bei morgendlicher Verabreichung eines Basalinsulins im Vergleich zur abendlichen Gabe reduziert wird.⁸⁹ Es konnte gezeigt werden, dass bei einem großen Teil der mit einer komplexeren Insulintherapie behandelten Typ-2-Diabetiker (ab 65 J.) ohne HbA1c-Verschlechterung eine Reduktion des Risikos von Hypoglykämien durch eine Umstellung auf morgendliche Basalinsulinverabreichung möglich ist (erforderlichenfalls durch orale Antidiabetika ergänzt – einschließlich Sulfonylharnstoffe bei 32 % der Patienten – oder einen GLP-1-Agonisten).⁹⁵ Im redaktionellen Kommentar wird angeregt, Konzepte zur Verringerung von Therapieaufwand und Hypoglykämierisiken auch für jüngere Typ-2-Diabetiker zu entwickeln und in kontrollierten Studien zu erproben.⁹⁶ Die Kombination einer prandialen oder Basis-Bolus-Insulintherapie mit DPP-4-Hemmern oder GLP-1-Agonisten kann vermehrt Hypoglykämien auslösen. Diese Kombinationen sind für einen Einsatz in der Routine noch nicht ausreichend erprobt.^{97,98}

Fazit

Aufbauend auf dem aktuellen Erkenntnisstand sollte versucht werden, gemeinsam mit dem Patienten individuelle Therapieziele festzulegen. Dabei sollte neben der Blutzuckersenkung das Spektrum weiterer Möglichkeiten zur Komplikationsvermeidung berücksichtigt werden. Das schließt Veränderungen in den Bereichen Ernährung und Bewegung ebenso ein wie die Besprechung weiterer Risikofaktoren, des kardiovaskulären Gesamtrisikos und darauf bezogene nicht-medikamentöse Maßnahmen und Arzneimittelverordnungen. Auch nach dem Beginn einer medikamentösen Blutzuckersenkung sollten diese Aspekte und die Notwendigkeit einer Wiederholung von Schulungsinhalten im Blickfeld bleiben. Bei der Festlegung des individuellen Therapieziels und der Auswahl blutzuckersenkender Medikamente sollte eine vom Patienten mitgetragene Entscheidung

gefunden werden. Dabei sollten die dargestellten Daten zur kurzfristigen Wirksamkeit, zum langfristigen Nutzen und zur Sicherheit in einer für den Patienten verständlichen Weise dargestellt werden (Bevorzugung absoluter Risikoveränderungen oder NNT anstelle von relativen Risiken). Der zeitliche Rahmen des zu erwartenden Nutzens (Latenzphase) muss in Beziehung zur ferneren Lebenserwartung des Patienten gesehen werden. Nicht zuletzt müssen Belastungen durch den Therapieaufwand sowie die Werte und Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden.⁹⁹ Es ist zu beachten, dass sich aus dem im Verlauf fortschreitenden Funktionsverlust der Betazellen die Notwendigkeit einer aufwändigeren Therapie auch bei unveränderten oder weniger strengen Therapiezielen ergeben kann.

Literaturangaben

- Burkhardt, R. Zuckerrange – Blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 7, 56–63 (2011).
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung,. (2013).doi:10.6101/AZQ/000213
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56, 668–677 (2013).
- Halban, P. A. et al. β -Cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 37, 1751–1758 (2014).
- Schatz, H. & Pfeiffer, A. F. H. *Diabetologie kompakt*, 5. Auflage. (Springer Berlin Heidelberg: 2014).
- ADA Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care* 39 Suppl.1, S4–S108 (2016).
- Hine, J. L. et al. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diab Med* 34, 551–557 (2017).
- Tancredi, M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 1720–1732 (2015).
- Currie, C. J. et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375, 481–489 (2010).
- Arnold, L. W. & Wang, Z. The HbA1c and all-cause mortality relationship in patients with type 2 diabetes is J-shaped: a meta-analysis of observational studies. *Rev Diabet Stud* 11, 138–152 (2014).
- Holstein, A. et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997–2000 and 2007–2010. *Diabetes Care* 35, 972–975 (2012).
- Müller, N. et al. Increase in the incidence of severe hypoglycaemia in people with Type 2 diabetes in spite of new drugs: analysis based on health insurance data from Germany. *Diab Med* 34, 1212–1218 (2017).
- McCoy, R. G., Van Houten, H. K., Ross, J. S., Montori, V. M. & Shah, N. D. HbA1c overtesting and overtreatment among US adults with controlled type 2 diabetes, 2001–13: observational population based study. *BMJ* 351, h6138 (2015).
- Beck, R. W., Connor, C. G., Mullen, D. M., Wesley, D. M. & Bergenstal, R. M. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 40, 994–999 (2017).
- Wei, N., Zheng, H. & Nathan, D. M. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 37, 1048–1051 (2014).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352, 837–853 (1998).
- Chamberlain, J. J., Rhinehart, A. S., Shaefer, C. F. Jr. & Neuman, A. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 164, 542–552 (2016).
- Lipska, K. et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 175, 356–362 (2015).
- Lipska, K., Krumholz, H., Soones, T. & Lee, S. Polypharmacy in the aging patient: A review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 315, 1034–1045 (2016).
- Boussageon, R. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343, d4169 (2011).
- Zoungas, S. et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 431–437 (2017).
- Ruospo, M. et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD010137 (2017).
- Hemmingsen, B. et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 343, d6898 (2011).
- Schwabe, U. & Paffrath, D. *Arzneiverordnungsreport 2017*. (Springer Berlin Heidelberg: 2017).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352, 854–865 (1998).
- Bolen, S. et al. Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 173, (2016).
- UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50, 1140–1147 (2007).
- McCoy, R. et al. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 176, 969–978 (2016).
- Boucaud-Maitre, D. et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diab Med* 33, 1536–1543 (2016).

