

# Typ-2-Diabetes – die neue Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes 2021 (Teil 2)

## Type 2 Diabetes – the New 2021 German National Guideline (Part II)

Til Uebel<sup>1</sup>, Günther Egidi<sup>2</sup> für die DEGAM-AG Diabetes

### Hintergrund

Neue antihyperglykämische Substanzen haben die therapeutischen Optionen für die Therapie eines Diabetes erweitert. Zugleich weisen Routinedaten auf Überdiagnostik und -therapie hin. Die letzten nationalen Empfehlungen für Diagnose und Therapie des Typ-2-Diabetes (NVL-Diabetes) stammten aus dem Jahr 2013 und bedurften einer Überarbeitung.

### Suchmethodik

Die wesentlichen Ergebnisse der aktualisierten Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes Typ-2-Diabetes werden dargestellt. Hintergrund ist eine durch das Ärztliche Zentrum für Qualität durchgeführte systematischen Evidenz-Recherche zu besonderen Fragestellungen.

### Wichtigste Botschaften

1. Metformin bleibt Medikament der ersten Wahl.
2. Zwei neue Substanzgruppen, SGLT2-Hemmer und GLP-1-Analoga, erhalten einen eigenen Stellenwert.
3. Nicht vereinbare Sichtweisen zwischen den einzelnen Fachgesellschaften werden nicht mehr – wie in der Vorversion aus 2013 – nebeneinander dargestellt, sondern in zusätzlichen Anwenderversionen der Fachgesellschaften von diesen erläutert.
4. Die DEGAM-Anwenderversion empfiehlt bei kardiovaskulär Gesunden die Kombination von Metformin mit Glibenclamid.
5. DPP4-Hemmer und Insulin-Analoga haben nur einen geringen Stellenwert.
6. Empagliflozin und Liraglutid werden bei kardiovaskulär Vor-erkrankten empfohlen, wenn das individuelle HbA1c-Ziel nicht erreicht wird.

### Schlussfolgerungen

Die neue Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes und konkret die DEGAM-Anwenderversion geben eine Chance zum Abbau von Über-, Unter- und Fehlversorgung.

### Schlüsselwörter

Nationale VersorgungsLeitlinie; Typ-2-Diabetes; Therapie-Deeskalation; Überversorgung; Allgemeinmedizin

### Background

New antihyperglycemic agents have expanded therapeutic options for the treatment of diabetes. At the same time, routine data point to overdiagnosis and overtreatment. The last national recommendations for diagnosis and therapy of type 2 diabetes (NVL-Diabetes) were from 2013 and needed revision.

### Search Methods

The main results of the updated German National Guideline for Type 2 Diabetes are presented. Background is a systematic evidence review conducted by the Medical Center for Quality.

### Main Messages

1. The NVL recommends metformin as the first-line blood glucose-lowering drug.
2. Two new substance groups, SGLT2 inhibitors and GLP-1 analogues, are given their own status.
3. Incompatible points of view between the individual professional societies are no longer presented side by side, but are explained by the professional societies elsewhere.
4. The DEGAM user version recommends the combination with glibenclamide in cardiovascular healthy patients.
5. DPP4 inhibitors and insulin analogues should be used only in a few exceptional situations.
6. Empagliflozin and liraglutide are recommended in cardiovascular pre-disease patients when the individual HbA1c target is not achieved.

### Conclusions

The new German National Guideline on Diabetes and especially the DEGAM user version provide an opportunity to reduce overuse, underuse and misuse.

### Keywords

German National Guideline, type 2 diabetes, therapy de-escalation, overuse, family medicine

<sup>1</sup> Institut für Allgemeinmedizin, Julius-Maximilian-Universität Würzburg

<sup>2</sup> Hausarztpraxis Bremen-Huchting

DOI 10.3238/zfa.2021.0300-0306

## Hintergrund

In einem ersten Teil dieses Artikels standen Aussagen zu Einschätzung des durch einen Diabetes verursachten kardiovaskulären Risikos und zu HbA1c-Behandlungszielen im Fokus.

Der vorliegende Artikel handelt vorrangig von den spezifischen Empfehlungen der DEGAM-Anwenderversion [1] zur Auswahl antihyperglykämischer Medikamente.

Im Artikel werden sowohl die NVL als auch ggf. die DEGAM-Position zu den einzelnen Themen anhand der Beantwortung von jeweils einleitend gestellten Fragen dargestellt. Zudem finden sich erklärende Literaturübersichten, die die Leitlinien-Empfehlungen verständlicher machen.

## Suchmethodik

Durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) wurden mehrere systematische Evidenz-Recherchen zu den Themen Medikamentöse Behandlung des Diabetes mit Inhibitoren des SGLT2- und der GLP-Rezeptoren durchgeführt. Dabei wurden nur systematische Übersichtsarbeiten einbezogen.

## Wichtigste Botschaften

### 1. Welche Medikamente sollten zur Senkung von Blutglukose bzw. HbA1c eingesetzt werden?

- Die NVL empfiehlt Metformin weiter als Erstmedikament – dies wurde und wird von allen beteiligten Fachgesellschaften identisch gesehen.
- Metformin bleibt Medikament der ersten Wahl – auch wenn ein aktueller Cochrane-Review [2] keinen Vorteil vor anderen Antidiabetika fand.
- Es ist meist verträglich, kosteneffizient, senkt das HbA1c stark und ist hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität keiner der anderen Sub-

stanzen unterlegen. Es lässt sich am besten mit allen anderen Substanzen kombinieren, und solche Kombinationstherapien sind meist auch untersucht [3]. Zudem führt es als Monotherapie gegeben nicht zu Hypoglykämien. Auch die Laktatazidose tritt bei einer GFR > 30 ml/min nicht häufiger als unter anderen Substanzen auf, auch wenn sich Fallberichte dazu häufen [4, 5]. Die Verträglichkeit kann durch vorsichtiges Aufdosieren und Einsatz nach den Hauptmahlzeiten verbessert werden.

- Eine Dosis-Erhöhung > 2000 mg/d geht nur selten mit einer weiteren HbA1c-Senkung einher, schon mit 1000 mg erreicht man einen Großteil des Effekts.
- Bei eGFR < 60 ml/min muss die Dosis auf 1000 mg beschränkt bleiben, bei eGFR < 30 ml/min muss Metformin beendet werden.

### DEGAM-Empfehlung zur Behandlung bei Unverträglichkeit von Metformin bzw. wenn Metformin nicht ausreicht

- Wenn Metformin nicht vertragen wird, soll bei kardiovaskulär Gesunden Glibenclamid angeboten werden.
- Reicht die Metformin-Wirkung nicht aus, das individuelle HbA1c-Ziel zu erreichen, wird bei kardiovaskulär Gesunden die Kombination mit Glibenclamid empfohlen.

### Hintergrund für die DEGAM-Empfehlung zum Einsatz von Glibenclamid

In der ADOPT-Studie [6] (Tab. 1) wurde Glibenclamid mit Metformin und dem inzwischen vom Markt verschwundenen Rosiglitazon verglichen.

Anders als bei der UKPDS handelte es sich hier um einen verblindeten RCT, 4360 Patient\*innen waren einge-

schlossen worden, die Studienlaufzeit betrug vier Jahre, das HbA1c lag bei Einschluss im Schnitt bei 7,4 %, das Alter im Schnitt bei 57 Jahren, 57 % der Eingeschlossenen waren männlich.

- Es zeigte sich: Unter Glibenclamid traten nicht mehr kardiale Ereignisse auf. Nur die Hypoglykämie-Rate war deutlich erhöht.
- Glibenclamid ist anders als oft behauptet, offensichtlich nicht schädlich hinsichtlich einer KHK.
- Zu anderen Sulfonylharnstoffen existiert keine ausreichend gute Evidenz aus Endpunktstudien, sodass Glibenclamid primär verwendet werden sollte.

Die jüngste Studie zu den Sulfonylharnstoffen [7] bestätigte, dass der etwas kürzer wirksame Sulfonylharnstoff Glimperid zwar Hypoglykämien verursachen kann, dass er aber kardiovaskulär nicht schädlich ist und nicht zur Gewichtszunahme führt. Die Kontroverse um den Einsatz von Sulfonylharnstoffen wird jedoch bestehen bleiben, weil auch in aktuell laufenden Studien [8] Sulfonylharnstoffe immer noch mit zu niedrigen HbA1c-Zielen eingesetzt werden. Werden Sulfonylharnstoffe in der Therapie genutzt, sollten sie unter Vermeidung von Hypoglykämien vorsichtig, niedrig dosiert und additiv zu Metformin gegeben werden. Dies legt eine Übersichtsarbeit aus Großbritannien nahe [9]. Somit ändert die DEGAM ihre Empfehlung von 2013, die noch eine Monotherapie favorisierte.

- Wird eine effektive Blutzuckersenkung benötigt, ist Glibenclamid bei kardiovaskulär Gesunden die beste Kombinationssubstanz, für andere Sulfonylharnstoffe konnte kein Nutzen nachgewiesen werden.
- Sulfonylharnstoffe sind starke Senker des HbA1c – dies kann v.a. bei

Alle Zahlen in %	Mortalität	KHK	Herzinsuffizienz	Gastrointestinale UAW	Hypoglykämien	Ödeme	Gewichtszunahme	Frakturen bei Frauen
Glibenclamid	2,2	2,8	0,6	22	39	8,5	3,3	3,5
Metformin	2,1	4,0	1,3	38	12	7,2	1,2	5,1
Rosiglitazon	2,3	4,3	1,5	23	10	14,1	6,9	9,3

Tabelle 1 Wesentliche Ergebnisse der ADOPT-Studie [6]

sehr hohen HbA1c-Werten relevant sein oder wenn Symptombefreiheit im Vordergrund der Bemühungen steht.

- Die Halbwertszeit von Glibenclamid ist lang, es kann die gesamte Tagesdosis auf einmal eingenommen werden.
- Vorsicht bei eGFR < 45 ml/min!
- HbA1c-Senkung unter < 7,5 % sollte nicht erfolgen.
- Eine Kombination mit Insulin ist nicht sinnvoll.

Unter der Vorstellung, dass selbst milde Hypoglykämien ein relevanter Stressfaktor insbesondere für Herzkrankte darstellen können, sollten diese (und somit HbA1c-Werte unter 7 %) unter Therapie mit potenziell zu Hypoglykämien führenden Substanzen grundsätzlich vermieden werden. Diese Empfehlungen stehen in scharfem Kontrast zu kardiologischen Leitlinien [10]. Deren Empfehlungen reflektieren jedoch lediglich die Korrelation zwischen erhöhtem HbA1c und dem Auftreten von Herzinfarkten. Der fehlende Nutzen einer intensiven Therapieempfehlung mit Zielwerten unter 7 % und die bekannte Steigerung der Mortalität bei aggressiv gesenktem HbA1c in eben diesen Bereich [11] lässt aber aus Sicht der DEGAM keine anderen Empfehlungen zu.

## 2. Wie lautet die DEGAM-Empfehlung zum Stellenwert von DPP4-Hemmern/„Gliptinen“?

- DPP4-Hemmer haben kaum einen Stellenwert.
- Die DEGAM sieht zwei mögliche Nischen-Indikationen für Sitagliptin:
  - Höhergradige Niereninsuffizienz, wenn zugleich Insulin abgelehnt wird.
  - Hypoglykämie-Neigung unter Glibenclamid, z.B. bei Personen wie Kraftfahrer\*innen, bei denen trotz vorsichtiger Dosierung Hypoglykämien aufgetreten waren.

### Hintergrund für die DEGAM-Empfehlung zum Stellenwert von DPP4-Hemmern („Gliptinen“)

Mit der CAROLINA-Studie gab es einen direkten, randomisierten Vergleich zwischen Linagliptin und Gli-

mepirid gegeben. 6042 Patient\*innen mit Typ-2-Diabetes und HbA1c 6,5–8,5 % erhielten Linagliptin oder Glimepirid. Die Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall unterschieden sich nach 6,3 Jahren nicht signifikant (11,8 vs. 12,0 %), auch unerwünschte Wirkungen waren nicht signifikant verschieden (93,4 vs. 94,9 %), allerdings traten Hypoglykämien unter Linagliptin erheblich seltener auf (10,6 vs. 37,7 %).

Eine solche Hypoglykämie-Rate lässt sich jedoch teilweise durch das aus heutiger Sicht relativ niedrige Ausgangs-HbA1c von 7,2 % erklären.

Die größte und für Gliptine günstigste Studie ist TECOS [12]. 14.671 Patient\*innen wurden randomisiert. Es konnten keinerlei Vorteile von Sitagliptin vor Placebo (!) gefunden werden, die Pankreatitis-Rate lag mit 0,3 vs. 0,2 % numerisch geringfügig höher.

Eine systematische Literatur-Recherche [13] fand keine über TECOS hinausgehende Ergebnisse.

In einer großen Netzwerk-Metaanalyse [3] fand sich in der Monotherapie zwischen Gliptinen und Metformin hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte kein signifikanter Unterschied, allerdings kam es unter Gliptin zu relativ 56 % mehr Therapieversagen beim Ziel der Senkung des HbA1c.

Auch bei einer Kombinationsbehandlung zusätzlich zu Metformin war der Unterschied nicht signifikant, allerdings versagte die Gliptin-Metformin-Kombination bei relativ 37 % mehr Personen bei der HbA1c-Senkung.

- Gliptine senken das HbA1c nur schwach um 0,3–0,4 Prozentpunkte.
- Sie haben einen schwächeren Effekt als Metformin, Glibenclamid und Insulin.
- Sie verursachen kaum Hypoglykämien, was ein Vorteil z.B. für Kraftfahrer sein kann, wenn die Senkung der Blutglukose mit diesen Substanzen ohne relevante Hyperglykämien einhergeht.
- Sitagliptin ist bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zugelassen. Hieraus ergibt sich eine Nischenindikation bei eGFR < 30 ml/min, wenn Insulin von Patientenseite abgelehnt wird.

## 3. Wie sollte nach der DEGAM-Anwenderversion weitervorgegangen werden, wenn die Kombination aus Metformin und Glibenclamid nicht ausreicht?

Nach den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse [14] kann vor einer Insulin-Behandlung ein Versuch mit SGLT-2-Hemmer/GLP-1-Analoga erwogen werden. Allerdings können diese Substanzen häufig eine Insulintherapie nicht verhindern – die HbA1c-Senkung beträgt kaum mehr als 0,6 Prozentpunkte.

Die Kombinationen von Metformin mit fast allen Substanzen ist so gut untersucht, dass sie als sicher gelten können, nur Sulfonylharnstoffe sollten beendet werden, wenn sie durch andere Substanzen ersetzt werden.

### Hintergrundinformationen Insulin

Bei Insulin-Therapie sollte kein HbA1c-Ziel < 7,5% angestrebt werden.

- Insulin sollte wegen der damit assoziierten Gewichtszunahme möglichst nicht am Tag eingesetzt werden.
- Generell sollten so geringe Insulindosen wie möglich verwendet werden.
- Therapieform erster Wahl mit Insulin ist NPH-Insulin zur Nacht [15] in einer geringen Dosierung.
- Wenn Basalinsulin nicht ausreicht, kann bei stabilem Ess-Rhythmus auf 2x/Tag Mischinsulin/Tag umgestellt werden.
- Eine weitere Alternative ist die einmalige Gabe einer festen Dosis eines schnellwirksamen Insulins zur kohlenhydratreichsten Mahlzeit am Tag.
- Eine intensivierete Insulintherapie sollte nach Möglichkeit vermieden werden – hierunter finden sich die höchsten Hypoglykämie-Raten [16] und die ausgeprägteste Gewichtszunahme.

