

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

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

Aktualisierte Version 2020

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 Insulinanaloga (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,
- Linagliptin (als Monopräparat) und,
- Lixisenatid

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.

2013 wurden kontroverse Empfehlungen zum Einsatz der blutzuckersenkenden Medikamente in die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)² aufgenommen. Für 2020 ist eine Neufassung der NVL angekündigt. Dem Leser soll unter Berücksichtigung der seit 2013 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.^{4,5}

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.⁶ 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.⁷ 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.^{6,8} 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) und der HbA1c nicht über 8,5%⁹ 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.¹⁰

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 J- oder U-förmig mit einem Optimum bei 7,5% bzw. zwischen 6 und 8%.^{11,12} Eine aktuelle prospektive Auswertung des schwedischen Diabetesregisters legt nahe, den für das Gesamtüberleben optimalen HbA1c-Wert bei 6,5% anzusetzen. Für die Analyse wurden allerdings 44% der registrierten Typ-2-Diabetiker ausgeschlossen, überwiegend wegen vorbestehender makrovaskulärer Erkrankungen.¹³ Nach einer Untersuchung über 65-jähriger Diabetiker in Kopenhagen sind HbA1c-Werte unter 6,5% bei einer Diabetes-Dauer von mehr als 5 Jahren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.¹⁴

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 und Einbußen bezüglich der Lebensqualität¹⁵ erkaufte.

Die wichtigste Nebenwirkung ist 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. Schwere Hypoglykämien begünstigen eine dementielle Entwicklung.¹⁶ 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.¹⁷ Es ist ein Zusammenhang zu niedrigeren Zielwerten, häufigerer Anwendung einer intensivierten konventionellen Insulintherapie, zunehmender Komorbidität (insbesondere Nierenfunktionsstörungen und kognitive Beeinträchtigungen) 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.¹⁸ Eine unangemessen häufige HbA1c-Kontrolle bei stabil zufriedenstellend eingestellten Patienten (mehr als halbjährlich) trägt zu unnötigen und risikanten Therapieintensivierungen bei.¹⁹

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.⁶ 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 interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit HbA1c-Werten wurde berichtet.²⁰ 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.²¹

Ein HbA1c-Zielwert unter 6,5 % soll nach aktuellen Leitlinien^{9,22} Typ-2-Diabetikern nahegelegt werden, die diesen durch Lebensstiländerungen alleine, ohne Polypharmazie und ohne Medikamente erreichen können, die Hypoglykämien auslösen. Andere Empfehlungen und Leitlinien betonen die individuelle Zieldefinition²³ und die Bedeutung einer Untergrenze (6,5 %) des medikamentös anzustrebenden HbA1c-Zielkorridors, deren Unterschreitung Anlass zu einer Reduzierung der blutzuckersenkenden Medikation sein kann.²⁴ 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.²⁵ In den Interventionsarmen der weiter unten referierten kardiovaskulären Endpunktstudien mit SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten wurden die positiven Resultate bei einem mittleren HbA1c von

6,9 – 8,0 % erreicht. Lediglich in der Dulaglutid-Studie war der mittlere HbA1c im Interventionsarm anhaltend unter 7,0 % (bei einem Ausgangswert von 7,3 %).²⁶ 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.²² Für die meisten Patienten wird der Zielbereichskorridor 6,5 % bis 7,5 % angestrebt, ohne zu berücksichtigen, dass die Assoziation zu Folgeerkrankungen im HbA1c-Bereich unter 8 % einen flachen Kurvenverlauf zeigt.²⁷ Stoffwechselziele in diesem Bereich sind nach mehrjähriger Diabetesdauer häufig nur durch eine Insulinbehandlung oder Mehrfachkombinationen oraler Antidiabetika zu erreichen, die erhebliche Kosten verursachen und auf dem Hintergrund einer durchschnittlichen Komorbidität zu einer kritischen Polypharmazie beitragen.²⁸ 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.²⁸ 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.²⁹ Es wird eine Latenzphase ohne Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte von 8 Jahren angenommen.²⁸ 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.²⁹ 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.³⁰ In einem Cochrane Review zeigt sich dagegen kein signifikanter Nutzen einer strengeren Einstellung für die Verhinderung einer Verdoppelung des Serumkreatinins oder der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.³¹ Für die Verhinderung einer Neuropathie ergab sich in keiner der Metaanalysen^{29,30,32} ein signifikantes Ergebnis.

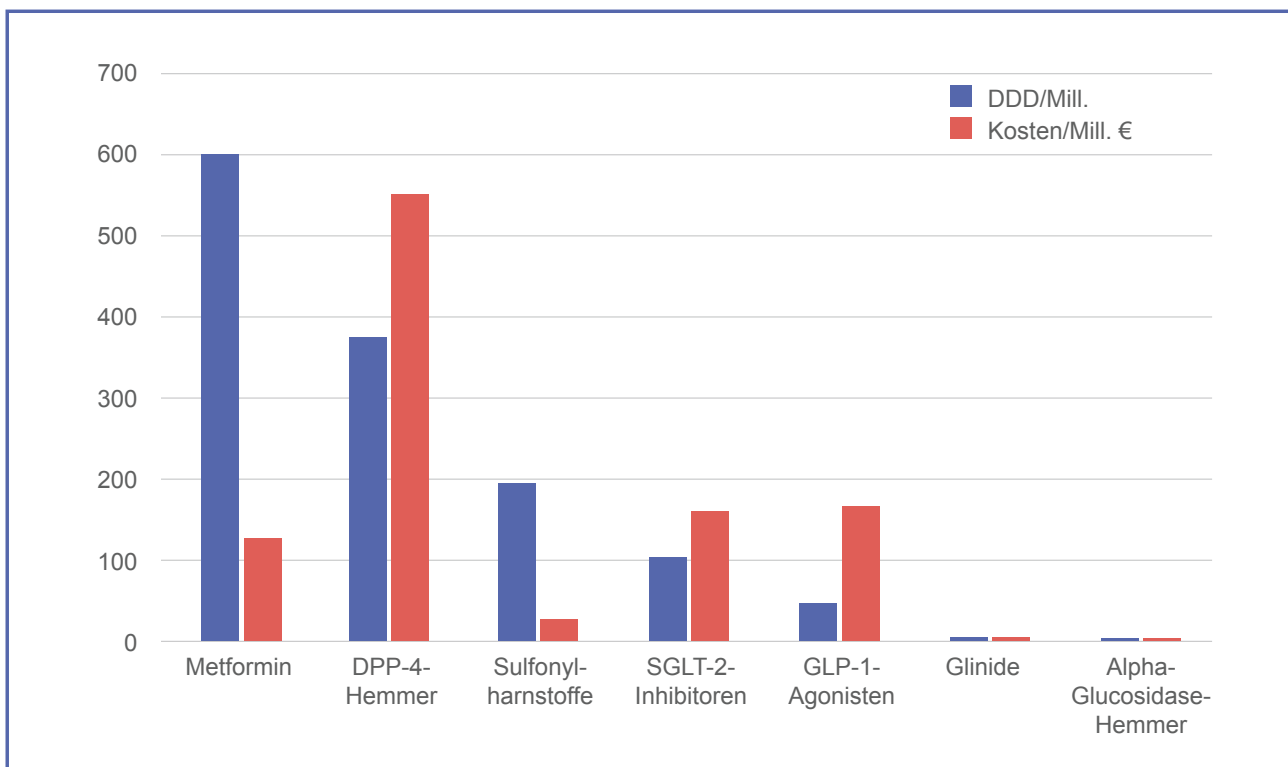
Ein positiver Effekt der intensiveren Blutzuckersenkung im Hinblick auf die Retinopathie kann mittels der ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) Skala zwar signifikant belegt werden.³⁰ Eine Verminderung der Inzidenz einer Retinopathie und von Verschlechterungen des Visus oder Erblindungen durch die intensivere Therapie ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. Bezüglich des Fortschreitens der Retinopathie und der Vermeidung von retinalen Photokoagulationen divergieren die Ergebnisse der Metaanalysen.^{29,33}