30. Erpeldinger, S. et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord* 16, 39 (2016).
31. Li, J. et al. Effects on all-cause mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes by comparing insulin with oral hypoglycemic agent therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 38, 372 – 386.e6 (2016).
32. Rados, D. V., Pinto, L. C., Remonti, L. R., Leitão, C. B. & Gross, J. L. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 13, e1002091 (2016).
33. Azoulay, L. & Suissa, S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 40, 706–714 (2017).
34. Bain, S. et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 19, 329–335 (2016).
35. Gallwitz, B., Thiemann, S., Wörle, H. & Marx, N. Kardiovaskuläre Studien-Endpunkte bei Typ-2-Diabetes und die Sulfonylharnstoff-Kontroverse: Rationale für die aktiv kontrollierte CAROLINA-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 140, 831–834 (2015).
36. Palmer, S., Mavridis, D., Nicolucci, A. & al, et Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA* 316, 313–324 (2016).
37. Buhse, S., Mühlhauser, I. & Lenz, M. The “old” anti-diabetic agents: a systematic inventory. *Endocr Dev* 31, 28–42 (2016).
38. Dormandy, J. A. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366, 1279–1289 (2005).
39. Betteridge, D. J. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diab Med* 28, 759–771 (2011).
40. Bourg, C. A. & Phillips, B. B. Rosiglitazone, myocardial ischemic risk, and recent regulatory actions. *Ann Pharmacother* 46, 282–289 (2012).
41. Tuccori, M. et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 352, i1541 (2016).
42. Turner, R. M. et al. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 78, 258–273 (2014).
43. Holman, R. R., Cull, C. A. & Turner, R. C. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 22, 960–964 (1999).
44. Laar, F. Van de et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochr Datab Syst Rev* 2, CD003639 (2005).
45. Drucker, D. J. & Nauck, M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368, 1696–1705 (2006).
46. Green, J. B. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 232–242 (2015).
47. Scirica, B. M. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369, 1317–1326 (2013).
48. Scirica, B. M. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 130, 1579–1588 (2014).
49. Verma, S. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 5, E152–E177 (2017).
50. Li, L. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 352, (2016).
51. Faillie, J.-L. et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetologica* 51, 491–497 (2014).
52. Singh, S. et al. Glucagonlike peptide 1–based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 173, 534–539 (2013).
53. Abbas, A. S., Dehbi, H.-M. & Ray, K. K. Cardiovascular and non-cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 18, 295–299 (2016).
54. Tseng, C.-H., Lee, K.-Y. & Tseng, F.-H. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Health Sci* 33, 67–124 (2015).
55. Nagel, A. K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor–associated pancreatic carcinoma: a review of the FAERS database. *Ann Pharmacother* 50, 27–31 (2016).
56. Zaccardi, F. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 18, 783–794 (2016).
57. Solini, A. Role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 53, 863–870 (2016).

