

# BEILAGE

zum Arzthandbuch  
Therapie Aktiv



Update 2021 zur blutzuckersenkenden Therapie



## IMPRESSUM

### **Autor:**

Prim. Dr. Reinhold Pongratz, MBA  
Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK)  
Landesstelle Steiermark

### **Mitarbeit:**

Mag. (FH) Silke Mayer, MPH  
ÖGK, Landesstelle Steiermark

### **Inhalte:**

Therapieziele, Blutzuckersenkende  
Therapie, Antidiabetika, Evidenzlage

### **Bilder:**

© WavebreakmediaMicro – Fotolia.com

### **Medieninhaber und Herausgeber:**

Competence Center Integrierte Versorgung, c/o  
Österreichische Gesundheitskasse



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.<sup>1, 2, 3</sup>

<b>1</b>	<b>Therapieziele der blutzuckersenkenden Therapie</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Blutzuckersenkende Therapie</b>	<b>1</b>
<b>2.1</b>	<b>Lebensstilmodifikation</b>	<b>1</b>
<b>2.2</b>	<b>Medikamentöse blutzuckersenkende Therapie</b>	<b>1</b>
<b>2.3</b>	<b>Flowcharts</b>	<b>3</b>
2.3.1	Therapie nach rezenter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2	3
2.3.2	Überblick zur blutzuckersenkenden Therapie	4
2.3.3	Blutzuckersenkende Therapie OHNE anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für atherosklerotische-kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte Herzinsuffizienz oder chronische Nierenerkrankung	5
2.3.4	Blutzuckersenkende Therapie MIT nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine atherosklerotische Erkrankung	6
2.3.5	Blutzuckersenkende Therapie bei Herzinsuffizienz	7
2.3.6	Blutzuckersenkende Therapie bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit Albuminurie	8
<b>3</b>	<b>Antidiabetika</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Antidiabetika im Überblick</b>	<b>9</b>
3.1.1	Biguanide (Metformin, in der grünen Box im EKO)	10
3.1.2	SGLT2-Inhibitoren (in der gelben Box, RE2, im EKO als Zweitlinientherapie)	10
3.1.3	GLP1-Rezeptor Agonisten (in der gelben Box, RE1, im EKO als Drittlinientherapie)	11
3.1.4	Thiazolidindion (Pioglitazon, in der grünen Box im EKO)	11
3.1.5	Gliptine (DPP4-Hemmer, in der gelben Box, RE1 und RE2, im EKO als Zweitlinientherapie)	11
3.1.6	Sulfonylharnstoffe (in der grünen Box im EKO)	11
3.1.7	Glinide (Repaglinid, in der grünen Box im EKO)	12
3.1.8	Insulin und Insulinanaloga (grüne und gelbe Box im EKO)	12
<b>3.2</b>	<b>Substanzgruppen und ihr Boxenstatus</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Evidenzlage</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>Blutzuckersenkung</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>Substanzspezifische, kardiovaskuläre Effekte</b>	<b>14</b>
4.2.1	SGLT2-Hemmer	14
4.2.2	GLP1-Analoga	16
4.2.3	PPAR-Gamma-Agonisten	17
4.2.4	Gliptine	17
4.2.5	Basalinsulinanaloga	17
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>20</b>

## 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 Symptombefreiheit, der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität und Komaprophylaxe.

**Das HbA<sub>1c</sub> stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar:**

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

Tabelle 1: HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte der blutzuckersenkenden Therapie  
Quelle: ÖDG-Leitlinie 2019

**Sekundäre Richtgrößen neben dem HbA<sub>1c</sub> sind:**

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

Tabelle 2: Sekundäre Richtgrößen neben dem HbA<sub>1c</sub>  
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<sub>1c</sub>-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:<sup>4</sup>

- 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<sub>1c</sub>-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-Analogon (in der gelben Box im EKO als Drittlinientherapie (RE1))

Spätestens dann, wenn der HbA<sub>1c</sub>-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 HF<sub>rEF</sub> (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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-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**