Bei den makrovaskulären Folgeerkrankungen beschränkt sich nach den zitierten Metaanalysen der Nutzen einer intensiveren Blutzuckersenkung auf eine grenzwertig signifikante Reduzierung der nicht-tödlichen Herzinfarkte.^{29,32} 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.²⁹

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 2018 bundesweit verordneten Antidiabetika (ohne Insuline) nach U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig und J. Klauber: Arzneiverordnungsreport 2019³⁴, 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.³⁵ 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.³⁶ 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 Datengrundlage 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.³⁶ Die Häufigkeit von Hypoglykämien ist bei Typ-2-Diabetes geringer als bei Typ-1-Diabetes und hängt unter anderem vom angestrebten Stoffwechselziel ab.^{37,38}

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.³⁶

Die häufigsten Nebenwirkungen von Metformin sind gastrointestinaler Art (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitverlust) und können durch eine einschleichende Dosierung abgemildert werden.⁶

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.⁴⁰ Eine große amerikanische Beobachtungsstudie zeigt eine Assoziation von Metforminverordnungen und stationär behandelten Azidosen nur bei Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/Min.⁴¹ Zur Vermeidung von Lactatazidosen 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 Fachinfo	Stellenwert	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	alle	eGFR <30 ml/Min	+++	++	nein	gastrointestinal	2000	0,18 €
Alpha-Glucosidase-Hemmer	Acarbose	Glucobay®, Generika	erste Linie	zweite Wahl	Metformin, SH, Insulin	entzündl. Darmerkr., Resorptionsstörungen, eGFR <25 ml/Min	+	-	nein	gastrointestinal	300	0,88 €
	Miglitol	Diastabol®	erste Linie	zweite Wahl	SH	entzündl. Darmerkr., Resorptionsstörungen, eGFR <25 ml/Min	+	-	nein	gastrointestinal	300	1,10 €
Glitazon	Pioglitazon	Actos®, Generika	zweite Linie	Verordnungsausschluss durch die AM-RL	Metformin, SH, (Insulin und Zweierkombi mit SH, nur wenn Metformin ungeeignet ist)	Herzinsuffizienz	++	-	nein	Flüssigkeitsretention	30	0,76 €
SGLT-2-Inhibitoren	Dapagliflozin	Forxiga®	zweite Linie	erste Wahl	alle	eGFR <45 ml/Min	+++	+	nein	RR-Abfall, Genitalmykose	10	1,06 €
	Empagliflozin	Jardiance®	zweite Linie	erste 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, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 15.10.2019 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt.
AM-RL = Arzneimittelrichtlinie

[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) empfahlen in der NVL 2013, 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 zurückhaltenderen Stoffwechselziel Rechnung getragen werden muss.

Nach drei 2016 veröffentlichten Metaanalysen zum Vergleich von Insulintherapien bei Typ-2-Diabetes mit anderen Blutzucker senkenden Therapien bzw. Plazebo oder Diät^{42–44} 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 Kg³⁶) 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 Herzinfarkttrisikos oder des Schlaganfalltrisikos unter Sulfonylharnstoffen.⁴⁵ Die Mortalität wird weder durch den Einsatz von Sulfonylharnstoffen als Erstlinientherapie noch als Kombinationspartner zusätzlich zu Metformin gesteigert. In einem aktuellen Cochrane Review⁴⁶ wurden randomisierte kontrollierte Studien zusammengefasst, die Sulfonylharnstoffe mit anderen oralen Antidiabetika bzw. GLP-1-Agonisten jeweils zusätzlich zu Metformin verglichen. Dabei fand sich eine Verminderung der leichten und mittelschweren Hypoglykämien für alle Gruppen im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen, für Glitazone, DPP-4-Hemmer und SGLT-2-Inhibitoren auch der schweren Hypoglykämien. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden unzureichend oder in einer für eine aussagekräftige Auswertung nicht ausreichenden Zahl erfasst. Bei niedriger bis sehr niedriger Ergebnissicherheit fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse oder mikrovaskuläre Komplikationen (terminale Niereninsuffizienz, Erblindung oder schwere Sehbehinderung, Amputationen der unteren Extremitäten).

Aktuell wurden die Ergebnisse der im erwähnten Cochrane Review noch nicht berücksichtigten CAROLINA-Studie publiziert.⁴⁷ Über 6000 Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko wurden doppelt-blind randomisiert im Median 6,3 Jahre lang mit dem DPP-4-Hemmer Linagliptin oder dem Sulfonylharnstoff Glimperid (maximal 4 mg/Tag) überwiegend zusätzlich zu Metformin behandelt. Kardiovaskuläre Ereignisse traten bei 11,8% der Linagliptin-Gruppe und 12,0% der Glimperid-Gruppe auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht

signifikant (10,2% vs. 11,2%). Hypoglykämien waren erwartungsgemäß unter Glimperid deutlich häufiger. Mit der Studie wurde die Nichtunterlegenheit von Linagliptin im Vergleich zu Glimperid bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit belegt. Sie stärkt gleichzeitig die Datenbasis zur kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe, die bei Beachtung einer einschleichenden Dosierung, Schulung der Patienten zur Hypoglykämievermeidung und Vermeidung einer Absenkung des HbA1c unter 7% einen Stellenwert in der Therapie behalten.⁴⁸

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.⁴⁹

Alternative Monotherapien

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) empfahlen in der NVL 2013 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 nannten 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 kämen.² Die folgende Erörterung ist nach den Wirkstoffgruppen gegliedert, so dass ihre Anwendung als Monotherapie und im Rahmen von Kombinationen aus Gründen der Übersichtlichkeit zusammengefasst dargestellt werden, ohne eine Übertragbarkeit der Resultate zwischen den verschiedenen Behandlungssituationen bzw. Patientengruppen zu postulieren.