58. Scheen, A. J. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Exp Opin Drug Saf* 14, 1879–1904 (2015).
59. Wu, J. H. Y. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diab Endocrinol* 4, 411–419 (2016).
60. Tang, H. et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 60, 1862–1872 (2017).
61. Neal, B. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377, 644–657 (2017).
62. Heyman, S. N., Khamaisi, M., Rosen, S., Rosenberger, C. & Abassi, Z. Potential hypoxic renal injury in patients with diabetes on SGLT2 inhibitors: caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media. *Diabetes Care* 40, e40–e41 (2017).
63. Zinman, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 2117–2128 (2015).
64. Wanner, C. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375, 323–334 (2016).
65. Ridderstråle, M. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2, 691–700 (2014).
66. Kooy, A., Jager, J. de, Lehert, P. & al, et Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 169, 616–625 (2009).
67. The ACCORD Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 2545–2559 (2008).
68. Seaquist, E. R. et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35, 409–414 (2012).
69. Ekström, N. et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Obes Metab* 18, 990–998 (2016).
70. Eriksson, J. W. et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract* 117, 39–47 (2016).
71. Nyström, T. et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 19, 831–841 (2017).
72. Gamble, J.-M., Thomas, J. M., Twells, L. K., Midodzi, W. K. & Majumdar, S. R. Comparative effectiveness of incretin-based therapies and the risk of death and cardiovascular events in 38,233 metformin monotherapy users. *Medicine (Baltimore)* 95, e3995 (2016).
73. Faillie, J. et al. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 176, 1474–1481 (2016).
74. Monami, M. et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 19, 1233–1241 (2017).
75. Pfeffer, M. A. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373, 2247–2257 (2015).
76. Holman, R. R. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 0, (2017).
77. Marso, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 311–322 (2016).
78. Mann, J. F. E. et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377, 839–848 (2017).
79. Marso, S. P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 1834–1844 (2016).
80. Abdul-Ghani, M. & DeFronzo, R. A. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP-1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care* 40, 1121–1127 (2017).
81. Inzucchi, S. E. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? No! Metformin should remain the foundation therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 40, 1128–1132 (2017).
82. Wallia, A. & Molitch, M. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 311, 2315–2325 (2014).
83. Shiramoto, M. et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17, 254–260 (2015).
84. Maiorino, M. I. et al. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 40, 614–624 (2017).
85. Liebl, A. et al. Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in five European countries. *Curr Med Res Opin* 27, 887–895 (2011).

86. Elizarova, S., Galstyan, G. R. & Wolffenbuttel, B. H. R. Role of premixed insulin analogues in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *J Diab* 6, 100–110 (2014).
87. Gross, J. L. et al. Efficacy and safety of a premixed versus a basal-plus insulin regimen as intensification for type 2 diabetes by timing of the main meal. *Curr Med Res Opin* 32, 1109–1116 (2016).
88. Lechleitner, M. et al. Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 128 (Suppl. 2), 54–61 (2016).
89. Philippe, J. Quelle insuline pour quel patient en 2014? *Rev Med Suisse* 10, 1230–1234 (2014).
90. Price, H. I., Agnew, M. D. & Gamble, J.-M. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open* 5, e006341 (2015).
91. Wu, J. W., Fillion, K. B., Azoulay, L., Doll, M. K. & Suissa, S. Effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: a systematic review of observational studies. *Diabetes Care* 39, 486–494 (2016).
92. Varewijck, A. J. et al. Insulin glargine is more potent in activating the human IGF-I receptor than human insulin and insulin detemir. *Growth Hormone & IGF Research* 20, 427–431 (2010).
93. Gururaj Setty, S., Crasto, W., Jarvis, J., Khunti, K. & Davies, M. J. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgr Med J* 92, 152–164 (2016).
94. Holman, R. R. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361, 1736–1747 (2009).
95. Munshi, M. et al. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 176, 1023–1025 (2016).
96. Grady, D. Editor's note. Simplification of insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 176, 1025 (2016).
97. Vanderheiden, A. et al. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose Insulin regimen in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 176, 939–947 (2016).
98. Lind, M. et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ* 351, (2015).
99. Makam, A. N. & Nguyen, O. K. An evidence-based medicine approach to antihyperglycemic therapy in diabetes mellitus to overcome overtreatment. *Circulation* 135, 180–195 (2017).