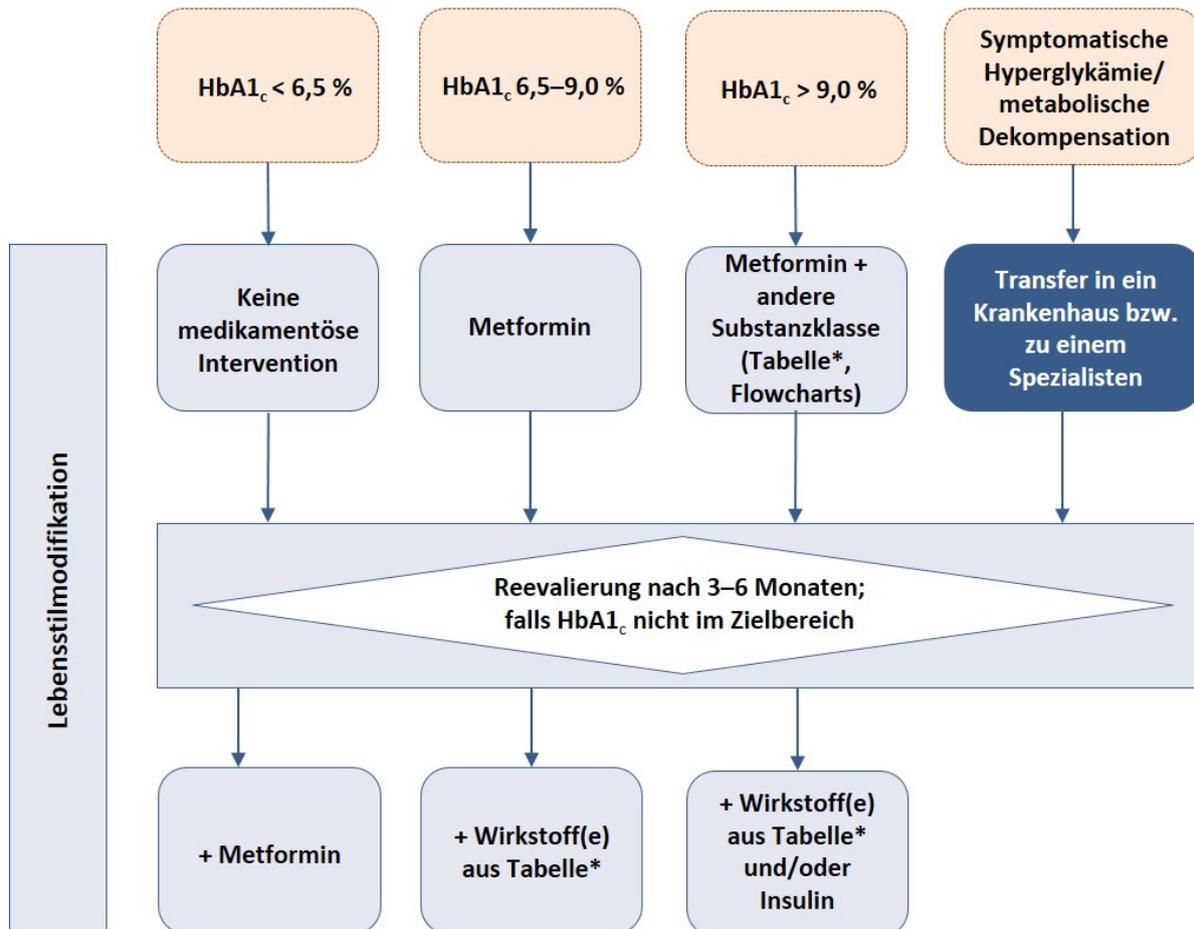


Abbildung 1: Therapie nach rezenter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2  
\* siehe Tabelle: Bewertung von Antidiabetika inklusive Insulin

### 2.3.2 Überblick zur blutzuckersenkenden Therapie

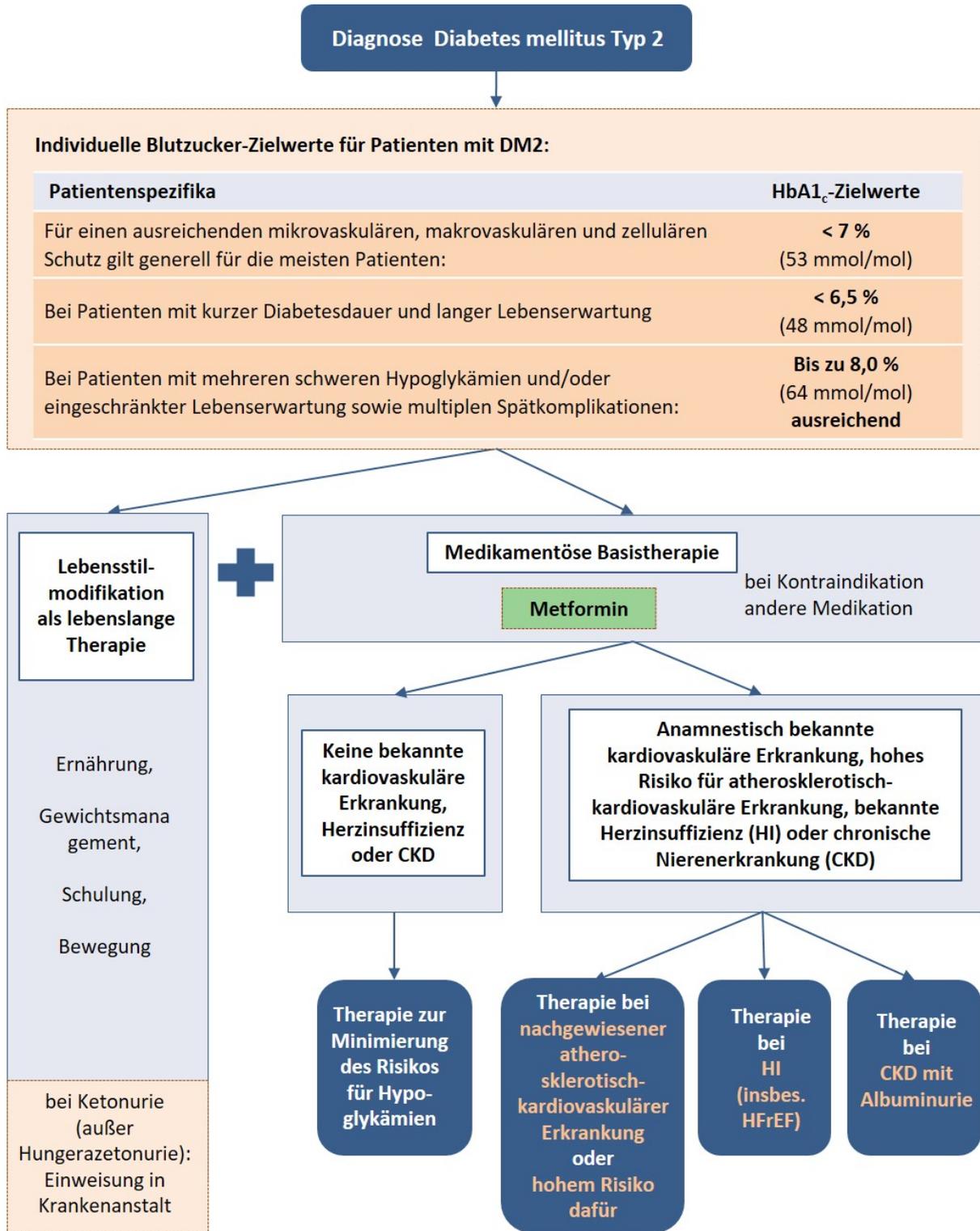


Abbildung 2: Überblick zur blutzuckersenkenden Therapie  
grün = grüne Box im EKO

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

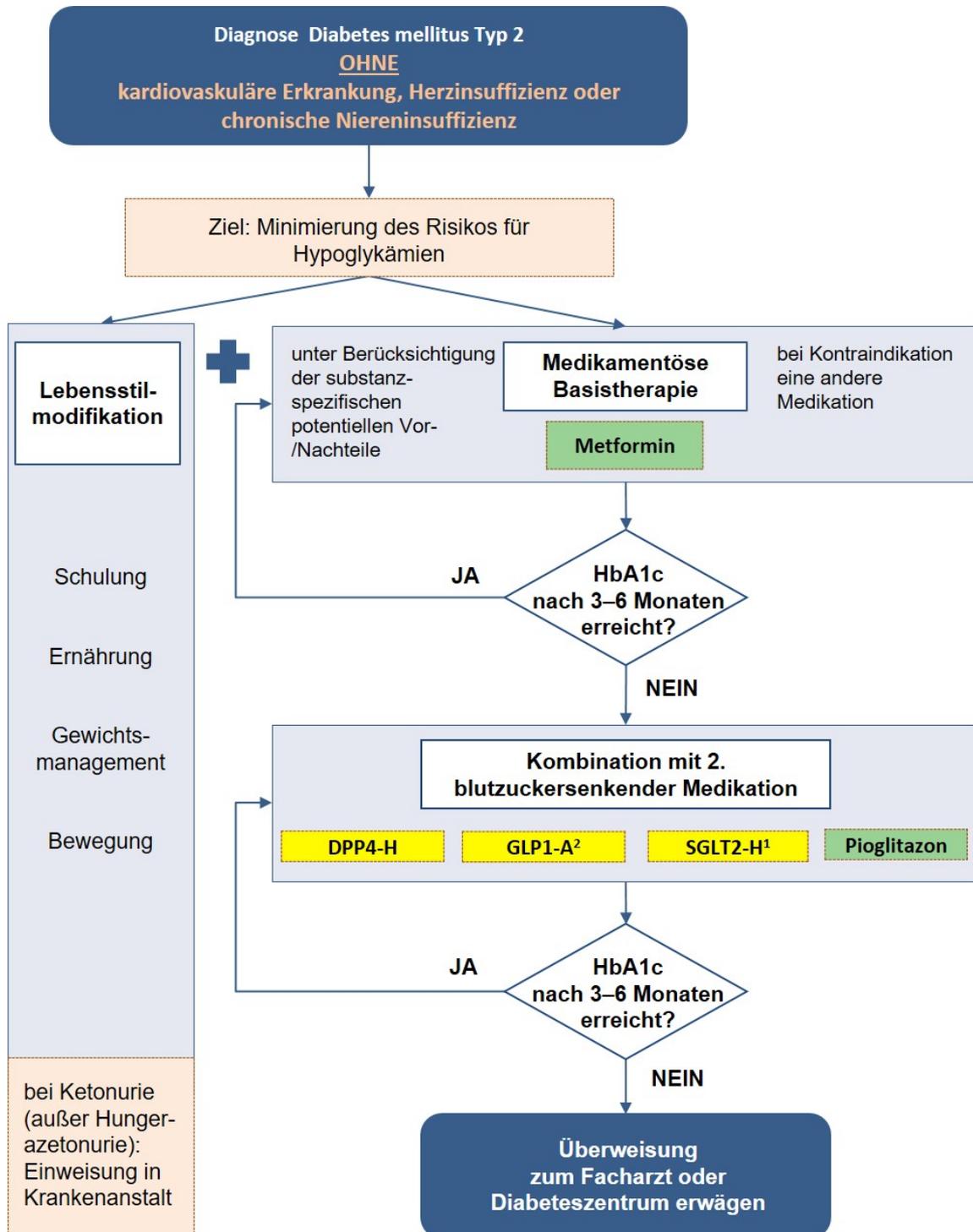


Abbildung 3: Blutzuckersenkende Therapie OHNE anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für atherosklerotische-kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte HI oder CKD

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

<sup>1</sup> im EKO in Zweitlinientherapie / <sup>2</sup> 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

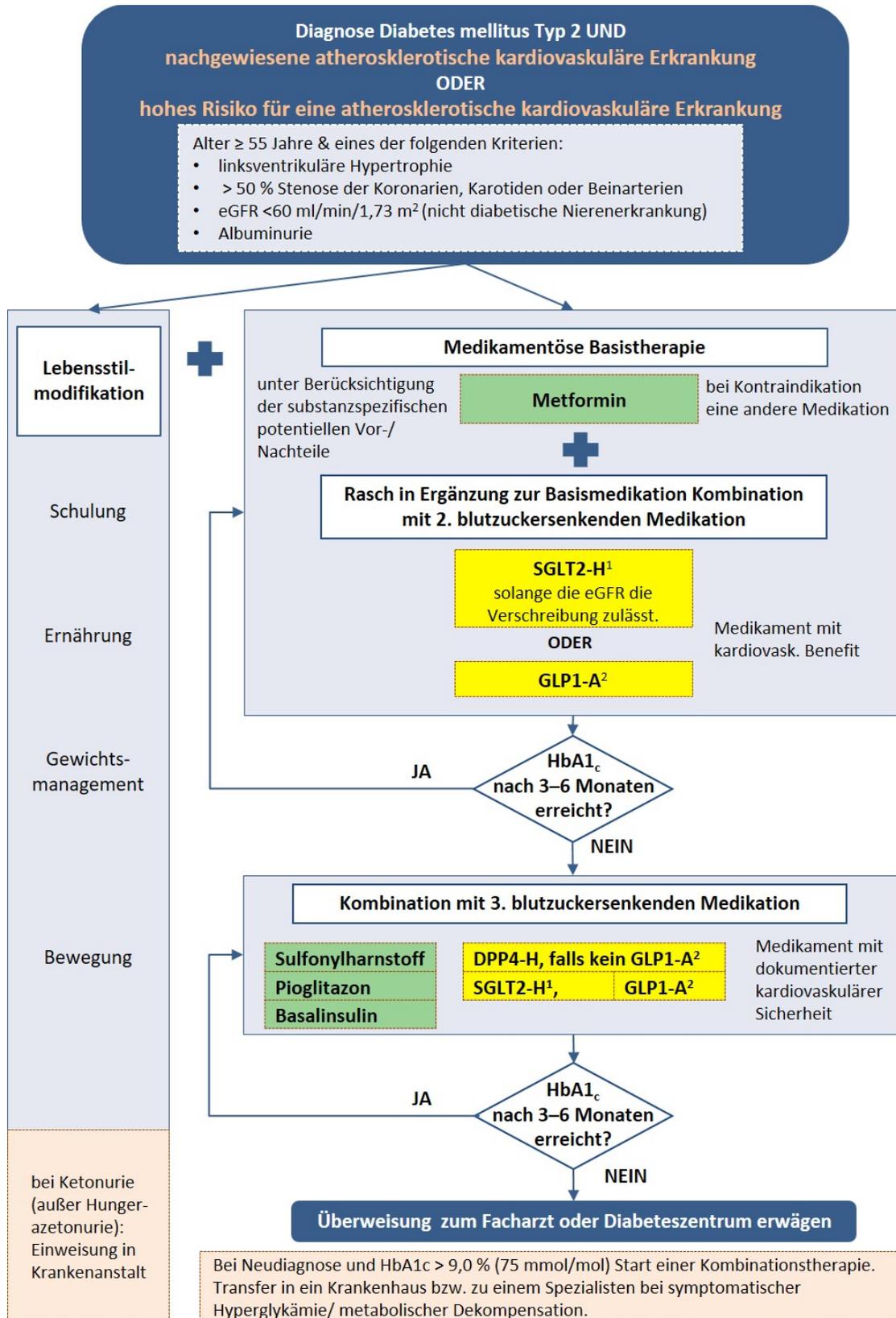


Abbildung 4: Blutzuckersenkende Therapie mit nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine atherosklerotische Erkrankung  
 grün = grüne Box im EKO    gelb = gelbe Box im EKO  
<sup>1</sup> im EKO in Zweitlinientherapie / <sup>2</sup> im EKO als Drittlinientherapie unter definierten Kriterien erstattet

### 2.3.5 Blutzuckersenkende Therapie bei Herzinsuffizienz

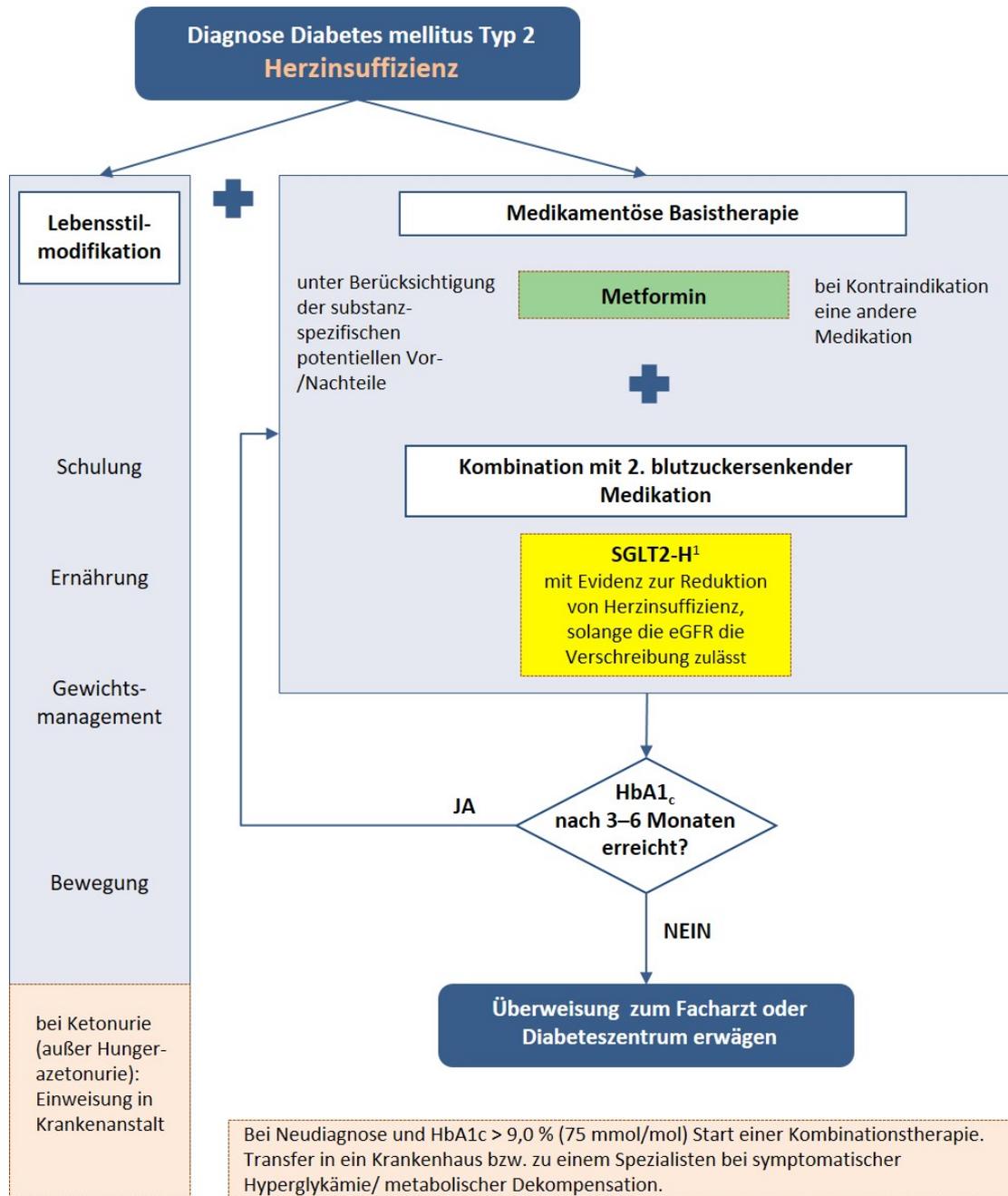


Abbildung 5: Blutzuckersenkende Therapie bei Herzinsuffizienz

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

<sup>1</sup> im EKO in Zweitlinientherapie

### 2.3.6 Blutzuckersenkende Therapie bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit Albuminurie

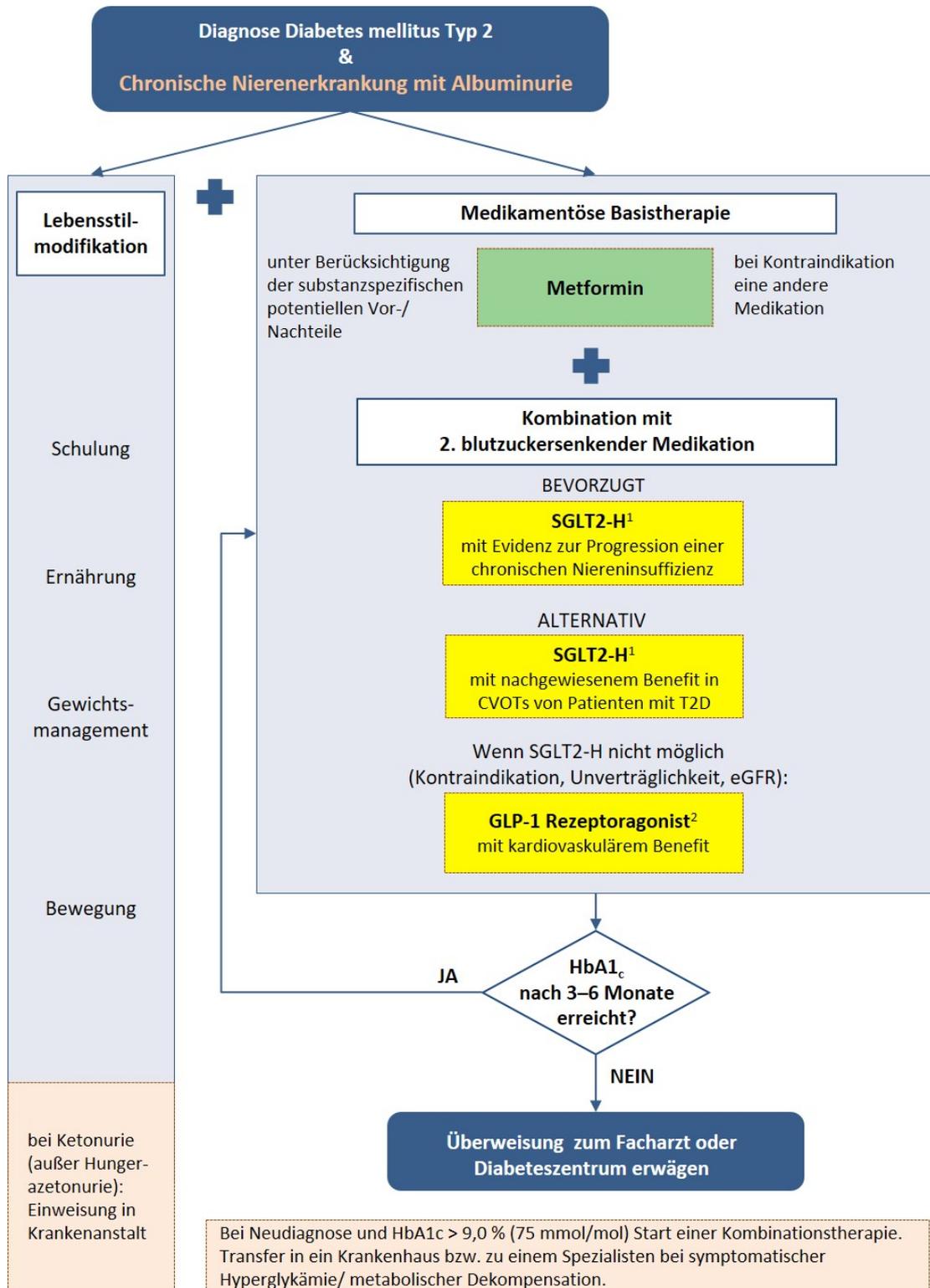


Abbildung 6: Blutzuckersenkende Therapie bei eine chronischen Niereninsuffizienz

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

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

## 3 Antidiabetika

### 3.1 Antidiabetika im Überblick

Klasse	HbA <sub>1c</sub> -Senkung (%)	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
<b>Metformin</b>	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:				
<b>SGLT2-Hemmer</b>	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)
<b>GLP1-Rezeptor-agonisten</b>	1–2	nein	Gewichtsreduktion, Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Liraglutid, Dulaglutide und Semaglutid; Mortalitätsreduktion unter Liraglutid	Nausea, subkutane Injektion
<b>Pioglitazon</b>	1–2	nein	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, HI, Frakturen bei Frauen
<b>DPP4-Hemmer</b>	0,5–1	nein	gewichtsneutral	Gefahr der Hospitalisierung wegen HI (Saxagliptin)
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	1–2	ja	rasche Blutzuckersenkung	mögliche Gewichtszunahme, Hypoglykämien
<b>Glinide</b>	1–2	ja	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle	dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
<b>Insulin</b>	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<sub>1c</sub>-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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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<sub>1c</sub> 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 berichtet<sup>5</sup>. 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 Hypoglykämieineigung 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- $\gamma$ , 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<sub>1c</sub>-Wert und der Dosierung reduzieren Glitazone den HbA<sub>1c</sub>-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 Hypoglykämieineigung 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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>- 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<sub>1c</sub>-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  $\beta$ -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)<sup>6</sup>. Bei zufriedenstellendem Nüchternblutzucker, aber HbA<sub>1c</sub> 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.<sup>7, 8</sup>

### 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!

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

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

Biganide + Thiazolidindion
Biganide + Gliptine
Biganide + SGLT2-Hemmer
Sulfonylharnstoffe + Thiazolidindion
Gliptine + SGLT2-Hemmer
Thiazolidindion + Gliptine

**Legende:**

	= nicht im EKO
	= grüne Box im EKO
	= 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 intensiviertere Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät im Hinblick auf Komplikationen überlegen ist, wobei eine Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> um 0,9 % erreicht wurde<sup>9</sup>. 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 gesenkt<sup>10</sup>. Die Follow-up-Untersuchung der UKPDS-Population legt nahe, dass durch intensiviertere Therapie langfristig die Gesamtmortalität gesenkt werden kann<sup>11</sup>. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses“ bei frisch manifestierten Patienten mit Typ 2 Diabetes nahe. UKPDS<sup>12</sup>, ADVANCE<sup>13</sup>, ACCORD und VADT<sup>14, 15</sup> legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle durch intensiviertere 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 kann<sup>16</sup>. In diesen Studien hatten die Patientengruppen mit den tiefsten HbA<sub>1c</sub>-Werten auch die niedrigste Mortalitätsrate pro Jahr.

### 4.2 Substanzspezifische, kardiovaskuläre Effekte

#### 4.2.1 SGLT2-Hemmer

Die EMPA-REG Outcome-Studie<sup>17</sup> 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  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Neubeginn einer Nierenersatztherapie oder renaler Tod) (HR 0,61; CI 0,53–0,70;  $p < 0,001$ ) dokumentiert werden<sup>18</sup>. 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 %<sup>19</sup>.

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 werden<sup>20</sup>.

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 wäre<sup>21</sup>.

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 Auswurffraktion 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).<sup>22</sup> 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 vor<sup>23</sup>. Insgesamt wurden 3730 Patienten die an einer manifesten Herzinsuffizienz NYHA II-IV erkrankt waren und eine linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 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 m<sup>2</sup>, Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder kardiovaskulärer Tod untersuchte.<sup>24</sup> 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 m<sup>2</sup> 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/1,73m<sup>2</sup> 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 Endpunkte<sup>25</sup>.

**Zu beachten ist, dass die aktuelle Fachinformation in der Indikation Blutzuckersenkung keine Verwendung eines SGLT2-Hemmers unter einer eGFR von 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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 Erkrankung<sup>26</sup>.

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,  $p = 0,02$ )<sup>27</sup>.

Die „Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (**REWIND**) Studie, untersuchte den GLP-1 Rezeptoragonisten Dulaglutid.<sup>28</sup> 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<sub>1c</sub> 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)).<sup>29</sup>

### 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 Endpunktstudie<sup>30</sup>, die hinsichtlich des sekundären Endpunktes schwerer kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt und besonders für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt<sup>31</sup> oder Schlaganfall<sup>32</sup> 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 Eigenschaften<sup>33</sup>. 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 werden<sup>34</sup>. 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<sup>35, 36, 37</sup>.

### 4.2.5 Basalinsulinanaloge

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 ausgeprägt<sup>38</sup>. Im Vergleich zu Glargin konnte auch für Insulin Degludec die kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt werden<sup>39</sup>. Studiendaten zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteile antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien sind in Abbildung 9 angeführt.

Studiename, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		sekundärer Endpunkt <sup>a</sup>						
	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Myokard-Infarkt	Insult	Hosp. wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte <sup>b</sup>
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) <sup>c</sup>	n.b.	↓	=	↓	=	=	=
PROACTIVE, Pioglitazon	= (komb. Endpunkt) <sup>d</sup>	↓	=	=	↓	↓	↑	=
ORIGIN, Glargin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

<sup>a</sup> hypothesengenerierend; <sup>b</sup>wie in der Hauptpublikation definiert; <sup>c</sup> jegliche Diabetes-bezogene klinische Endpunkte, Diabetes-bezogener Tod, Gesamtmortalität; <sup>d</sup> 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))	↓	↓	↓	= <sup>a</sup>
EMPEROR reduced, Empagliflozin	↓ Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓	↓ <sup>b</sup>

<sup>a</sup> kombinierter Endpunkt aus: > 50% Reduktion der eGFR für zumindest 28 Tage, ESKD oder renaler Tod  
<sup>b</sup> kombinierter Endpunkt aus: anhaltender Reduktion der eGFR um 40%, anhaltende eGFR von <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei einer Baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder anhaltende <10 ml/min/1,74m<sup>2</sup> bei einer Baseline eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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	↓ <sup>a</sup>	↓	=	↓
CREDENCE, Canagliflozin	↓ <sup>b</sup>	=	=	↓

<sup>a</sup> Kombiniertes Endpunkt aus: Abfall der eGFR um zumindest 50%, ESKD, renaler oder kardiovaskulärer Tod  
<sup>b</sup> 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 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> 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., Scherthner 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]
- <sup>2</sup> Der Ausschuss Leitlinien der ÖDG (2021); Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update Jänner 2021; in: [https://www.oedg.at/oedg\\_leitlinien.html](https://www.oedg.at/oedg_leitlinien.html) (letzter Zugriff: 21.4.2021)
- <sup>3</sup> 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)
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R., Bosnyak Z., Devisme C., Cali A.M.G.C.; Sieber J., Stella P., Wang X., Frias J., Roussel 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 BRIGHT Trial; in: *Diabetes Care* 2018 Aug; dc180559.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
- <sup>16</sup> Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288–96.
- <sup>17</sup> Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
- <sup>18</sup> Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34.
- <sup>19</sup> Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099.
- <sup>20</sup> Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357.
- <sup>21</sup> Cannon, C.P., et al., Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1425-1435.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> Packer, M., et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1413-1424.

- <sup>24</sup> **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.
- <sup>25</sup> **Heerspink**, H.J.L., et al., Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1436-1446.
- <sup>26</sup> **Marso SP**, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
- <sup>27</sup> **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.
- <sup>28</sup> **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.
- <sup>29</sup> **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.
- <sup>30</sup> **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.
- <sup>31</sup> **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.
- <sup>32</sup> **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.
- <sup>19</sup> **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.
- <sup>20</sup> **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.
- <sup>21</sup> **Kernan WN**, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–31.
- <sup>22</sup> **Green JB**, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
- <sup>23</sup> **Scirica BM**, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
- <sup>24</sup> **White WB**, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
- <sup>25</sup> **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.
- <sup>26</sup> **Investigators OT**, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
- <sup>27</sup> **Marso SP**, Buse JB. Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1995–6.
- <sup>33</sup> **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.
- <sup>34</sup> **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.
- <sup>35</sup> **Green JB**, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
- <sup>36</sup> **Scirica BM**, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
- <sup>37</sup> **White WB**, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
- <sup>38</sup> **Investigators OT**, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
- <sup>39</sup> **Marso SP**, Buse JB. Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1995–6.



 Therapie Aktiv  
DIABETES IM GRIFF

## Diabetes mellitus Typ 2 – Beilage zum Arzthandbuch



Die „Beilage zum Arzthandbuch – Update 2021 zur blutzuckersenkenden Therapie“ stellt ein Update der Behandlungspfade von Therapie Aktiv (Langfassung des Arzthandbuches, November 2020) dar. Die Inhalte der Beilage basieren auf der ÖDG-Leitlinie 2019 und dem ÖDG-Update Jänner 2021 zur Antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2.

Die Langfassung steht auf der Website von Therapie Aktiv ([www.therapie-aktiv.at](http://www.therapie-aktiv.at)) zum Download zur Verfügung.

**SV**