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 ma-

ximalen 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 einer 2019 erschienenen Netzwerkmetaanalyse nicht gefunden.⁵⁰ 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.⁵¹ 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.⁵² Rosiglitazon wurde wegen eines erhöhten Risikos von Herzinfarkten vom Markt genommen.⁵³ Pioglitazon war in der randomisierten PROactive Studie⁵¹ mit einer erhöhten Inzidenz von Blasenkarzinomen assoziiert. Diese Assoziation wurde im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen in der TOSCA.IT Studie nicht reproduziert.⁵⁴ Wegen der Heterogenität und Verzerrungsanfälligkeit der vorliegenden Beobachtungsstudien ist eine abschließende Bewertung nicht möglich.⁵⁵

Die **Alpha-Glucosidasehemmer** Acarbose und Miglitol senken 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.⁵⁶ Eine Metaanalyse randomisierter Studien mit Mono- und Kombinationstherapien findet eine HbA1-Senkung von 0,55 Prozentpunkten bei Asiaten und 0,71 % bei Nicht-Asiaten durch Alpha-Glucosidasehemmer im Vergleich zu Placebo.⁵⁷ 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	Handelsname	Indikation laut Fachinfo	Stellenwert	mögliche Kombination laut Fachinfo	wichtigste Kontraindikation(en)	BZ-Senkung	Nutzen-beleg (mikro- oder makrovask. Endpunkte)	Hypoglykämien (Monotherapie)	andere UAW	DDD /mg	Kosten/ DDD
Sulfonylharnstoff (SH)	Glibenclamid	Manini [®] , Generika	erste Linie	zweite Wahl	alle nicht Insulin freisetzende OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	7	0,16 €
	Glimepirid	Amaryl [®] , Generika	erste Linie	zweite Wahl	Metformin, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	2	0,12 €
	Gliclazid	Diamicon Uno [®] Generikum	erste Linie	zweite Wahl	alle mit Vorsicht	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	60	0,46 €
	Gliquidon	Glurenorm [®]	erste Linie	zweite Wahl	alle nicht Insulin freisetzende OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	30	0,40 €
Glinid	Repaglinid	Novonorm [®] , Generika	erste Linie	Verordnungsausschluss durch die AM-RL - außer bei eGFR < 25 ml/Min und fehlender Alternative	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	4	0,60 €
	Nateglinid	Starlix [®]	zweite Linie (nur in Kombination mit Metformin)	Verordnungsausschluss durch die AM-RL	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	++	-	ja	Gewicht ↑	360	1,76 €
DPP-4-Hemmer	Sitagliptin	Januvia [®] , Xelvia [®]	zweite Linie	dritte Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, Insulin (stabile Dosis)	(Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese, Dosisanpassung bei eGFR < 45 ml/Min.)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege	100	1,40 €
	Saxagliptin	Onglyza [®]	zweite Linie	dritte Wahl	andere OAD, Insulin	mäßige und schwere Leberinsuffizienz, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese, Dosisanpassung bei eGFR < 45 ml/Min.)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege, Herz-insuffizienz (?)	5	1,03 €
	Vildagliptin	Galvus [®] , Jalra [®]	zweite Linie	dritte Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, Insulin (stabile Dosis)	Funktionsstörung der Leber, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese, Dosisanpassung bei eGFR < 50 ml/Min.)	++	-	nein	Arthralgien(?)	100	1,14 €
GLP-1-Agonisten	Exenatide	Byetta [®]	zweite Linie (nur in Kombination mit Metformin, SH, Pioglitazon oder Basalinsulin)	dritte Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastrointestinal	0,015	2,98 €
	Exenatide	Bydureon [®]	zweite Linie (nur in Kombination mit oralen Antidiabetika oder Basalinsulin)	dritte Wahl	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastrointestinal	0,286	4,24 €
	Liraglutid	Victoza [®]	zweite Linie	zweite Wahl	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	Gastroparese, entzündl. Darmerkr., schwere Leberinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA IV	+++	+	nein	gastrointestinal	1,2	3,80 €
	Dulaglutid*	Trulicity [®]	zweite Linie	zweite Wahl	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	eGFR < 15 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen	+++	+	nein	gastrointestinal	0,16	2,71 €

*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum

Tabelle 3: Auf dem deutschen Markt verfügbare blutzuckersenkende Wirkstoffe, deren Wirkung durch die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen vermittelt wird, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 15.10.2019 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt.
AM-RL = Arzneimittelrichtlinie

[Vergrößerte Version der Tabelle am Ende des Artikels!](#)

DPP-4-Hemmer

Die DPP-4-Hemmer (in Deutschland verfügbar: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin, Linagliptin nur in einer Fixkombination mit Empagliflozin) gehören zu den Inkretin basierten Therapien.⁵⁷ 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 (und anderer Peptide) 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.³⁶

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.⁵⁹ 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 (82 %), Pioglitazon (3 %), einem Sulfonylharnstoff (45 %) und/oder Insulin (23 %) eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Placebo in Bezug auf einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt.⁶⁰ Eine ähnlich konzipierte 2-Jahres-Studie mit Saxagliptin (zusätzlich zu Metformin bei 70 %, Insulin bei 41 %, Sulfonylharnstoffen bei 40 %, Glitazonen bei 6 %; über 16 000 Pa-

tienten) zeigte ein ähnliches Ergebnis für den primären Endpunkt.⁶¹ Hier fand sich jedoch eine erhöhte Rate von Krankenhausaufnahmen wegen einer Herzinsuffizienz unter Saxagliptin, vor allem im ersten halben Jahr der Behandlung.⁶² Mit Vildagliptin wurde bislang keine kardiovaskuläre Endpunktstudie durchgeführt. Metaanalysen randomisierter Studien,⁶³ auch mit Einbeziehung von Beobachtungsstudien,⁶⁴ erlauben noch keine definitive Aussage über die Kausalität. Es bleibt offen, ob es sich bei der Begünstigung der Herzinsuffizienz um einen Klasseneffekt handelt oder ob das Problem auf Saxagliptin und Alogliptin beschränkt ist, für die die FDA einen entsprechenden Warnhinweis veröffentlicht hat (<https://www.fda.gov/media/96895/download>). Für Linagliptin fand sich in den noch nicht in die Metaanalysen einbezogenen Studien weder im Vergleich zu Placebo⁶⁵ noch im Vergleich zu Glimperid⁴⁷ eine häufigere stationär behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz.