Wirkstoff-klasse	Wirkstoff	Handels-name	Indikation laut AKdÄ/DEGAM	Indikation laut DGIM/DDG	mögliche Kombination laut Fachinfo	wichtigste Kontraindikation(en)	BZ-Senkung	Nutzenbeleg (mikro- oder makrovask. Endpunkte)	Hypoglykämien (Monotherapie)	andere UAW	DDD/mg	Kosten / DDD
Biguanid	Metformin	Glucophage®, Generika	erste Linie, erste Wahl	erste Linie, erste Wahl	alle	eGFR < 45 ml/Min	+++	++	nein	gastro-intestinal	2000	0,18 €
Alpha-Glucosidase-Hemmer	Acarbose	Glucobay®, Generika	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	Metformin, SH, Insulin	entzündl. Darm-erkr., Resorptionsstörungen	+	-	nein	gastro-intestinal	300	0,99 €
	Miglitol	Diastabol®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	SH	entzündl. Darm-erkr., Resorptionsstörungen, eGFR < 25 ml/Min	+	-	nein	gastro-intestinal	300	1,30 €
Glitazon	Pioglitazon	Actos®, Generika	keine	erste Linie, dritte Wahl	Metformin, SH, (Insulin)	Herzinsuffizienz	++	-	nein	Flüssigkeitsretention	30	0,59 €
SGLT-2-Inhibitoren	Dapagliflozin	Forxiga®	keine	erste Linie, zweite Wahl	alle außer Pioglitazon	eGFR < 60 ml/Min	+++	-	nein	RR-Abfall, Genitalmykose	10	1,18 €
	Empagliflozin	Jardiance®	keine	erste Linie, zweite Wahl	alle	eGFR < 45 ml/Min	+++	+	nein	RR-Abfall, Genitalmykose	17,5	1,35 €

Tabelle 2: Auf dem deutschen Markt verfügbare blutzuckersenkende Wirkstoffe, deren Wirkung nicht durch Insulin vermittelt wird, wesentliche Indikationen im Therapiealgorithmus der NVL, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 1.7.2017 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt.

Wirkstoff-klasse	Wirkstoff	Handels-name	Indikation laut AKdÄ/DEGAM	Indikation laut DGIM/DDG	mögliche Kombination laut Fachinfo	wichtigste Kontra-indikation(en)	BZ-Senkung	Nutzenbeleg (mikro- oder makrovask. Endpunkte)	Hypoglykämien (Monotherapie)	andere UAW	DDD /mg	Kosten/ DDD
Sulfonylharnstoff (SH)	Glibenclamid	Euglucon®, Generika	erste Linie, zweite Wahl	erste Linie, dritte Wahl	alle nicht Insulin freisetzende OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	7	0,16 €
	Glimepirid	Amaryl®, Generika	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, dritte Wahl	Metformin, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	2	0,11 €
	Gliclazid	Diamicon Uno®	erste Linie, zweite Wahl	erste Linie, dritte Wahl	Metformin, Acarbose, Insulin	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	60	0,55 €
	Gliquidon	Glurenorm®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, dritte Wahl	alle nicht Insulin freisetzende OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	30	0,38 €
Glinid	Repaglinid	Novonorm®, Generika	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, dritte Wahl	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	4	0,50 €
	Nateglinid	Starlix®	(Fachinfo: nur Kombination)	Fachinfo: nur Kombination (zweite Linie)	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	++	-	ja	Gewicht ↑	360	1,71 €
DPP-4-Hemmer	Sitagliptin	Januvia®, Xelevia®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, (Insulin)	(Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege	100	1,57 €
	Saxagliptin	Onglyza®	erste Linie, dritte Wahl	erste Linie, zweite Wahl	andere OAD, Insulin	mäßige und schwere Leberinsuffizienz, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege, Herzinsuffizienz (?)	5	1,17 €
GLP-1-Agonisten	Exenatide	Byetta®	keine	zweite und dritte Linie	Metformin, SH, Pioglitazon, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastro-intestinal	0,015	2,89 €
	Exenatide	Bydureon®	keine	zweite und dritte Linie	Metformin, SH, Pioglitazon	eGFR < 50 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastro-intestinal	0,286	4,24 €
	Liraglutid	Victoza®	keine	zweite und dritte Linie	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	Gastroparese, entzündl. Darmerkr., schwere Leberinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA IV	+++	+	nein	gastro-intestinal	1,2	3,80 €
	Albiglutid	Eperzan®			alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastro-intestinal	5,7	3,00 €
	Dulaglutid	Trulicity®			alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen	+++	-	nein	gastro-intestinal	0,16	2,71 €

Tabelle 3: Auf dem deutschen Markt verfügbare blutzuckersenkende Wirkstoffe, deren Wirkung durch die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen vermittelt wird, wesentliche Indikationen im Therapiealgorithmus der NVL, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 1.7.2017 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt.