

Literaturstudium
Beilage zum
Arzthandbuch
Therapie Aktiv



Update 2021 zur blutzuckersenkenden Therapie



IMPRESSUM

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

Österreichische Gesundheitskasse/VM3

Wissenschaftliche Leitung/Autor:

Prim. Dr. Reinhold Pongratz, MBA
Österreichische Gesundheitskasse
Landesstelle Steiermark

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Susanne Kaser
Assoz. Prof. Priv.-Doz Dr. Harald Sourij

Inhalte:

Therapieziele, Blutzuckersenkende
Therapie, Antidiabetika, Evidenzlage

Bilder:

© WavebreakmediaMicro – Fotolia.com

August 2021

Medieninhaber und Herausgeber:

Competence Center Integrierte
Versorgung, c/o Österreichische
Gesundheitskasse



 Dieser Artikel bietet Ihnen die Möglichkeit zum Erwerb von 2 Punkten für das Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer. Sie haben auf www.meindfp.at die Möglichkeit, den Artikel zu lesen und die zugehörigen Testfragen online zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung werden Ihnen die DFP-Punkte automatisch auf Ihr ÖÄK-Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit werden personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt. Sie beziehen sich auf Männer, Frauen und Personen alternativer Geschlechtsidentität in gleicher Weise. Bei ihrer Anwendung auf bestimmte Personen wird die jeweils geschlechtsspezifische oder die von der betroffenen Person gewünschte Form verwendet.

Beilage zum Arzthandbuch Therapie Aktiv (Update 2021 zur blutzuckersenkenden Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2)

Die Inhalte entsprechen der ÖDG-Leitlinie 2019, dem ÖDG Lipidupdate 2020 sowie dem ÖDG-Update Jänner 2021 zur Antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2.^{1, 2, 3}

1	Therapieziele der blutzuckersenkenden Therapie	4
2	Blutzuckersenkende Therapie	4
2.1	Lebensstilmodifikation	4
2.2	Medikamentöse blutzuckersenkende Therapie	4
2.3	Flowcharts	6
2.3.1	Therapie nach rezenter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2	6
2.3.2	Überblick zur blutzuckersenkenden Therapie	7
2.3.3	Blutzuckersenkende Therapie OHNE anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für atherosklerotische- kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte Herzinsuffizienz oder chronische Nierenerkrankung	8
2.3.4	Blutzuckersenkende Therapie MIT nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine atherosklerotische Erkrankung	9
2.3.5	Blutzuckersenkende Therapie bei Herzinsuffizienz	10
2.3.6	Blutzuckersenkende Therapie bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit Albuminurie	11
3	Antidiabetika	12
3.1	Antidiabetika im Überblick	12
3.1.1	Biguanide.....	13
3.1.2	SGLT2-Inhibitoren	13
3.1.3	GLP1-Rezeptor Agonisten	14
3.1.4	Thiazolidindion.....	14
3.1.5	Gliptine	15
3.1.6	Sulfonylharnstoffe	15
3.1.7	Glinide	15
3.1.8	Insulin und Insulinanaloga	15
3.2	Substanzgruppen und ihr Boxenstatus.....	17
4	Evidenzlage	17
4.1	Blutzuckersenkung	17
4.2	Substanzspezifische, kardiovaskuläre Effekte	18
4.2.1	SGLT2-Hemmer	18
4.2.2	GLP1-Analoga	20
4.2.3	PPAR-Gamma-Agonisten	20
4.2.4	Gliptine	21
4.2.5	Basalinsulinanaloga.....	21
5	Multiple Choice Fragen.....	24
6	Literaturverzeichnis	26

1 Therapieziele der blutzuckersenkenden Therapie

Die Hyperglykämie der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten trägt entscheidend zur Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen bei und ist Cofaktor bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen. Zu den primären Therapiezielen der antihyperglykämischen Therapie zählen daher das Vermeiden von Akutkomplikationen und Folgekomplikationen. Weitere Therapieziele sind Symptombfreiheit, der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität und Komaprophylaxe.

Das HbA_{1c} stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar:

Patientencharakteristika	HbA _{1c} -Zielwerte
Bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung	< 6,5 % (48 mmol/mol)
Für einen ausreichenden mikrovaskulären, makrovaskulären und zellulären Schutz gilt generell für die meisten Patienten:	< 7 % (53 mmol/mol)
Bei Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien und/oder eingeschränkter Lebenserwartung sowie multiplen Spätkomplikationen:	bis zu 8,0 % ausreichend (64 mmol/mol)

Tabelle 1: HbA_{1c}-Zielwerte der blutzuckersenkenden Therapie
Quelle: ÖDG-Leitlinie 2019

Sekundäre Richtgrößen neben dem HbA_{1c} sind:

Nüchtern glukose	< 130 mg/dl (ideal < 110 mg/dl)
Postprandiale Glucose (2 h nach einer Mahlzeit)	max. 180 mg/dl

Tabelle 2: Sekundäre Richtgrößen neben dem HbA_{1c}
Quelle: ÖDG-Leitlinie 2019

2 Blutzuckersenkende Therapie

2.1 Lebensstilmodifikation

Eine lebenslange Lebensstilmodifikation stellt die Basis jeder Diabetestherapie dar:

- Empfehlung zur Teilnahme an einer strukturierten Patientenschulung
- Empfehlungen für eine gesunde Ernährung
- Empfehlungen für eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht bzw. Adipositas
- Empfehlung zu regelmäßiger moderater körperliche Aktivität (30 Min./Tag oder 150 Min./Woche)
- Eine motivierende Beratung für ein rauchfreies Leben

2.2 Medikamentöse blutzuckersenkende Therapie

Basismedikation:

Mittel der ersten Wahl bei der blutzuckersenkenden Therapie ist Metformin (in der grünen Box im EKO). Bei einer Kontraindikation oder einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin muss

jedoch angepasst an die individuellen Erfordernisse des Patienten ein alternatives Medikament verordnet werden.

Zu berücksichtigen ist eine etwaige kardiovaskuläre Komorbidität, ein hohes Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung, eine bekannte Herzinsuffizienz (HI) oder eine chronische Nierenerkrankung (CKD). Die Möglichkeiten der Therapiemodifikation sind in Abbildung 3 bis Abbildung 6 und nachfolgend dargestellt.

Blutzuckersenkende Therapie OHNE anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte HI oder CKD (Abbildung 3):

Wird der HbA_{1c}-Zielwert unter der Metformintherapie bzw. unter einer anderen Medikation nach 3–6 Monaten nicht erreicht, so ist eine Therapieerweiterung entsprechend der Leitlinienempfehlungen indiziert:

- Pioglitazon (wenn mit Metformin keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte; in der grünen Box im EKO)
- DPP4-H (in der gelben Box im EKO als Zweitlinientherapie)
- SGLT2-H (in der gelben Box im EKO als Zweitlinientherapie (RE2))
- GLP1-A (in der gelben Box im EKO als Drittlinientherapie (RE1))

Wird der Zielwert nach weiteren 3 bis 6 Monaten noch immer nicht erreicht, so ist die Überweisung zum Facharzt oder zu einer Diabetesambulanz zu erwägen.

Blutzuckersenkende Therapie MIT nachgewiesener atherosklerotisch-kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko dafür (Abbildung 4):

Liegt ein hohes Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung vor oder steht bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung im Vordergrund so wird **rasch in Ergänzung zur Basistherapie eine Medikation mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit** notwendig:⁴

- SGLT2-Hemmer (im EKO als Zweitlinientherapie, gelbe Box, RE2 erstattet) – SGLT2-Hemmer können solange verschrieben werden, solange es die eGFR zulässt.
oder
- GLP1- Rezeptoragonisten (im EKO allerdings nur als Drittlinientherapie erstattet, gelbe Box RE1).

Wenn der HbA_{1c}-Zielwert nach 3–6 Monaten nicht erreicht wird, wird eine Therapieerweiterung mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit notwendig. Zur Verfügung stehen:

- Sulfonylharnstoff (in der grünen Box im EKO)
- Pioglitazon (wenn mit Metformin keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte; in der grünen Box im EKO)
- Basalinsulin (in der grünen Box im EKO)
- DPP4-Hemmer (in der gelben Box im EKO als Zweitlinientherapie)
- SGLT2-Hemmer (in der gelben Box im EKO als Zweitlinientherapie (RE2))
- GLP1-Analogen (in der gelben Box im EKO als Drittlinientherapie (RE1))

Spätestens dann, wenn der HbA_{1c}-Zielwert nach 3 bis 6 Monaten noch nicht erreicht wird ist eine Überweisung zum Facharzt oder zu einer Diabetesambulanz zu erwägen.

Blutzuckersenkende Therapie MIT Herzinsuffizienz – insbesondere HFrEF (Abbildung 5):

Steht eine Herzinsuffizienz im Vordergrund so sind zusätzlich zur Basistherapie (Metformin) SGLT2-Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz als Zweitlinientherapie zu erwägen.

Wird der HbA_{1c}-Zielwert nach 3–6 Monaten nicht erreicht, so ist die Überweisung des Patienten zum Facharzt oder zu einem Diabeteszentrum zu erwägen.

Blutzuckersenkende Therapie MIT chronischer Niereninsuffizienz mit Albuminurie (Abbildung 6):

Steht eine chronische Niereninsuffizienz mit Albuminurie im Vordergrund so ist zusätzlich zur Basistherapie (Metformin, WICHTIG: Anpassung der Metformindosierung) eine Therapieerweiterung notwendig:

- BEVORZUGT:
SGLT2-Hemmer mit Evidenz zur Progressionsreduktion einer chronischen Niereninsuffizienz – solange es die eGFR zulässt.
- ALTERNATIV:
SGLT2-Hemmer mit nachgewiesenem Benefit in CVOTs von Patienten mit T2D – solange es die eGFR zulässt.
- WENN SGLT2-HEMMER NICHT MÖGLICH SIND:
GLP1-A mit kardiovaskulärem Benefit.

Wird der HbA_{1c}-Zielwert nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, so ist die Überweisung des Patienten zum Facharzt oder zu einem Diabeteszentrum zu erwägen.

2.3 Flowcharts

2.3.1 Therapie nach rezenter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2

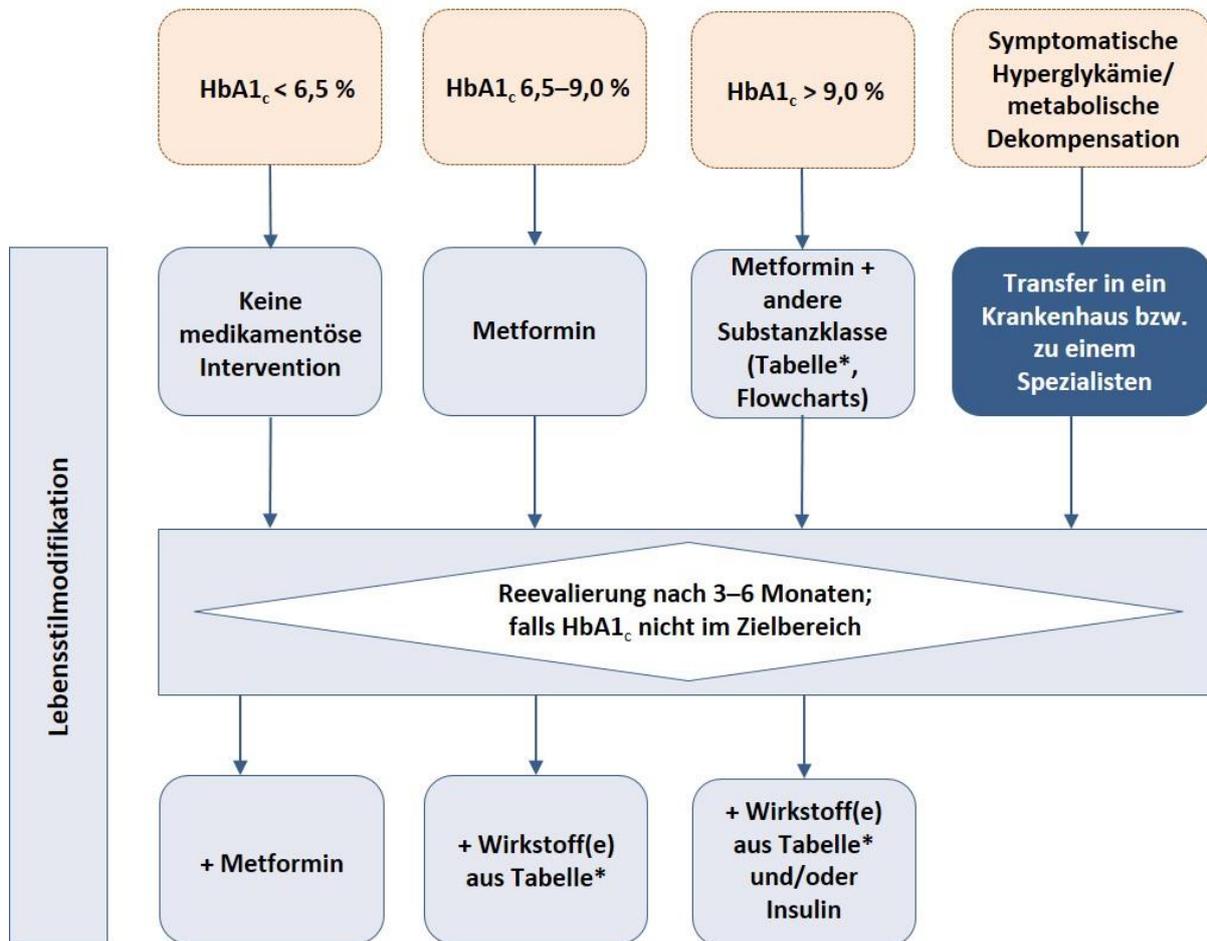


Abbildung 1: Therapie nach rezenter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2
* siehe Tabelle: Bewertung von Antidiabetika inklusive Insulin

2.3.2 Überblick zur blutzuckersenkenden Therapie

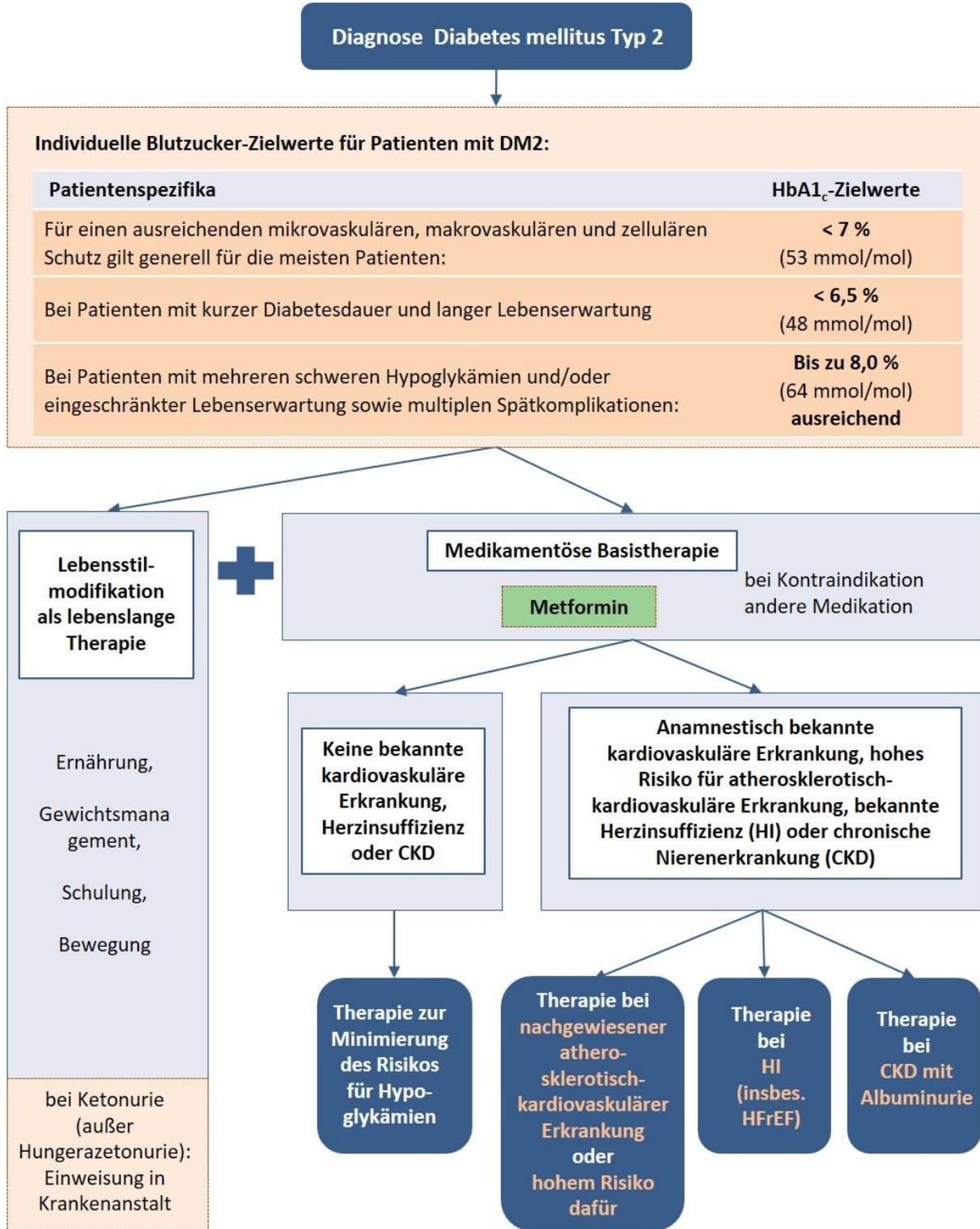


Abbildung 2: Überblick zur blutzuckersenkenden Therapie
grün = grüne Box im EKO

2.3.3 Blutzuckersenkende Therapie OHNE anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für atherosklerotische-kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte Herzinsuffizienz oder chronische Nierenerkrankung

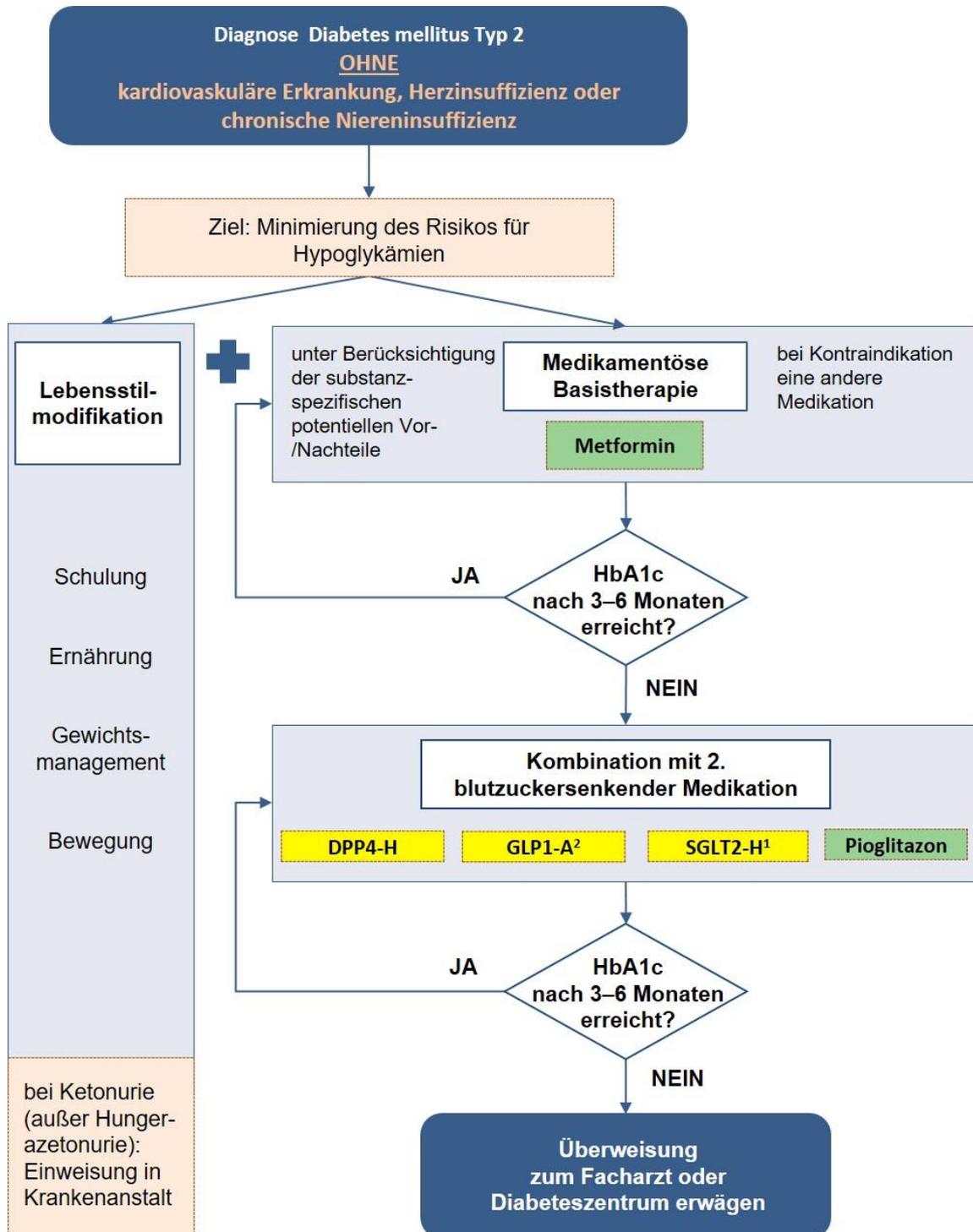


Abbildung 3: Blutzuckersenkende Therapie OHNE anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für atherosklerotische-kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte HI oder CKD

grün = grüne Box im EKO gelb = gelbe Box im EKO

¹ im EKO in Zweitlinientherapie / ² im EKO als Drittlinientherapie unter definierten Kriterien erstattet

2.3.4 Blutzuckersenkende Therapie MIT nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine atherosklerotische Erkrankung

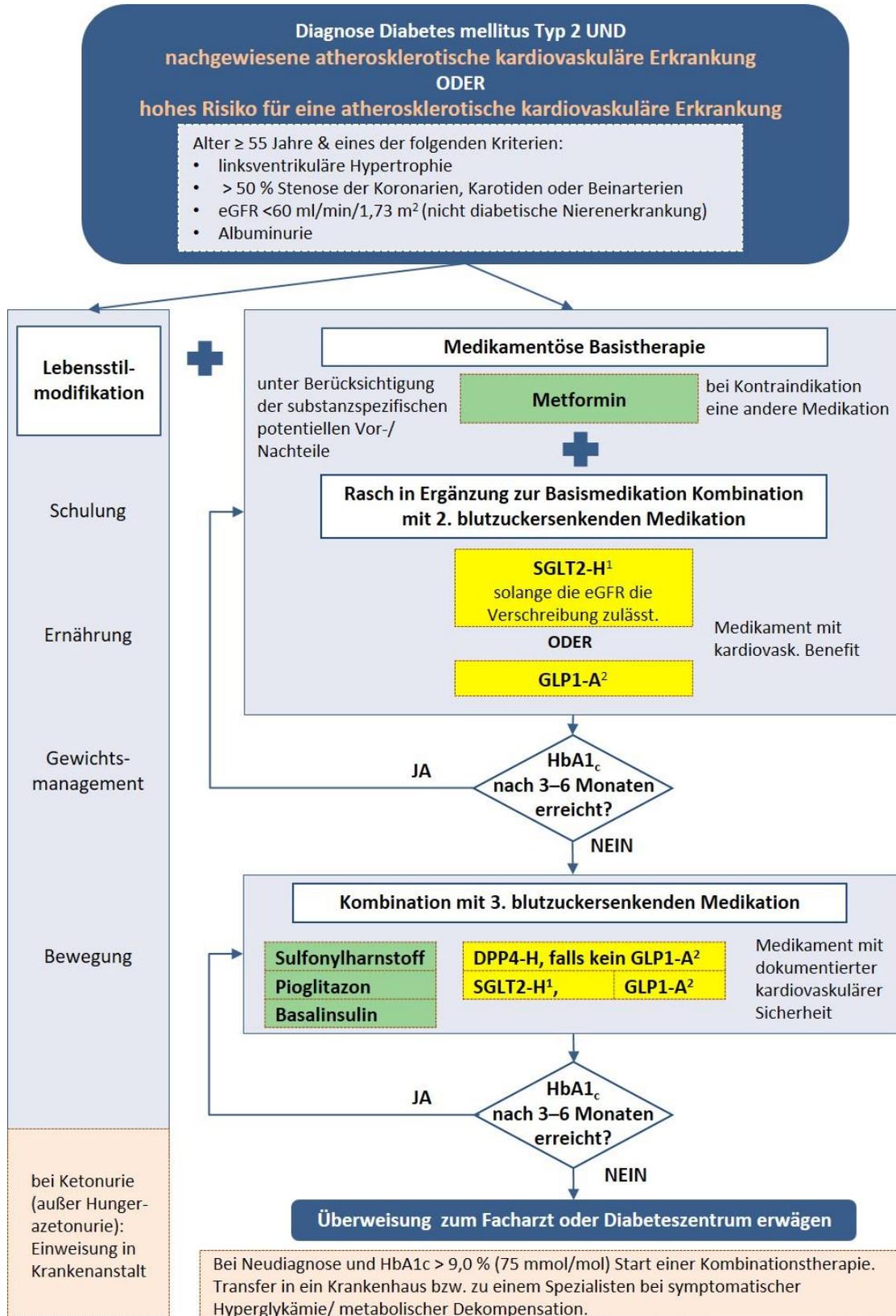


Abbildung 4: Blutzuckersenkende Therapie mit nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine atherosklerotische Erkrankung

grün = grüne Box im EKO gelb = gelbe Box im EKO

¹ im EKO in Zweitlinientherapie / ² im EKO als Drittlinientherapie unter definierten Kriterien erstattet

2.3.5 Blutzuckersenkende Therapie bei Herzinsuffizienz

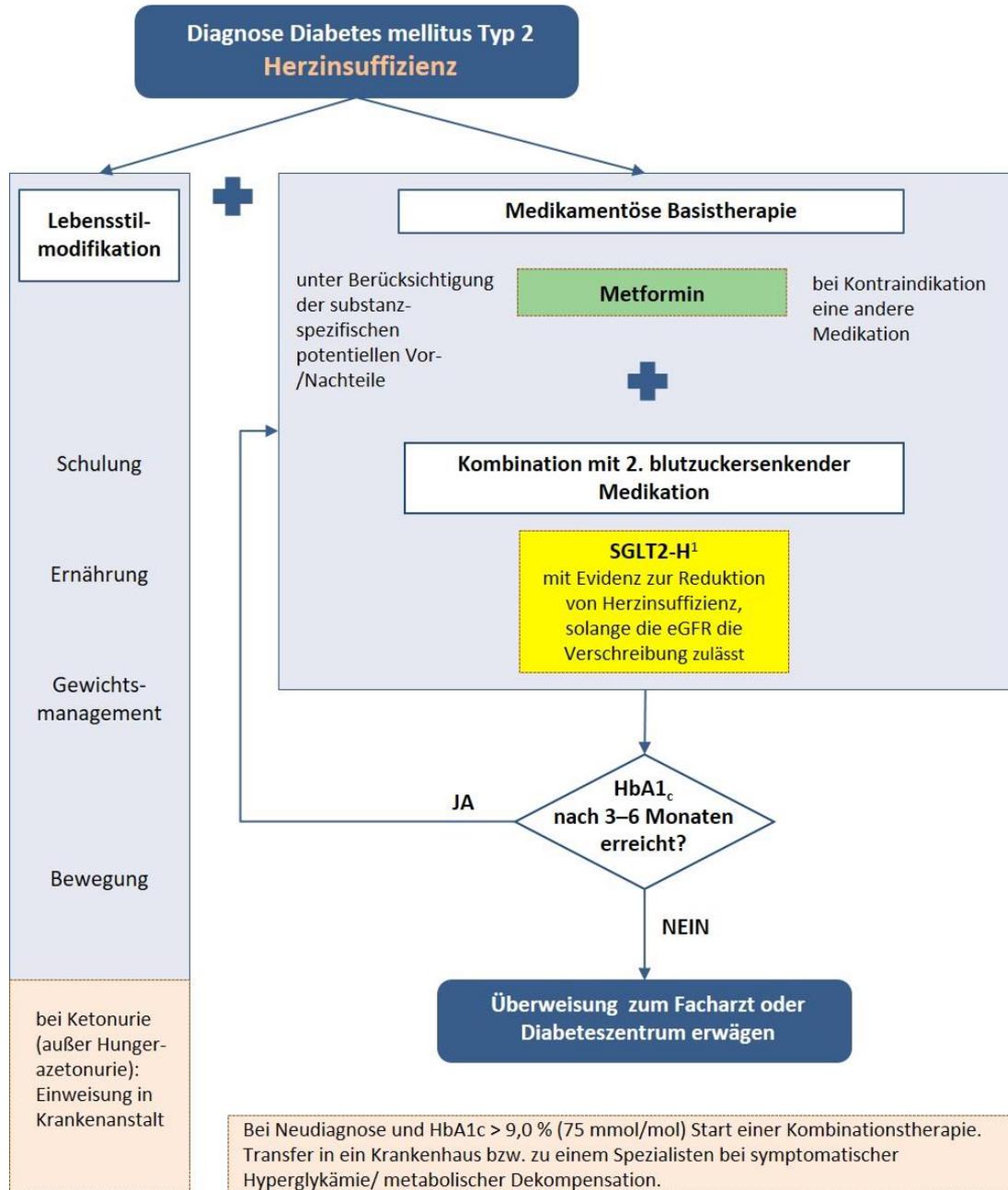


Abbildung 5: Blutzuckersenkende Therapie bei Herzinsuffizienz

grün = grüne Box im EKO gelb = gelbe Box im EKO

¹ im EKO in Zweitlinientherapie

2.3.6 Blutzuckersenkende Therapie bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit Albuminurie

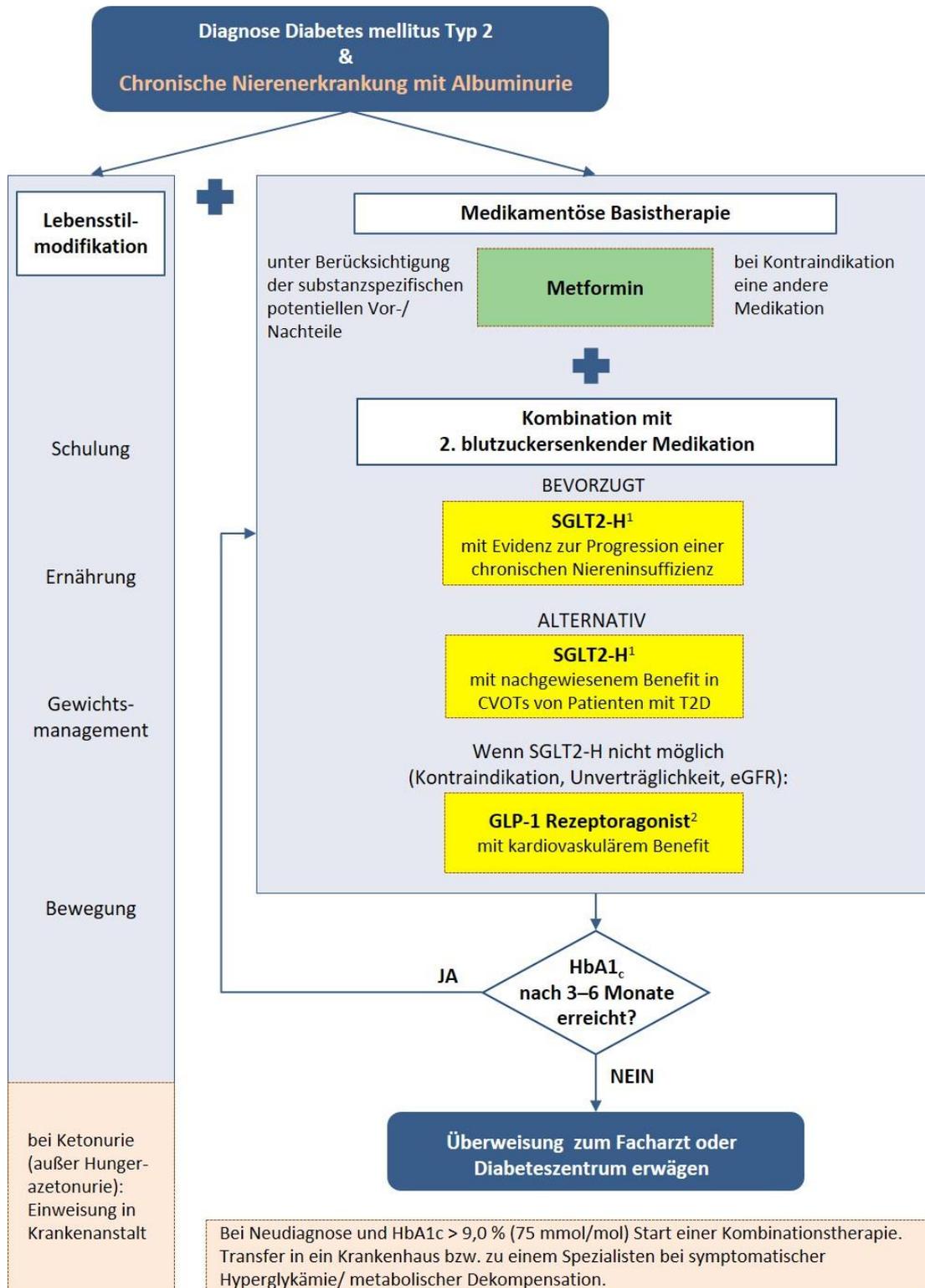


Abbildung 6: Blutzuckersenkende Therapie bei eine chronischen Niereninsuffizienz
 grün = grüne Box im EKO gelb = gelbe Box im EKO

¹ im EKO in Zweitlinientherapie / ² im EKO als Drittlinientherapie unter definierten Kriterien erstattet

3 Antidiabetika

3.1 Antidiabetika im Überblick

Klasse	HbA _{1c} -Senkung (%)	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin	1–2	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	Kontraindikationen (KI), gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist:				
SGLT2-Hemmer	0,5–1	nein	Empagliflozin und Canagliflozin reduzieren Kardiovaskuläre Ereignisse, Reduktion der Mortalität durch Empagliflozin; Dapagliflozin reduziert den kombinierten Endpunkt (Tod und Hospitalisierung wegen HI); Gewichtsreduktion	genitale Infekte, sehr selten Auslöser normoglykämischer Ketoazidosen, Hinweise auf erhöhtes Amputationsrisiko (für Canagliflozin)
GLP1-Rezeptor-agonisten	1–2	nein	Gewichtsreduktion, Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Liraglutid, Dulaglutide und Semaglutid; Mortalitätsreduktion unter Liraglutid	Nausea, subkutane Injektion
Pioglitazon	1–2	nein	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, HI, Frakturen bei Frauen
DPP4-Hemmer	0,5–1	nein	gewichtsneutral	Gefahr der Hospitalisierung wegen HI (Saxagliptin)
Sulfonylharnstoffe	1–2	ja	rasche Blutzuckersenkung	mögliche Gewichtszunahme, Hypoglykämien
Glinide	1–2	ja	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle	dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Insulin	2	ja	keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme, Hypoglykämie

Tabelle 3: Bewertung von Antidiabetika inklusive Insulin
Quelle: ÖDG-Leitlinie 2019

3.1.1 Biguanide (Metformin, in der grünen Box im EKO)

Metformin wirkt primär durch eine Hemmung der Glukoneogenese mit Senkung der (Nüchtern)- Glukoseproduktion, nachfolgend tritt eine Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität ein. In der Monotherapie wird durch Metformin eine HbA_{1c}-Reduktion von ca. 1,5 % bei einer Senkung des Nüchternblutzuckers um 30–40 mg/dl erreicht. Die Metformintherapie wird mit zweimal 500 mg pro Tag begonnen und sollte langsam (1–2 wöchentlich) bis zu 2000 mg gesteigert werden. Generell ist auch bei übergewichtigen, geriatrischen Patienten eine initiale Therapie mit Metformin zu empfehlen. Der appetithemmende und damit gewichtsreduzierende Effekt (bis zu -2kg über mehrere Jahre) von Metformin kann aber gerade beim geriatrischen Patienten aufgrund der Gefahr einer Malnutrition unerwünscht sein. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei dieser schrittweisen Steigerung der Tagesdosis reduziert. Als Kontraindikationen für die Metformintherapie gelten:

- eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion,
- dekompensierte Lebererkrankungen,
- akute Pankreatitis,
- Alkoholismus,
- Malnutrition,
- eine dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder
- andere hypoxische Situationen.

Metformin darf bei Patienten mit eGFR-Werten zwischen 30–45 ml/min/1,73 m² bei Fehlen von anderen Risikofaktoren für Laktatazidosen in einer Dosierung von 1000 mg, täglich aufgeteilt auf zwei Dosen, angewandt werden. Die glomeruläre Filtrationsrate sollte mit Hilfe einer entsprechenden Formel (zum Beispiel CKD-EPI oder MDRD) evaluiert und zumindest alle 3–6 Monate kontrolliert werden. Falls die eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² abfällt, muss Metformin abgesetzt werden.

Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen) sowie auch bei Diarrhoe und Exsikkose und der Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln soll Metformin ebenso vorübergehend pausiert werden. Da es unter einer Langzeittherapie mit Metformin zu einem Vitamin B12-Mangel kommen kann, wird empfohlen, die Vitamin B12-Spiegel in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, vor allem wenn eine Anämie oder eine periphere Neuropathie vorliegt.

3.1.2 SGLT2-Inhibitoren (in der gelben Box, RE2, im EKO als Zweitlinientherapie)

Der Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT2) ist verantwortlich für den größten Teil der Glukose-Resorption im proximalen Tubulus der Niere. Die SGLT2-Inhibitoren bewirken daher eine kontrollierte Glukosurie und damit eine Reduktion der Hyperglykämie. Die Wirkung der SGLT2-Hemmer ist unabhängig von Insulin. Die aktuell verfügbaren Substanzen sind **Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin und Ertugliflozin**.

Prinzipiell können SGLT2-Hemmer in jeder Kombination eingesetzt werden. Neben der Blutzuckersenkung (das HbA_{1c} sinkt um 0,5–1 %) kommt es zu einer Senkung des Blutdruckes (2–4/1–2 mmHg) und zu einer Gewichtsabnahme (-2 bis -3 kg), wobei das LDL-Cholesterin gering ansteigt (etwa 5 %). Aufgrund der glukosurischen Wirkung dieser Medikamentenklasse ergibt sich auch ein diuretischer Effekt. Unter Therapie mit Gliflozinen wurde vereinzelt das

Auftreten von euglykämischen Ketoazidosen berichtet⁵. Laut einer FDA-Warnung vom Dezember 2015 gibt es dafür potenzielle Risikofaktoren:

- Infektionen,
- „Low-Carbohydrate Diet“,
- Reduktion/Absetzen einer laufenden Insulintherapie,
- Absetzen von oralen Insulinsekretagoga,
- Diabetes mellitus Typ 1 und
- Alkoholmissbrauch.

Sollte sich eine Ketoazidose bestätigen, müssen die SGLT2-Hemmer sofort abgesetzt und eine stationäre Therapie eingeleitet werden. Generell sollen Gliflozine bei Operationen und/oder schweren Erkrankungen pausiert werden.

3.1.3 GLP1-Rezeptor Agonisten (in der gelben Box, RE1, im EKO als Drittlinientherapie)

Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor Agonisten (**Exenatid, Liraglutid, Semaglutid, Lixisenatid (nicht im EKO), Dulaglutid**) führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, Hemmung der Glucagonfreisetzung und der Magenentleerung sowie Auslösung eines Sättigungsgefühls durch Stimulation des Sättigungszentrums im Gehirn. Sie müssen subkutan in Intervallen von einmal täglich bis einmal wöchentlich (Exenatid LAR, Dulaglutid, Semaglutid) je nach Substanz verabreicht werden.

Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieeigung und eine, in Studien beobachtete, Gewichtsreduktion festzuhalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) treten häufiger auf als unter Placebo.

3.1.4 Thiazolidindion (Pioglitazon, in der grünen Box im EKO)

Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität als Ligand der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPAR- γ , über die Regulation der Expression verschiedener insulinempfindlicher Gene. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität. Die Insulinsensitivität in Leber, Skelettmuskel und im Fettgewebe nimmt zu.

In Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA_{1c}-Wert und der Dosierung reduzieren Glitazone den HbA_{1c}-Wert um bis zu 1,5 %.

Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen Gewichtszunahme und verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention. Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz (wegen Flüssigkeitsretention durch erhöhte Natrium-Rückresorption) und Leberfunktionsstörungen. Pioglitazon selbst hat keine direkten negativen, kardialen Effekte. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine Steigerung traumatischer Knochenbrüche beobachtet.

3.1.5 Gliptine

(DPP4-Hemmer, in der gelben Box, RE1 und RE2, im EKO als Zweitlinientherapie)

Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren (**Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Alogliptin**) als Abbauhemmer des körpereigenen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonfreisetzung. Diese Substanzen zeigen keine Hypoglykämieeigung und sind gewichtsneutral. Aufgrund der relativ geringen Wirkung in der Monotherapie werden sie in Kombination mit Metformin (primär), anderen OADs oder aber in Tripelkombination eingesetzt. In Kombination mit Metformin wird eine substanzeneigene HbA_{1c}-Senkung von ca. 0,8 % beobachtet.

In den RCTs fand sich eine numerisch erhöhte Inzidenz für Pankreatitis im Promillebereich, diese erreichte jedoch in den Einzelstudien keine statistische Signifikanz.

3.1.6 Sulfonylharnstoffe

(in der grünen Box im EKO)

Sulfonylharnstoffe (**Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon**) stimulieren die pankreatische Insulinsekretion und resultieren in einer mittleren zu erwartenden HbA_{1c}- Reduktion um bis zu 1,5 %. Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme und erhöhtes Hypoglykämierisiko. Gliclazid hat ein niedrigeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu den meisten anderen Sulfonylharnstoffen. In den letzten Jahren wurden Sulfonylharnstoffe in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gebracht, welches in Metaanalysen für die angeführten Sulfonylharnstoffe nicht bestätigt werden konnte.

3.1.7 Glinide

(Repaglinid, in der grünen Box im EKO)

Glinide (**Repaglinid**) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzer dauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Analog zu den Sulfonylharnstoffen besteht jedoch auch ein Hypoglykämierisiko. Die HbA_{1c}-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0 %. Diese Präparate sind unmittelbar präprandial einzunehmen. Positive, kardiovaskuläre Endpunktstudien liegen für die Glinide nicht vor.

3.1.8 Insulin und Insulinanaloga

(grüne und gelbe Box im EKO)

Aufgrund des progressiven Verlaufes der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus mit zunehmender β -Zelldysfunktion wird bei vielen Patienten eine Insulintherapie notwendig. Da bei der überwiegenden Zahl der Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine endogene Insulinsekretion weiterhin vorhanden ist, sind komplexe Insulintherapieregime (funktionelle Insulintherapie, Insulinpumpentherapie) meist nicht nötig. Indikationen für eine Insulintherapie sind neben einem sekundären Betazellversagen eine hyperglykämische Entgleisung, eine unzureichende glykämische Kontrolle unter antidiabetischer 3-fach Therapie, Kontraindikationen/Unverträglichkeiten von anderen Antidiabetika, perioperatives Setting, schwere Allgemeinerkrankungen oder bestehende (bzw. geplante) Schwangerschaft.

Die initiale Insulinisierung erfolgt meistens mittels abendlichem Basalinsulin. Für einen Großteil der Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle wird dafür ein Beginn mit 10

U/Tag oder 0,1–0,2 U/kg KG/Tag vorgeschlagen. In Frage kommen hierfür NPH Insuline (grüne Box im EKO) oder langwirksame Insulinanaloga (gelbe Box im EKO) (Insulin glargin U100 oder U300, Insulin degludec, Insulin detemir). Bei Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien unter NPH Insulin ist eine Umstellung auf ein langwirksames Insulinanalogon indiziert. Die Titration der Insulindosis kann durch den behandelnden Arzt oder Patienten selbst erfolgen, wobei sich diese nach dem Nüchternblutzucker richtet (für den Großteil der Patienten 100–130 mg/dl ausreichend, optimal < 110 mg/dl)⁶. Bei zufriedenstellendem Nüchternblutzucker, aber HbA_{1c} außerhalb des Zielbereichs wird ergänzend ein kurzwirksames Insulin empfohlen. Für Patienten mit sehr regelmäßigem Essverhalten kann eine Umstellung des Langzeitinsulins auf ein Mischinsulin (grüne Box im EKO) mit kurzwirksamen Insulinanalogon erfolgen (1- bis 3-mal täglich), alternativ kann ein kurzwirksames Insulinanalogon (grüne Box im EKO) zu der Kohlehydrat-haltigen Mahlzeit mit der größten postprandialen Glukoseexkursion ergänzend zum Basalinsulin begonnen werden. Bei Bedarf können weitere Bolusgaben zu anderen Kohlehydrat-haltigen Mahlzeiten ergänzt werden. Reguläres Insulin spielt aufgrund des verzögerten Wirkeintritts und der Notwendigkeit eines Spritz-Ess Abstandes keine wesentliche Rolle mehr in der Diabetestherapie.

Insulinanaloga:

Im Vergleich zu NPH-Insulin kann durch eine Behandlung mit Insulin Glargin (gelbe Box im EKO, RE2, wenn mit Insulinen aus der grünen Box keine ausreichende Therapieeinstellung möglich ist) und Insulin Degludec (gelbe Box im EKO, RE2, wenn mit Insulinen aus der grünen Box keine ausreichende Therapieeinstellung möglich ist) das Risiko für nächtliche hypoglykämische Reaktionen bzw. für schwere Hypoglykämien gesenkt werden.

Insulin Glargin U300 (Toujeo) ist eine konzentriertere Galenik von Insulin Glargin (300 IE/ml). Dadurch wird eine Verlängerung der Wirkdauer bei ca. 15 % geringerer Wirkstärke erreicht.

Auch durch Insulin Detemir (gelbe Box im EKO, RE1, wenn mit Insulinen aus der grünen Box keine ausreichende Therapieeinstellung möglich ist) kann das Risiko für Hypoglykämien reduziert werden und eine geringere Gewichtszunahme erreicht werden.

Hinweise aus Kohortenstudien auf eine erhöhte Karzinomhäufigkeit bei Therapie mit Insulin Glargin wurden in der randomisiert kontrollierten Origin-Studie nicht bestätigt.

Mit dem Insulin Degludec (Tresiba) ist in Europa ein ultralang wirksames Insulin zur Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Studien aus den Jahren 2012 und 2013 zeigten, dass im Vergleich zu Insulin Glargin U100 (Lantus) durch dieses neue Insulin das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien (auch nächtlicher und schwerer) signifikant gesenkt wird.

Die DEVOTE-Studie zeigte, dass Insulin degludec gegenüber Insulin glargin U100 kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweist.

Direkte Vergleichsstudien von Insulin Degludec und Insulin Glargin U-300 zeigten keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich dem Hypoglykämierisiko zwischen den beiden Insulinen.^{7, 8}

3.2 Substanzgruppen und ihr Boxenstatus

Nachfolgend werden die wichtigsten Substanzgruppen und ihr Boxenstatus angeführt:

Boxenstatus im Erstattungskodex
 Der Großteil der Substanzen kann dem hier angeführten Boxenstatus zugeordnet werden. Ausnahmen sind möglich!

Biguanide	Insulinanaloga	SGLT2-Hemmer
Sulfonylharnstoffe		Gliptine
Glinide		GLP1-Analoga
Thiazolidindion		
Insulin		

Kombinationspräparate und ihr Boxenstatus im Erstattungskodex – z.B.:

Biguanide + Thiazolidindion
Biguanide + Gliptine
Biguanide + SGLT2-Hemmer
Sulfonylharnstoffe + Thiazolidindion
Gliptine + SGLT2-Hemmer
Thiazolidindion + Gliptine

Legende:
 Grau = nicht im EKO
 Grün = grüne Box im EKO
 Gelb = gelbe Box im EKO (RE1, RE2)

Abbildung 7: Abbildung 8: Boxenstatus der Substanzgruppen im EKO – blutzuckersenkende Therapie

4 Evidenzlage

4.1 Blutzuckersenkung

Der epidemiologische Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hyperglykämie und dem Auftreten mikro- und makrovaskulärer sowie zellulärer Komplikationen ist gesichert.

Die zentrale Evidenz der UKPDS ist, dass eine intensivierete Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät im Hinblick auf Komplikationen überlegen ist, wobei eine Verbesserung des HbA_{1c} um 0,9 % erreicht wurde⁹. Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als Therapie der 1. Wahl bei übergewichtigen Patienten dar. In dieser Gruppe wurden Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt¹⁰. Die Follow-up-Untersuchung der UKPDS-Population legt nahe, dass durch intensivierete Therapie langfristig die Gesamtmortalität gesenkt werden kann¹¹. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses“ bei frisch manifestierten Patienten mit Typ 2 Diabetes nahe. UKPDS¹², ADVANCE¹³, ACCORD und VADT^{14, 15} legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle durch intensivierete Therapiestrategien, möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung, erreicht und ohne schwere Hypoglykämien und exzessive Gewichtszunahme aufrechterhalten werden sollte. Langzeitbeobachtungen der Studien haben gezeigt, dass eine kardiovaskuläre Risikoreduktion von ca. 20 % erreicht werden kann¹⁶. In

diesen Studien hatten die Patientengruppen mit den tiefsten HbA_{1c}-Werten auch die niedrigste Mortalitätsrate pro Jahr.

4.2 Substanzspezifische, kardiovaskuläre Effekte

4.2.1 SGLT2-Hemmer

Die EMPA-REG Outcome-Studie¹⁷ zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Insult) durch Empagliflozin verglichen mit Placebo (HR 0,86 CI 0,74–0,99, $p = 0,04$). Kardiovaskulärer Tod (HR 0,62 CI 0,49–0,77, $p < 0,001$) und Gesamtmortalität (HR 0,68; CI 0,57–0,82; $p < 0,001$) wurden bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK 75 %, Herzinfarkt 43 %, Schlaganfall 26 %, PAVK 23 %, Herzinsuffizienz 10 %) unter Empagliflozin signifikant im Vergleich zu Placebo gesenkt. Auch die Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz sank unter Empagliflozin um ein Drittel (HR 0,65; CI 0,50–0,85; $p = 0,002$), das Auftreten von nicht-tödlichem Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris und nicht-tödlichem Schlaganfall wurden hingegen nicht signifikant beeinflusst. Besonders bemerkenswert ist, dass die Effekte trotz Vorbehandlung (75 % Metformin, 48 % Insulin, 75 % Statine, 80 % ACE/ARB, 90 % Plättchen-Inhibitoren; 25 % CABG) nachweisbar waren und zeitlich bereits sehr frühzeitig (nach 3–6 Monaten) auftraten. In weiterführenden Analysen konnte letztlich auch eine Reduktion renaler Endpunkte (Progression zu Makroalbuminurie, Verdoppelung des Serumkreatinins in Verbindung mit einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², Neubeginn einer Nierenersatztherapie oder renaler Tod) (HR 0,61; CI 0,53–0,70; $p < 0,001$) dokumentiert werden¹⁸. Beinahe analog zu Empagliflozin zeigte auch Canagliflozin eine signifikante Reduktion des präspezifizierten Endpunktes (HR 0,86; CI 0,75–0,97, $p = 0,02$). Im Vergleich zu EMPA-REG Outcome betrug die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankung in CANVAS 65,6 %¹⁹.

Die substanzspezifische, kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin wurde in der DECLARE–TIMI 58 Studie an 17.160 Patienten untersucht, wobei 10.186 Patienten am Beginn der Studie keine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Im Rahmen der primären Ergebnisanalyse konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin bestätigt werden. Darüber hinaus wurde eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulären Todesfällen und Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert (HR 0,83; CI 0,73–0,95; $p = 0,005$). Dieser Effekt war hauptsächlich durch eine Reduktion der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz getrieben. Die Reduktion von Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz konnte auch in der Gruppe mit multiplen Risikofaktoren (Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen) ohne vorhergehende kardiovaskuläre Erkrankung nachgewiesen werden²⁰.

Im Rahmen der **VERTIS CV Studie** wurden kardiovaskuläre Effekte von Ertugliflozin bei 8246 Patienten mit Typ-2-Diabetes und atherosklerotischer kardiovaskulärer Vorerkrankung untersucht. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3,5 Jahren konnte im primären Endpunkt (3-Punkt-Mace) die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Placebo signifikant dokumentiert werden (HR 0,97; 05 % CI: 0,85–1,11 $p < 0,001$). Der fehlende Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Placebo, insbesondere im kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist doch recht überraschend da man basierend auf den Daten der anderen SGLT2-Hemmer eigentlich von einem Klasseneffekt ausgegangen wäre²¹.

Sowohl **Empagliflozin**, **Canagliflozin** als auch **Dapagliflozin** haben in den jeweiligen Endpunktstudien deutliche Reduktionen im sekundären Endpunkt Hospitalisierung aufgrund

einer Herzinsuffizienz gezeigt. In der rezent publizierten **DAPA-HF Studie** wurden Personen mit vorbestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction eingeschlossen (ejection fraction < 40 % und Symptome entsprechend New York Heart Association (NYHA) Klasse II – IV und erhöhte N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – Spiegel).²² Ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 2 war kein verpflichtendes Einschlusskriterium. In der Dapagliflozintherapierten Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion im primären Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz – dies war entweder eine Hospitalisierung oder dringliche Visite mit intravenösen Herzinsuffizienztherapie – oder kardiovaskulärer Tod) (HR 0,74 (0,65 – 0,85)). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus Typ 2 vorbestehend war, oder nicht.

Mittlerweile liegen neben der **DAPA-HF-Studie** auch die Resultate der **EMPEROR-Studie**, welche mit **Empagliflozin** durchgeführt wurde vor²³. Insgesamt wurden 3730 Patienten die an einer manifesten Herzinsuffizienz NYHA II-IV erkrankt waren und eine linksventrikulären Ejektionsfraction \leq 40 % hatten untersucht. Im Rahmen dieser, randomisiert kontrollierten Studie wurde Empagliflozin 10 mg mit Placebo zusätzlich zur etablierten, leitliniengerechten Therapie untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 16 Monaten, die Prävalenz des Diabetes mellitus lag bei 49,8 %. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte der primäre Endpunkt (Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) durch die Gabe von Empagliflozin signifikant gesenkt werden (HR 0,75; 95 % CI: 0,65–0,86; $p < 0.001$). Entgegen den Resultaten von DAPA-HF konnte in der EMPEROR-Studie keine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes alleine dokumentiert werden. Im direkten Vergleich lag die Ereignisrate für den primären Endpunkt in der EMPEROR-Studie höher als in DAPA-HF, was sich letztlich auch durch die Tatsache erklären lässt, dass die Patienten in der EMPEROR-Studie durchwegs fortgeschrittenere Stadien der Herzinsuffizienz aufwiesen.

Die “Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (**CREDESCENCE**)” Studie war die erste renale Studie eines SGLT2-Hemmers, der den primären, kombinierten Endpunkt von Dialysepflichtigkeit, eGFR < 15 ml/min/1,73 m², Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder kardiovaskulärer Tod untersuchte.²⁴ Es wurden Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Niereninsuffizienz auf maximal tolerierter Dosis eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers mit einer Harn Albumin/Kreatinin-Ratio von 300-5000 mg/g und einer eGFR von 30- <90 ml/min/1,73 m² untersucht. Canagliflozin reduzierte im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt um 30 % (HR 0,70 (0,59 – 0,82)).

In der mittlerweile ebenfalls publizierten **DAPA-CKD Studie** wurden 4304 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR 25-75ml/min/1,73m² und einer Albumin-Kreatinin-Ratio von 200 – 5000 mg/g untersucht. Die Prävalenz des Diabetes lag bei 67,5 %. Die Studie wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,4 Jahren aufgrund der positiven Effekte von Dapagliflozin gestoppt. Die Gabe von Dapagliflozin konnte den primären Endpunkt (Abnahme der eGFR um mindestens 50 %, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund einer kardiovaskulären oder renalen Ursache signifikant reduzieren (HR 0,61; 95 % CI: 0,51–0,72; $p < 0.001$). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die positiven Effekte von Dapagliflozin hinsichtlich der gewählten Endpunkte²⁵.

Zu beachten ist, dass die aktuelle Fachinformation in der Indikation Blutzuckersenkung keine Verwendung eines SGLT2-Hemmers unter einer eGFR von 45 ml/min/1,73m² vorsehen.

4.2.2 GLP1-Analoga

Auch für Liraglutid liegen positive Daten aus einer kardiovaskulären Endpunktstudie vor. In der LEADER Studie bewirkte Liraglutid eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle und weiterführend eine Reduktion des präspezifizierten Endpunktes (HR 0,87; CI 0,78–0,97; $p = 0,01$ für superiority). Des Weiteren konnte ein präspezifizierter, kombinierter renaler Endpunkt ebenso signifikant reduziert werden. Am Beginn der Studie hatten 81 % der Patienten eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung²⁶.

Für Semaglutid bestätigt die SUSTAIN-6 Studie ebenfalls positive kardiovaskuläre Effekte. Der primäre Endpunkt trat in der Semaglutid-Gruppe signifikant geringer auf (HR 0,74; CI 0,58–0,95 $p < 0,001$ für Non-Inferiority), wobei nicht tödliche Schlaganfälle in der Semaglutidgruppe signifikant reduziert wurden (HR 0,61; CI 0,38–0,99; $p = 0,04$) Entgegen den positiven kardiovaskulären Effekten kam es unter Semaglutid zu gehäuften Manifestationen der diabetischen Retinopathie (Glaskörperblutung, Erblindung, intravitreale Injektionen oder Photokoagulation) (HR 1,76; CI 1,11–2,78, $p = 0,02$)²⁷.

Die „Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (**REWIND**) Studie, untersuchte den GLP-1 Rezeptoragonisten Dulaglutid.²⁸ Diese Studie rekrutierte PatientInnen über ein breites kardiovaskuläres Risikospektrum, beginnend mit Menschen mit Typ 2 Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren bis hin zu Personen mit Typ 2 Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. In der im Median 5,4 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit konnte der primäre Endpunkt, nämlich der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) mittels Dulaglutid um relative 12 % reduziert werden (HR 0,88, 95 %-Konfidenzintervall 0,79–0,99). Es zeigte sich kein Unterschied in der Effektgröße zwischen jenen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung und jenen ohne. Die Reduktion in der Gesamtmortalität erreichte keine statistische Signifikanz (HR 0,90 (0,80–1,01)). Die Reduktion des primären Endpunktes war unabhängig vom Ausgangs-HbA_{1c} in der Studie.

Die **PIONEER-6 Studie** zeigte die kardiovaskuläre Sicherheit von oralem Semaglutid bezüglich des primären Endpunktes von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) in einem kardiovaskulärem Hochrisikokollektiv (85 % hatten eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Nierenerkrankung). Eine statistisch signifikante Reduktion des 3-Punkt MACE wurde aber verfehlt (HR 0,79 (0,57–1,11)).²⁹

4.2.3 PPAR-Gamma-Agonisten

Die Datenlage für Pioglitazon ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention ebenso positiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine positive Endpunktstudie³⁰, die hinsichtlich des sekundären Endpunktes schwerer kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt und besonders für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt³¹ oder Schlaganfall³² deutliche Vorteile zeigt. Dieser sekundäre Endpunkt war gleich wie der primäre Endpunkt in den rezenten Cardiovascular Outcome Trials. Der primäre Endpunkt der PROACTIVE-Studie, der auch weniger harte kardiovaskuläre Ereignisse wie Amputationen einschloss, wurde nicht signifikant reduziert. Eine Metaanalyse für Pioglitazon unterstützt die möglichen kardiovaskulär präventiven Eigenschaften³³. Die TOSCA.IT Studie verglich Pioglitazon mit Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Gliclazid) zusätzlich zu einer bereits etablierten Metformintherapie hinsichtlich eines kombinierten, kardiovaskulären Endpunktes (Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult, dringliche Revaskularisation eines Koronargefäßes). Zusammenfassend konnte kein signifikanter

Unterschied zwischen den unterschiedlichen Therapiestrategien (HR 0,96; 95 % CI 0,74–1,26, $p = 0,79$) dokumentiert werden³⁴. In der IRIS-Studie, welche bei Patienten mit rezentem Insult und Insulinresistenz allerdings ohne manifestem Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wurde, bewirkte eine Therapie mit Pioglitazon eine signifikante Reduktion des Auftretens von erneuten ischämischen Insulten und Myokardinfarkt (HR 0,76; CI 0,62–0,93; $p = 0,007$) [21].

4.2.4 Gliptine

Rezente Endpunktstudien belegen die kardiovaskuläre Sicherheit von Sita-, Saxa- Lina- und Alogliptin. Es konnte aber kein kardiovaskulärer Zusatznutzen nachgewiesen werden. Im Rahmen der SAVOR-TIMI-53-Studie wurde unter einer Therapie mit Saxagliptin eine signifikant höhere Rate von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz beobachtet. Dieses Resultat bestätigte sich jedoch in den Studien für Sita und Alogliptin nicht^{35, 36, 37}.

4.2.5 Basalinsulinanaloga

Unter einer Basalinsulintherapie mit Glargin konnte in der ORIGIN-Studie bei rezent an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt werden. Unter Glargin kam es aber auch zu keiner Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse. Insulin Glargin kann somit als kardiovaskulär sicher angesehen werden. Interessanterweise waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die Hypoglykämierate und die Gewichtszunahme zwar signifikant erhöht, aber nur gering ausgeprägt³⁸. Im Vergleich zu Glargin konnte auch für Insulin Degludec die kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt werden³⁹. Studiendaten zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteile antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien sind in Abbildung 9 angeführt.

Studiename, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		sekundärer Endpunkt ^a						
	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Myokard-Infarkt	Insult	Hosp. wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte ^b
SAVOR TIMI, Saxagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↑	=
EXAMINE; Alogliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
TECOS, Sitagliptin	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
CARMELINA, Linagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
ELIXA, Lixisenatid	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	n.b.
EXCSEL, Exenatid	= (3-MACE)	=	↓	=	=	=	=	n.b.
LEADER, Liraglutid	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	=	↓
SUSTAIN-6, Semaglutid s.c.	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
REWIND, Dulaglutid	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
PIONEER-6, Semaglutid oral	= (3-MACE)	=	↓	↓	=	=	=	n.b.
EMPA-REG-OUTCOME, Empagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓	↓
CANVAS, Canagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	=	↓	↓
DECLARE, Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod und HHI)	=	=	=	=	=	↓	↓
VERTIS-CV, Ertugliflozin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↓	=
UKPDS, Metformin Studie; Follow Up	↓ (komb. Endpunkt) ^c	n.b.	↓	=	↓	=	=	=
PROACTIVE, Pioglitazon	= (komb. Endpunkt) ^d	↓	=	=	↓	↓	↑	=
ORIGIN, Glargin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

^a hypothesengenerierend; ^bwie in der Hauptpublikation definiert; ^c jegliche Diabetes-bezogene klinische Endpunkte, Diabetes-bezogener Tod, Gesamtmortalität; ^d Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt, (einschließlich stummer Infarkte), nicht-tödlichem Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, endovaskuläre oder chirurgische Intervention der Koronarien oder Beinarterien, Amputation über dem Knöchel; n.b. nicht berichtet; CVOT cardiovascular outcome trial

Version 1.1, 03.02.2021

Abbildung 9: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien
 Quelle: ÖDG, Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update Jänner 2021

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		Sekundäre Endpunkte			
	Prim. Endpunkt	Gesamtmortalität	CV-Mortalität	Hosp. wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte
DAPA-HF, Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod, HHI, dringende Herzinsuff. Visite)	↓	↓	↓	= ^a
EMPEROR reduced, Empagliflozin	↓ Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓	↓ ^b

^a kombinierter Endpunkt aus: > 50% Reduktion der eGFR für zumindest 28 Tage, ESKD oder renaler Tod
^b kombinierter Endpunkt aus: anhaltender Reduktion der eGFR um 40%, anhaltende eGFR von <15 ml/min/1,73m² bei einer Baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² oder anhaltende <10 ml/min/1,74m² bei einer Baseline eGFR < 30 ml/min/1,73 m², chronische Dialyse oder renale Transplantation

Version 1.1, 03.02.2021

Abbildung 10: Endpunktstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction
 Quelle: ÖDG, Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update Jänner 2021

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		Sekundäre Endpunkte		
	Prim. renaler Endpunkt	Gesamtmortalität	CV-Mortalität	Kardiovask. Tod oder Hosp. wg. Herzinsuffizienz
DAPA-CKD, Dapagliflozin	↓ ^a	↓	=	↓
CREDESCENCE, Canagliflozin	↓ ^b	=	=	↓

^a Kombiniertes Endpunkt aus: Abfall der eGFR um zumindest 50%, ESKD, renaler oder kardiovaskulärer Tod
^b Kombiniertes Endpunkt aus: anhaltende Verdopplung des Serumkreatinins, ESKD, renaler oder kardiovaskulärer Tod

Version 1.1, 03.02.2021

Abbildung 11: Endpunktstudien bei PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung
 Quelle: ÖDG, Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update Jänner 2021

5 Multiple Choice Fragen

Dieser Artikel bietet Ihnen die Möglichkeit zum Erwerb von 2 Punkten für das Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer. Sie haben auf www.meindfp.at die Möglichkeit, den Artikel zu lesen und die zugehörigen Testfragen online zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung werden Ihnen die DFP-Punkte automatisch auf Ihr ÖÄK-Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

1. Das HbA1c stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar. Daneben gibt es sekundäre Richtgrößen – welche Aussagen treffen zu?

(2 richtige Antworten)

- a) Nüchtern glukose: < 130 mg/dl (ideal < 110 mg/dl)
- b) Nüchtern glukose: < 100 mg/dl (ideal < 150 mg/dl)
- c) Postprandiale Glukose (2 h nach einer Mahlzeit): max. 180 mg/dl
- d) Postprandiale Glukose (2 h nach einer Mahlzeit): max. 220 mg/dl

2. Der HbA1c stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar. Welche Aussagen zu den HbA1c-Zielwerten treffen zu?

(3 richtige Antworten)

- a) Der HbA1c-Zielwert liegt für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unter 6,5 %
- b) Bei Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien und/oder eingeschränkter Lebenserwartung sowie multiplen Spät komplikationen kann ein HbA1c-Ziel von bis zu 8 % ausreichend sein.
- c) Bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung ist das Anstreben eines HbA1c Wertes < 6,5 % angezeigt.
- d) Bei jungen, neumanifestierten Personen, bzw. Personen mit sehr kurzer Diabetesdauer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, bei denen eine intensivierete Blutzucker-Therapie eine Reduktion mikro- und makrovaskulärer Spätschäden erwarten lässt, wird häufig das Anstreben eines HbA1c Wertes ≤ 8,5 % angezeigt.
- e) Für einen ausreichend mikrovaskulären, makrovaskulären und zellulären Schutz gilt generell für die meisten Patienten ein HbA1c-Zielwert von < 7 %.

3. Blutzuckersenkende Therapie: Welche Aussagen treffen zu?

(2 richtige Antworten)

- a) Medikamentöse Maßnahmen stellen die Basis jeder Diabetestherapie dar.
- b) Lebensstilmaßnahmen stellen die Grundlage jeder Diabetestherapie dar. Dennoch benötigen viele Patienten im Verlauf der Erkrankung eine medikamentöse Therapie.
- c) Zu den empfohlenen Lebensstilmaßnahmen gehört die Teilnahme an einer strukturierten Patientenschulung, eine gesunde Ernährung, regelmäßig moderate körperliche Aktivität und ein rauchfreies Leben.
- d) Nikotin kann die blutzuckersenkende Therapie positiv beeinflussen.

4. Blutzuckersenkende Therapie: Welche Aussagen treffen zu?

(3 richtige Antworten)

- a) Mittel der ersten Wahl bei der blutzuckersenkenden Therapie ist Metformin.
- b) Mittel der ersten Wahl bei der blutzuckersenkenden Therapie ist ein SGLT-2 Hemmer.

- c) Bei einer Kontraindikation oder einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin muss angepasst an die individuellen Erfordernisse des Patienten ein anderes Medikament verordnet werden.
- d) Das Vorliegen eines hohen Risikos für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung spielt bei der Wahl der Medikation keine Rolle.
- e) Liegt ein hohes Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung vor oder steht bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung im Vordergrund so sind SGLT-2 Hemmer oder GLP1- Rezeptoragonisten mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit rasch in Ergänzung zur Basistherapie (Metformin) einzusetzen.
- f) Liegt ein hohes Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung vor oder steht bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung im Vordergrund so sind SGLT-2 Hemmer oder GLP1- Rezeptoragonisten mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit als Basistherapie einzusetzen.

5. Blutzuckersenkende Therapie: Welche Aussagen treffen zu?

(2 richtige Antworten)

- a) Steht eine Herzinsuffizienz im Vordergrund so sind zusätzlich zur Basistherapie (Metformin) SGLT2-Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz als Zweitlinientherapie zu erwägen.
- b) Steht eine Herzinsuffizienz im Vordergrund so sind zusätzlich zur Basistherapie (Metformin) Sulfonylharnstoffe mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit zu erwägen.
- c) Steht eine chronische Niereninsuffizienz mit Albuminurie im Vordergrund so ist zusätzlich zur Basistherapie (Metformin) eine Therapieerweiterung mit einem SGLT-2-Hemmer notwendig.
- d) Ist zusätzlich zur Basistherapie (Metformin) der Einsatz eines SGLT2-Hemmers aufgrund einer Unverträglichkeit, Kontraindikation oder eGFR nicht möglich, so ist die Gabe eines DPP-4 Hemmer mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit zu erwägen.

6. Blutzuckersenkende Therapie mittels Biguanide (Metformin): Welche Aussagen treffen zu?

(3 richtige Antworten)

- a) Biguanide sind gewichtsneutral und führen zu einer Reduktion von makrovaskulären Ereignissen
- b) Zu den Nachteilen der Biguanide zählen das Auftreten von Kontraindikationen (KI) und gastrointestinalen (GI) Nebenwirkungen.
- c) Während schwerer Erkrankungen, Durchfallerkrankungen, perioperativ und bei Untersuchungen mit Röntgenkontrastmitteln kann Metformin dennoch verwendet werden.
- d) Metformin senkt das HbA1c um 1–2 %
- e) Metformin ist mit einer höheren Letalität in Folge von Herzinfarkten oder Schlaganfall verbunden.

6 Literaturverzeichnis

- ¹ **Clodi M.**, Abrahamian H., Brath H., Brix J., Drexel H., Fasching P., Föger B., Francesconi C., Fröhlich-Reiterer E., Harreiter J., Hofer S.E., Hoppichler F., Huber J., Kaser S., Kautzky-Willer A., Lechlietner M., Ludvik B., Luger A., Mader J.K., Paulweber B., Pieber T., Prager R., Rami-Merhar B., Resl M., Riedl M., Rodern M., Saely C.H., Schelkshorn C., Schernthaner G., Sourij H., Stechemesser L., Stingl H., Toplak H., Wascher T.C., Weitgasser R., Winhofer-Stöckl Y.W., Zlamal-Rotunat S. (2019); Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019); Seite 27–38; in: Clodi M. & Kautzky-Willer A., (2019); Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019; Hrsg. ÖDG; Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]
- ² **Der Ausschuss Leitlinien der ÖDG** (2021); Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update Jänner 2021; in: https://www.oedg.at/oedg_leitlinien.html (letzter Zugriff: 21.4.2021)
- ³ **Wascher T.C.**, Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M.; Online Update: Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus; in: <https://www.oedg.at/pdf/Lipide-Update-2020.pdf> (letzter Zugriff: 10.5.2021)
- ⁴ **Buse JB.**, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-93.
- ⁵ **Peters AL**, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687–93.
- ⁶ **Davies MJ**, 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*. 2018;61(12):2461–98.
- ⁷ **Rosenstock J.**, Cheng A., Ritzel R., Bosnyak Z., Devisme C., Cali A.M.G.C.; Sieber J., Stella P., Wang X., Frias J., Rousel R. Bolli G.B. (2018); More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGTH Trial; in: *Diabetes Care* 2018 Aug; dc180559.
- ⁸ **Philis-Tsimikas A.**, Klonoff D.C., Khunti K., Bajaj H.S., Leiter L.A., Hansen M.V., Troelen L.N., Ladelund St., Heller S., Pieber T.R., CONCLUDE Study Group (2020); Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial; in: *Diabetologia* 2020 Apr;63(4):698-710.
- ⁹ **Intensive** blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998.352(9131):p.837–53.
- ¹⁰ **Effect** of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998.352(9131):p.854–65.
- ¹¹ **Holman RR**, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
- ¹² **Holman RR**, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
- ¹³ **Group AC**, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
- ¹⁴ **Action** to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study, G., et al., Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008.358(24):p.2545–59.
- ¹⁵ **Duckworth W**, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
- ¹⁶ **Ferrannini E**, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288–96.
- ¹⁷ **Zinman B**, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
- ¹⁸ **Wanner C**, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34.
- ¹⁹ **Neal B**, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099.
- ²⁰ **Wiviott SD**, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357.
- ²¹ **Cannon C.P.**, et al., Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1425-1435.
- ²² **McMurray JJV**, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019.
- ²³ **Packer M.**, et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1413-1424.

- ²⁴ **Perkovic V**, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
- ²⁵ **Heerspink**, H.J.L., et al., Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1436-1446.
- ²⁶ **Marso SP**, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
- ²⁷ **Marso SP**, Holst AG, Vilsboll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(9):891–2.
- ²⁸ **Gerstein HC**, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30.
- ²⁹ **Husain M**, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.
- ³⁰ **Dormandy JA**, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro- Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–89.
- ³¹ **Erdmann E**, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1772–80.
- ³² **Wilcox R**, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascularEvents 04). *Stroke.* 2007;38(3):865–73.
- ¹⁹ **Lincoff AM**, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180–8.
- ²⁰ **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.* 2017;5(11):887–97.
- ²¹ **Kernan WN**, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–31.
- ²² **Green JB**, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
- ²³ **Scirica BM**, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
- ²⁴ **White WB**, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
- ²⁵ **Holman RR**, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):877–86.
- ²⁶ **Investigators OT**, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
- ²⁷ **Marso SP**, Buse JB. Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1995–6.
- ³³ **Lincoff AM**, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180–8.
- ³⁴ **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.* 2017;5(11):887–97.
- ³⁵ **Green JB**, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
- ³⁶ **Scirica BM**, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
- ³⁷ **White WB**, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
- ³⁸ **Investigators OT**, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
- ³⁹ **Marso SP**, Buse JB. Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1995–6.