Der Verdacht der Auslösung einer Pankreatitis durch DPP-4-Inhibitoren hat sich in den kardiovaskulären Endpunktstudien ergeben^{66,67} und in einer umfangreichen Metaanalyse bestätigt.⁶⁸ Das Risiko ist jedoch gering (5,5 zusätzliche Pankreatitiden pro 10 000 Patientenjahre).⁶⁶ Der Verdacht eines (geringfügig) erhöhten Risikos von Pankreaskarzinomen unter Inkretin basierten Therapien ergab sich aus Daten des Spontanmeldesystems⁶⁹ und hat sich bislang in epidemiologischen Studien nicht bestätigt.⁷⁰

SGLT-2-Inhibitoren

SGLT-2-Inhibitoren (In Deutschland verfügbar: Dapagliflozin und Empagliflozin, Ertugliflozin nur in Kombination mit Sitagliptin) führen zu einer verstärkten Glukoseausscheidung über die Niere, auch unterhalb der Nierenschwelle. In der Monotherapie induzieren sie keine Hypoglykämien. Sie fördern durch den Kalorienverlust eine Gewichtsabnahme, die durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme abgeschwächt zu werden scheint.^{71,72} Ihre Anwendung ist nicht unproblematisch. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance oder eGFR unter 45 ml/Min.) verlieren sie ihre Wirksamkeit und sind kontraindiziert: Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 45 und 60 ml/Min. sollte eine Therapie nicht begonnen werden, kann aber (bei Empagliflozin 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.

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. In den Zulassungsstudien waren auch Harnwegsinfektionen häufiger als in den Kontrollarmen.⁷³ Eine Fournier-Gangrän wird bei 15 von 100 000 mit einem SGLT-2-Inhibitor behandelten Männern diagnostiziert – im Vergleich zu 10 unter DPP-4-Hemmern und 5 unter GLP-1-Agonisten. Die Unterschiede sind nicht signifikant.⁷⁴ Unter Dapagliflozin und Empagliflozin aufgetretene Fälle von Blasenkrebs sind Anlass zu weiterer Beobachtung.^{72,75}

In seltenen Fällen kam es zu Ketoazidosen bei Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit SGLT-2-Inhibitoren.⁷⁶ Bei unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, star-

kem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit unter SGLT-2-Inhibitoren muss auch bei normnahen Blutzuckerwerten an diese Möglichkeit gedacht werden.⁷⁷ Bei Krankenhausbehandlung wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit soll die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor unterbrochen werden.

Als weitere seltene Nebenwirkung ist aufgrund von Spontanmeldungen 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 nichtsteroidalen Antirheumatika begünstigt.⁷⁸ Es wird empfohlen, SGLT-2 Inhibitoren vor Kontrastmittelanwendung zu pausieren. Nach einer Metaanalyse der randomisierten Endpunktstudien tritt akutes Nierenversagen unter SGLT-2-Inhibitoren signifikant weniger häufig auf als unter Placebo.⁷⁹

Das unter Canagliflozin beobachtete erhöhte Risiko von Zehen- und Mittelfußamputationen⁸⁰ wurde in einem Risikobewertungsverfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde bestätigt (https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-prac-concludes-diabetes-medicine_en.pdf). Nach einer umfangreichen Auswertung der im Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren (61 % Dapagliflozin, 38 % Empagliflozin) in Schweden und Dänemark beobachteten unerwünschten Ereignisse handelt es sich wahrscheinlich um einen Klasseneffekt. Amputationen erfolgten im Vergleich zu den mit GLP1-Agonisten behandelten Patienten ungefähr doppelt so häufig.⁸¹

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 jeweiligen 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.⁸² Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulärer Vorerkrankung wurden im Median 3,1 Jahre mit Empagliflozin (10 mg oder 25 mg täglich) zusätzlich zur Standardtherapie (ca. 74 % Metformin, 48 % Insulin, 43 % Sulfonylharnstoffe) 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 (zwei von zahlreichen sekundären bzw. weiteren Endpunkten) 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.⁸³ Unter Berücksichtigung dieser Studie hat der GBA 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 erhal-

ten. 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 NCT01167881⁸⁴). Für eine Monotherapie mit Empagliflozin gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Ertugliflozin wird nur in fester Kombination mit Sitagliptin für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus angeboten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der ... Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im GBA-Beschluss vom 1.11.2018 wird kein Beleg eines Zusatznutzens im Vergleich zu einer Kombination aus Humaninsulin und Metformin bzw. Empagliflozin oder Liraglutid bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gesehen (direkt vergleichende Studien liegen nicht vor). Eine Placebo kontrollierte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie (NCT01986881) wird voraussichtlich Ende 2019 abgeschlossen. Derzeit kann kein besonderer Stellenwert für Ertugliflozin erkannt werden.⁸⁵

2018 wurden die Ergebnisse einer primär als Nichtunterlegenheitsstudie konzipierten kardiovaskulären Sicherheitsstudie für Dapagliflozin (bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mehreren Risikofaktoren) publiziert.⁸⁶ Bezüglich des bei Studienbeginn festgelegten primären Endpunktes (Kombination aus Myocardinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod) war Dapagliflozin (zusätzlich zur Standardtherapie: 82 % Metformin, 41 % Insulin, 42 % Sulfonylharnstoffe) Placebo nicht unterlegen, aber auch nicht signifikant besser als Placebo. Während der laufenden Studie wurde aufgrund des EMPA-REG Ergebnisses die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und stationären Behandlungen wegen Herzinsuffizienz als zweiter primärer Endpunkt definiert. Dieser wurde durch Dapagliflozin signifikant von 5,8 % auf 4,9 % der Patienten gesenkt, und zwar ausschließlich durch eine Verringerung der stationären Behandlungen

wegen Herzinsuffizienz. Aufgrund der Studienergebnisse stellte der GBA am 19. Dezember 2019 bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen Dapagliflozin enthaltender Kombinationstherapien fest. Für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko ist ein Zusatznutzen nicht belegt, da sie nicht in die eingereichte Studie aufgenommen worden waren. Auch für eine Monotherapie ist der Zusatznutzen nicht belegt, da unklar bleibt, ob die wenigen in der vorgelegten Studie so behandelten Patienten das Kriterium der Metformin-Unverträglichkeit erfüllten.

Eine Metaanalyse der kardiovaskulären Endpunktstudien mit SGLT-2-Inhibitoren bestätigte den Nutzen dieser Wirkstoffe im Hinblick auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt bei Typ 2 Diabetikern mit kardiovaskulären Vorerkrankungen als Klasseneffekt sowie die Reduzierung stationär behandlungsbedürftiger Herzinsuffizienz.⁸⁷ Aufgrund dieser Daten ist der Stellenwert von Empagliflozin und Dapagliflozin in den Diabetes Leitlinien für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen, Herzinsuffizienz oder hohem Risiko für Herzinsuffizienz in den Vordergrund gerückt.⁸⁸ Es ist zu beachten, dass eine Monotherapie nur zugelassen ist, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Nach einer aktuellen Metaanalyse ist ein renoprotektiver Effekt der SGLT-2-Inhibitoren für den kombinierten Endpunkt Dialyse, Nierentransplantation und renal bedingte Todesfälle belegt.⁷⁹

GLP-1-Agonisten

Die zu injizierenden Wirkstoffe Exenatid, Liraglutid und Dulaglutid sind Analoga des Glukagon ähnlichen Peptids 1 (GLP-1). Lixisenatid, Albiglutid 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 möglicherweise auch Pankreaskarzinomen durch Inkretin basierte Therapien wird ein Risikosignal für Gallenerkrankungen^{89, 90} durch GLP-1-Agonisten angegeben.

In den letzten Jahren wurden 6 kardiovaskuläre Endpunktstudien mit GLP-1-Agonisten publiziert: In der ELIXA-Studie wurde Typ-2-Diabetikern mit stationär behandeltem akutem Koronarsyndrom im vorangegangenen 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.⁹¹

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 den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkte und Schlaganfälle) gezeigt.⁹²

Die LEADER-Studie wurde bei mindestens 50 Jahre alten Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Vor Erkrankung, Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/Min.) oder hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt. Sie war ebenfalls primär als Nichtunterlegenheitsstudie 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 (zu Studienbeginn: 76 % Metformin, 51 % Sulfonylharnstoffe, 45 % Insulin) 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.⁹³ Die Auswertung bezüglich der Nephropathie wurde separat publiziert⁹⁴. 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.

Mit den wie Dulaglutid nur einmal wöchentlich zu injizierenden GLP-1-Agonisten Semaglutid und Albiglutid wurden die kardiovaskulären Endpunktstudien SUSTAIN-6⁹⁵ bei mindestens 50 Jahre alten Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Vor Erkrankung, Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/Min.) oder hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. HARMONY⁹⁶ bei Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Erkrankung durchgeführt. Es fand sich eine Nichtunterlegenheit von Semaglutid im Vergleich zu Placebo mit einer Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes um relativ 26 %, um 0,5 Prozentpunkte besseren HbA1c in Bezug auf den den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkte und Schlaganfälle) gezeigt.⁹²

absolut 1,2 %; für Albiglutid fand sich eine signifikante Reduktion desselben Endpunktes um relativ 22 %, absolut 2 %. Die Gesamtmortalität war in beiden Studien unbeeinflusst.

In einer ähnlichen Studie mit Duglaglutid (REWIND) hatten nur 31,4 % der 9901 Teilnehmer zu Beginn eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.²⁶ Es zeigte sich bei im Median 5,4 jähriger Beobachtung eine knapp signifikante Reduktion des gleichen kombinierten Endpunktes von 13,4 auf 12 % der Patienten und der nicht tödlichen Schlaganfälle von 3,5 auf 2,7 %. Die Gesamtmortalität war mit 10,8 % unter dem Verum im Vergleich zu 12 % nicht signifikant vermindert.

Nach einer Metaanalyse ohne die REWIND-Studie reduzieren GLP-1-Agonisten den dargestellten kombinierten kardiovaskulären Endpunkt bei Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Vorerkrankung (Exenatid und Lixisenatid weniger deutlich als die übrigen).⁹⁷ Der renoprotektive Effekt beschränkt

sich jedoch im wesentlichen auf die Verhinderung der Zunahme einer Albuminurie. Die GLP-1-Agonisten stehen in den Behandlungsempfehlungen für die meisten Patienten mit einem HbA1c unter 11 % vor Insulin, sofern die Stoffwechselsituation eine Injektionsbehandlung erfordert.⁸⁸

Die Stellung von Metformin als Mittel der ersten Wahl (beim Fehlen von Kontraindikationen) ist auf der Grundlage der übereinstimmenden Ergebnisse von randomisierten und Beobachtungsstudien in Bezug auf eine gesenkte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität sowie reduzierte kardiovaskuläre Ereignisse davon nicht berührt. 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.⁶

Weiterhin ist Insulin das einzige während einer Schwangerschaft ohne Bedenken anwendbare blutzuckersenkende Pharmakon.⁹⁸ 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 Analog. Seitens der AKdÄ und DEGAM wird in der NVL 2013 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.⁹⁹ Unbestritten ist die Notwendigkeit einer zusätzlichen Patientenschulung bei Einleitung und bei Intensivierung der Insulintherapie (Injektionstechnik, Blutzuckerselbstmessung, Kohlenhydratmengenschätzung, eventuell Insulindosisanpassung).

Wegen günstiger Auswirkungen auf Surrogatpara-

	Insulin	Wirkbeginn (Min.)	Maximum (Std.)	Wirkdauer (Std.)	Kosten/ DDD
Schnell wirksam	Normalinsulin human	?–30	2	5–8	1,20 €
	Insulin Lispro 100 IE/ml	5–20	1	2–5	1,43 €
	Insulin Lispro 200 IE/ml	5–20	1	2–5	1,63 €
	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	1,69 €
	Insulin Glargin 300 IE/ml***	?	16	32–36	1,87 €
	Insulin Detemir	60–120	6–8 (?)	18–24	1,93 €
	Insulin Degludec 100 IE/ml****			42	1,38 €
	Insulin Degludec 200 IE/ml****	60–120	6–8 (?)	42	1,38 €
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 Molitch⁹⁹, *Fachinfo Fiasp[®] bzw. ***Shiramoto et al.¹⁰⁰ bzw. ****Abbet et al.¹⁰¹, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 15.10.2019 auf der Basis der größten Packung mit Penampullen bzw. Fertigpens, DDD = 40 E, **Insulin Glargin 100 IE/ml auch als Biosimilar verfügbar, Reimportpräparate und Rabattverträge sind nicht berücksichtigt.

meter (HbA1c) und intermediäre Behandlungsziele wie die Gewichtskontrolle wird zunehmend die Kombination von (Basal-) Insulin mit einem GLP-1-Agonisten befürwortet.¹⁰² Für entsprechende Fixkombinationen fand der GBA 2015 und 2016 und 2018 keine Belege für einen Zusatznutzen. 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.

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

plementäre Insulintherapie² oder in Kombination mit einem Basalinsulin als intensiviertere konventionelle Insulintherapie oder Basis-Bolus-Konzept).¹⁰³

Eine weniger aufwändige Alternative für die Ersteinstellung ist neben der alleinigen Basalinsulingabe die mehrmals tägliche Mischinsulinverabreichung (konventionelle Insulintherapie).¹⁰⁴ 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“).^{105,106} Ähnlich wurde im UKPDS-Studienarm mit intensivierter Blutzuckerkontrolle durch primären Einsatz von Insulin verfahren: Ultralente-Zink oder NPH-Insulin wurde ab einer Tagesdosis von 14 E oder bei präprandia-

len oder spätabendlichen Blutzuckerwerten über 7 mmol/L (126 mg/dl) durch präprandiales Normalinsulin ergänzt.²⁵ 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.¹⁰⁷ Drei bereits erwähnte Metaanalysen unterschiedlich selektierter randomisierter Studien machten 2016 darauf aufmerksam, dass ein Nutzen von Insulin im Vergleich zu anderen Antidiabetika oder Diät und Placebo im Hinblick auf die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse bisher nicht bewiesen ist: im Vergleich zu oralen Antidiabetika,⁴⁴ unter Einbeziehung von GLP1-Agonisten,⁴² beschränkt auf Studien mit mindestens 3 Jahren Beobachtungsdauer.⁴³ 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.¹⁰⁸ 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 ließ sich in den meisten Beobachtungsstudien nicht bestätigen. Unsicherheiten bleiben bezüglich einer möglichen Assoziation von Insulin Glargin mit Mammakarzinomen.¹⁰⁹ Die EMA hat die diesbezügliche Risikobewertung 2013 mit einer Entwarnung abgeschlossen.

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 In einer aktuell publizierten retrospektiven Beobachtungsstudie zeigten sich weder eine bessere Stoffwechsellage noch eine Reduktion der Hypoglykämien mit Vorstellung in Notaufnahmen durch Analoga im Vergleich zu NPH-Insulin.¹¹⁰ Ein Nachteil der NPH-Insuline und der Mischinsuline (human oder analog) ist die auch bei ausgiebiger Durchmischung der Suspension vor der Injektion verbleibende Dosiergenauigkeit.¹⁰⁷

Schnellwirksame Insulinanaloga reduzieren auch bei Typ-2-Diabetikern den postprandialen Blutzuckeranstieg im Vergleich zu humanem Normalinsulin. Sie beeinflussen nicht den HbA1c-Wert.¹¹¹ Eine Verminderung von Hypoglykämien oder eine Verbesserung der Lebensqualität durch schnellwirksame Insulinanaloga ist für Typ-2-Diabetiker nicht belegt.¹¹¹ Das weitgehende Fehlen von Evidenz für eine Überlegenheit der Analoga wurde in Cochrane Reviews^{112,113} und einer aktuellen Übersicht¹¹⁴ dargestellt.

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.¹¹⁵ 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 und gegebenenfalls dreimal täglicher Verabreichung im ambulanten Bereich länger ohne erneute stationäre Therapieumstellungen fortgesetzt werden.¹¹⁶ Sie liegt in puncto Hypoglykämien und Gewichtszunahme zwischen der reinen Basalinsulingabe und der prandialen Insulintherapie bzw. Basis-Bolus-Therapie.¹¹⁷

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.¹⁰⁷ 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).¹¹⁸ 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.¹¹⁹ 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.^{120–122}

Therapieversager und Kombinationen

Ein Versagen der Erstlinien-Monotherapie sollte zum Anlass genommen werden, die Stoffwechsellage durch zusätzliche Veränderungen des Lebensstils zu verbessern. Die Erforderlichkeit einer (erneuten) Schulung des Patienten sollte geprüft werden. Sofern das nicht ausreicht, kommen nach der aktuellen Datenlage pharmakotherapeutisch eine Insulin-Monotherapie oder eine Metformin enthaltende Kombination in Betracht. Unter Berücksichtigung der in den letzten Jahren publizierten kardiovaskulären und renalen Endpunktstudien sind SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten den Sulfonylharnstoffen und Insulin als zumindest gleichwertig anzusehen. Unter dem Gesichtspunkt der Nierenprotektion und für Patienten mit einem Risiko für Herzinsuffizienz oder anamnestischer Herzinsuffizienz sind SGLT-2-Inhibitoren zu bevorzugen. Für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen wären bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen SGLT-2-Inhibitoren GLP-1-Agonisten gegenüber den übrigen Wirkstoffgruppen zu bevorzugen.

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.¹²³

Für Zweifachkombinationen ohne Metformin und für Dreifachkombinationen blutzuckersenkender Medikamente liegen vergleichbare Langzeitdaten aus randomisierten Studien nicht vor. Kombinationen von Sulfonylharnstoffen mit Gliniden oder von DPP-4-Hemmern mit GLP-1-Agonisten sind wegen der Überschneidung des Wirkmechanismus nicht sinnvoll.¹²⁴

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 polypragmatischen Herangehensweise (einschließlich Glinide und Sulfonylharnstoffe) zu einer erhöhten Mortalität (Gesamt und kardiovaskulär) geführt.¹²⁵ Dabei wurden Dreifachkombinationen und Insulintherapien häufiger als in der Standardtherapie-Gruppe (HbA1c-Ziel <7 %, erreicht 7,5 %) eingesetzt. In nachträglichen Auswertungen der ACCORD-Studie waren Hypoglykämien kein Prädiktor der Mortalität.¹²⁶ Beobachtungsstudien, die eine niedrigere Mortalität und weniger häufige kardiovaskuläre Ereignisse bei Kombination von Metformin mit einem SGLT-2-Inhibitor im Vergleich zu Kombinationen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin zeigten, wurden wegen methodischer Mängel entkräftet.¹²⁷

Bei jeder Ergänzung einer Insulin, Sulfonylharnstoffe 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. Eine Kombination von Sulfonylharnstoffen oder Gliniden mit Insulin erfordert erhöhte Aufmerksamkeit für das Hypoglykämie-Risiko. Die Kombination prandialer Insulingaben mit Gliniden ist nicht sinnvoll.¹²⁸

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.¹²⁹ 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.

Dr. med. Rainer Burkhardt
Oldenburg (Oldb.)

Literaturangaben

- Burkhardt, R. Zuckerzange - 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).
- Saad, M. F. et al. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 90, 229–235 (1991).
- Schatz, H. & Pfeiffer, A. F. H. *Diabetologie kompakt*, 5. Auflage. (Springer Berlin Heidelberg: 2014).
- American Diabetes Association 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 42, S13–S28 (2019).
- 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).
- Imran, S. A., Agarwal, G., Bajaj, H. S. & Ross, S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes* 42, S42 – S46 (2018).
- Tancredi, M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 1720–1732 (2015).
- 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).
- Cavero-Redondo, I., Peleteiro, B., Álvarez-Bueno, C., Rodríguez-Artalejo, F. & Martínez-Vizcaino, V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 7, e015949 (2017).
- Rawshani, A. et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 379, 633–644 (2018).
- Ghouse, J. et al. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 22, 231–242 (2020)
- Bradley, C. et al. Predictors of Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the PANORAMA Multinational Study of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 41, 267–276 (2018).
- Lee, A. K. et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia* 61, 1956–1965 (2018).
- 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 overtreatment and overtreatment among US adults with controlled type 2 diabetes, 2001-13: observational population based study. *BMJ* 351, h6138 (2015).
- Beck, R. M. R. W. Connor C. G. Mullen D. M. Wesley D. M. & Bergenstal 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).
- American Diabetes Association 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 42, S61–S70 (2019).
- Davies, M. J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 61, 2461–2498 (2018).
- Qaseem, A. et al. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 168, 569–576 (2018).
- 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).
- Gerstein, H. C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394, 121–130 (2019).
- Cryer, P. E. Individualized Glycemic Goals and an Expanded Classification of Severe Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 40, 1641–1643 (2017).
- 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).

29. 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).
30. 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).
31. Ruospo, M. et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD010137 (2017).
32. 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).
33. Zhang, X., Zhao, J., Zhao, T. & Liu, H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 49, 78–89 (2015).
34. Freichel, M. & Mengel, K. Antidiabetika. In: U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig und J. Klauber (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2019*, Heidelberg 471–490 (2019).
35. 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).
36. Bolen, S. et al. Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 173, (2016).
37. McCoy, R. et al. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 176, 969–978 (2016).
38. 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).
39. Flory, J. Will cardiovascular outcomes data on newer diabetes drugs bury the older agents? *JAMA Intern Med* 177, 301–302 (2017).
40. Boucaud-Maitre, D. et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diab Med* 33, 1536–1543 (2016).
41. Lazarus, B. et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med* 178, 903–910 (2018).
42. Anyanwagu, U., Mamza, J., Donnelly, R. & Idris, I. Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 121, 69–85 (2016).
43. 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).
44. 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).
45. 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).
46. Madsen, KS Kähler P Kähler LKA Madsbad S Gnesin F Metzendorf MI Richter B & Hemmingsen, B. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Datab Syst Rev* 4, CD012368.pub2 (2019).
47. Rosenstock, J. et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322, 1155–1166 (2019).
48. Müller, U. A., Farker, K., Kerner, W. & Mühlbauer, B. Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes. *Arzneiverordnung in der Praxis* 45, 116–123 (2018).
49. Palmer, S. et al. 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).
50. Jia, Y., Lao, Y., Zhu, H., Li, N. & Leung, S.-W. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 20, 1–12 (2019).
51. 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).
52. Betteridge, D. J. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diab Med* 28, 759–771 (2011).
53. Bourg, C. A. & Phillips, B. B. Rosiglitazone, myocardial ischemic risk, and recent regulatory actions. *Ann Pharmacother* 46, 282–289 (2012).
54. Vaccaro, O. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 887–897 (2017).
55. Ripamonti, E., Azoulay, L., Abrahamowicz, M., Platt, R. W. & Suissa, S. A systematic review of observational studies of the association between pioglitazone use and bladder cancer. *Diabet Med* 36, 22–35 (2019).

56. 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).
57. Gao, X. et al. Meta-analysis and critical review on the efficacy and safety of alpha-glucosidase inhibitors in Asian and non-Asian populations. *J Diabetes Investig* 9, 321–331 (2018).
58. 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).
59. Packer, M. Is the Popularity of Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitors Justified? Insights From Mechanistic Studies and Clinical Trials. *Am J Med* 131, e287 – e289 (2018).
60. Green, J. B. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 232–242 (2015).
61. Scirica, B. M. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369, 1317–1326 (2013).
62. Scirica, B. M. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 130, 1579–1588 (2014).
63. 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).
64. 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, i610 (2016).
65. Rosenstock, J., Perkovic, V., Johansen, O. & al, et Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 321, 69–79 (2019).
66. 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).
67. DeVries, J. H. & Rosenstock, J. DPP-4 Inhibitor-Related Pancreatitis: Rare but Real! *Diabetes Care* 40, 161–163 (2017).
68. Pinto, L. C., Rados, D. V., Barkan, S. S., Leitão, C. B. & Gross, J. L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep* 8, 782 (2018).
69. Elashoff, M., Matveyenko, A. V., Gier, B., Elashoff, R. & Butler, P. C. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1–Based Therapies. *Gastroenterology* 141, 150–156 (2011).
70. Boniol, M. et al. Incretin-Based Therapies and the Short-Term Risk of Pancreatic Cancer: Results From Two Retrospective Cohort Studies. *Diabetes Care* 41, 286–292 (2018).
71. Solini, A. Role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 53, 863–870 (2016).
72. 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).
73. 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).
74. Dave, C. V., Schneeweiss, S. & Paterno, E. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment With Risk of Hospitalization for Fournier Gangrene Among Men. *JAMA Intern Med* (2019). 179, 1587–1590
75. 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).
76. Fralick, M., Schneeweiss, S. & Paterno, E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med* 376, 2300–2302 (2017).
77. Ärzteschaft, Arzneimittelkommission der deutschen „Aus der UAW-Datenbank“ Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine). *Dtsch Aerztebl* 115, A1671 (2018).
78. 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).
79. Neuen, B. L. et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7, 845–854 (2019).
80. Neal, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377, 644–657 (2017).
81. Ueda, P. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 363, k4365 (2018).
82. Zinman, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 2117–2128 (2015).
83. Wanner, C. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375, 323–334 (2016).

84. 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 Diabetes Endocrinol* 2, 691–700 (2014).
85. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Ertugliflozin for type 2 diabetes. *JAMA* 319, 2434–2435 (2018).
86. Wiviott, S. D. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380, 347–357 (2019).
87. Zelniker, T. A. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393, 31–39 (2019).
88. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 42, S90–S102 (2019).
89. 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).
90. 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).
91. Pfeffer, M. A. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373, 2247–2257 (2015).
92. Holman, R. R. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377, 1228–1239 (2017).
93. Marso, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 311–322 (2016).
94. Mann, J. F. E. et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377, 839–848 (2017).
95. Marso, S. P. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375, 1834–1844 (2016).
96. Hernandez, A. F. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (HARMONY Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 392, 1519–1529 (2018).
97. Zelniker, T. A. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 139, 2022–2031 (2019).
98. Alexopoulos, A.-S., Blair, R. & Peters, A. L. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA* 321, 1811–1819 (2019).
99. Wallia, A. & Molitch, M. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 311, 2315–2325 (2014).
100. Shiramoto, M. et al. Single-dose new insulin glargine 300U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17, 254–260 (2015).
101. Abbet, N., Gastaldi, G. & Philippe, J. Insuline et anti-diabétiques oraux : comment les associer dans la pratique ambulatoire? *Rev Med Suisse* 12, 1097–1100 (2016).
102. 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).
103. 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).
104. 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 Diabetes* 6, 100–110 (2014).
105. 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).
106. Lechleitner, M. et al. Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 128 (Suppl. 2), 54–61 (2016).
107. Philippe, J. Quelle insuline pour quel patient en 2014? *Rev Med Suisse* 10, 1230–1234 (2014).
108. 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).
109. Wu, J. W., Filion, 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).
110. Lipska, K., Parker, M., Moffet, H., Huang, E. & Karter, A. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 320, 53–62 (2018).
111. 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).
112. Fullerton, B. et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Datab Syst Rev* 12, CD013228 (2018).

113. Horvath, K. et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Datab Syst Rev* 2, CD005613. pub3 (2007).
114. Egidi, G. Welchen Stellenwert haben Insulinanaloge in der Behandlung des Diabetes? *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 95, 360–365 (2019).
115. Holman, R. R. et al. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 361, 1736–1747 (2009).
116. Gordon, J., Pockett, R. D., Tetlow, A. P., McEwan, P. & Home, P. D. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract* 64, 1609–1618 (2010).
117. Anyanwagu, U., Mamza, J., Gordon, J., Donnelly, R. & Idris, I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *Diabetic Med* 34, 1728–1736 (2017).
118. Munshi, M. et al. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 176, 1023–1025 (2016).
119. Grady, D. Editor's note. Simplification of insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 176, 1025 (2016).
120. 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, h5364 (2015).
121. Trautmann, M. E. & Vora, J. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among individuals on basal insulin requiring treatment intensification. *Diabet Med* 35, 694–706 (2018).
122. 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).
123. Kooy, A. et al. 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).
124. Baar, M. J. B. van et al. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care* 41, 1543–1556 (2018).
125. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 2545–2559 (2008).
126. Seaquist, E. R. et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35, 409–414 (2012).
127. Suissa, S. Lower Risk of Death With SGLT2 Inhibitors in Observational Studies: Real or Bias? *Diabetes Care* 41, 6–10 (2018).
128. Owens, D. R. Stepwise intensification of insulin therapy in Type 2 diabetes management—exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diab Med* 30, 276–288 (2013).
129. 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	Handelsname	Indikation laut Fachinfo	Stellenwert	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	alle	eGFR < 30 ml/Min	+++	++	nein	gastrointestinal	2000	0,18 €
Alpha-Glucosidase-Hemmer	Acarbose	Glucobay®, Generika	erste Linie	zweite Wahl	Metformin, SH, Insulin	entzündl. Darmerkr., Resorptionsstörungen, eGFR < 25 ml/Min	+	-	nein	gastrointestinal	300	0,88 €
	Miglitol	Diastabol®	erste Linie	zweite Wahl	SH	entzündl. Darmerkr., Resorptionsstörungen, eGFR < 25 ml/Min	+	-	nein	gastrointestinal	300	1,10 €
Glitazon	Pioglitazon	Actos®, Generika	zweite Linie	Verordnungsausschluss durch die AM-RL	Metformin, SH, (Insulin und Zweierkombi mit SH, nur wenn Metformin ungeeignet ist)	Herzinsuffizienz	++	-	nein	Flüssigkeitsretention	30	0,76 €
SGLT-2-Inhibitoren	Dapagliflozin	Forxiga®	zweite Linie	erste Wahl	alle	eGFR < 45 ml/Min	+++	+	nein	RR-Abfall, Genitalmykose	10	1,06 €
	Empagliflozin	Jardiance®	zweite Linie	erste 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, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 15.10.2019 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt.
AM-RL = Arzneimittelrichtlinie

Wirkstoff-klasse	Wirkstoff	Handelsname	Indikation laut Fachinfo	Stellenwert	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	Maninil®, Generika	erste Linie	zweite Wahl	alle nicht Insulin freisetzen OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	7	0,16 €
	Glimepirid	Amaryl®, Generika	erste Linie	zweite Wahl	Metformin, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	2	0,12 €
	Gliclazid	Diamicron Uno® Generikum	erste Linie	zweite Wahl	alle mit Vorsicht	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	+	ja	Gewicht ↑	60	0,46 €
	Gliquidon	Glurenorm®	erste Linie	zweite Wahl	alle nicht Insulin freisetzen OAD, (Insulin)	schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	30	0,40 €
Glinid	Repaglinid	Novonorm®, Generika	erste Linie	Verordnungsausschluss durch die AM-RL - außer bei eGFR < 25 ml/Min und fehlender Alternative	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	+++	-	ja	Gewicht ↑	4	0,60 €
	Nateglinid	Starlix®	zweite Linie (nur in Kombination mit Metformin)	Verordnungsausschluss durch die AM-RL	Metformin	schwere Leberfunktionsstörung	++	-	ja	Gewicht ↑	360	1,76 €
DPP-4-Hemmer	Sitagliptin	Januvia®, Xelvia®	zweite Linie	dritte Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, Insulin (stabile Dosis)	(Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese, Dosisanpassung bei eGFR < 45 ml/Min.)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege	100	1,40 €
	Saxagliptin	Onglyza®	zweite Linie	dritte Wahl	andere OAD, Insulin	mäßige und schwere Leberinsuffizienz, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese, Dosisanpassung bei eGFR < 45 ml/Min.)	++	-	nein	Infektionen der oberen Atemwege, Herzinsuffizienz (?)	5	1,03 €
	Vildagliptin	Galvus®, Jalra®	zweite Linie	dritte Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, Insulin (stabile Dosis)	Funktionsstörung der Leber, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese, Dosisanpassung bei eGFR < 50 ml/Min.)	++	-	nein	Arthralgien (?)	100	1,14 €
GLP-1-Agonisten	Exenatide	Byetta®	zweite Linie (nur in Kombination mit Metformin, SH, Pioglitazon oder Basalinsulin)	dritte Wahl	Metformin, SH, Pioglitazon, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastro-intestinal	0,015	2,98 €
	Exenatide	Bydureon®	zweite Linie (nur in Kombination mit oralen Antidiabetika oder Basalinsulin)	dritte Wahl	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Basalinsulin	eGFR < 30 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen, (Vorsicht bei Pankreatitis in der Anamnese)	+++	-	nein	gastro-intestinal	0,286	4,24 €
	Liraglutid	Victoza®	zweite Linie	zweite Wahl	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	Gastroparese, entzündl. Darmerkr., schwere Leberinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA IV	+++	+	nein	gastro-intestinal	1,2	3,80 €
	Dulaglutid*	Trulicity®	zweite Linie	zweite Wahl	alle OAD außer DPP-4-Hemmer, Insuline	eGFR < 15 ml/Min, schwere gastrointestinale Erkrankungen	+++	+	nein	gastro-intestinal	0,16	2,71 €

*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum

Tabelle 3: Auf dem deutschen Markt verfügbare blutzuckersenkende Wirkstoffe, deren Wirkung durch die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen vermittelt wird, nur Monopräparate, Preisinfo laut ifap-App „Arznei aktuell“ Stand 15.10.2019 auf der Basis der größten Packung des preisgünstigsten Generikums, sofern verfügbar, Reimportpräparate nicht berücksichtigt.
AM-RL = Arzneimittelrichtlinie