Die Entscheidung NPH-Insulin zur Nacht zu nutzen, beruht nicht auf prospektiven randomisierten Studien. Solche Studien gibt es nicht. Da Insulin keinen kardiovaskulären Vorteil bei T2-DM bietet, das Schadpotenzial aber erheblich ist, gebietet es die Vernunft, die jeweils niedrigste Dosierung zu wählen. Um die Nüchtern-

glukose ausreichend zu senken, also der frühmorgendlichen Hyperglykämie entgegenzuwirken, reicht die in der Praxis etablierte Gabe eines nächtlichen („Bedtime“) Insulins fast immer [15].

Anders als bei der Typ-1-Erkrankung wird bei T2-DM keine dauer-

Wenn orale Antidiabetika nicht mehr reichen: NPH-Insulin zur Nacht dazugeben, um erhöhte Blutzuckerwerte am Morgen zu senken!

So funktioniert es:

- entweder Fertigtipen oder Pen mit Ampullen verordnen
- 0,6 mm Kanülen verordnen
- erste Insulininjektion in der Praxis zeigen (Schwenken des Insulins, Spritzstellenbesprechen)
- vor dem Schlafengehen 6–10 IE Insulin nach sorgfältiger Durchmischung spritzen lassen
- nach drei Monaten Insulindosis um 2–4 IE steigern, wenn HbA1c-Ziel nicht erreicht
- Hypoglykämiegefahr besprechen
- ab 16 IE gelegentliche Messung des Blutzuckers während der Nacht empfohlen

hafte Insulinzufuhr benötigt. Menschen mit T2-DM, die über den Tag keine Kohlenhydrate zu sich nehmen, benötigen kein von extern zugeführtes Insulin. Daher sollte kein Insulin gegeben werden, wenn eine meist ohnehin vorhandene Hyperinsulinämie zwischen den Mahlzeiten durch dieses nur zusätzlich gesteigert wird und auf diese Weise entweder die Insulinresistenz verstärkt wird oder aber Insulin zu einem Hungergefühl führt. Wird tagsüber doch Insulin benötigt, sollte das zum Anlass genommen werden, einen Typ-1-Diabetes auszuschließen [17]. Insofern sollte bei T2-DM möglichst kein besonders langwirksames Basalinsulin gewählt werden. Allerdings sollten auch in der Nacht keinesfalls Hypoglykämien auftreten, was beim Einsatz des Insulins eine ausreichende Aufklärung (Schulung) und ggf. Blutzuckerselbstmessung notwendig machen kann. Entscheidend ist wie beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen (s.o.) vernünftige HbA1c-Ziele

und Glukosewerte anzustreben die sich eher an der Symptombefreiheit als an vermeintlich „guten Zielwerten“ orientieren.

Ein nicht unerhebliches Problem im Zusammenhang mit einer Insulin-ersttherapie stellt die Demaskierung eines Typ-1-Diabetes im Alter dar, bei welchem deutlich weniger Insulin benötigt wird und orale Therapien nach und nach beendet werden sollten. Hierzu folgen in Kürze dezidierte Empfehlungen im Rahmen weiterer neuer NVL-Kapitel.

#### Hintergrund-Evidenz zur Empfehlung zur Wahl der Therapiealternativen

Die jüngste Metaanalyse zu SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Analoga [14] fand einen Nutzen beider Substanzen auch bei Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung. In Abhängigkeit von der Existenz kardiovaskulärer Risiken lag die NNT zur Verhinderung eines Todesfalles zwischen 83 und 1000/Behandlungsjahr. Insbesondere wenn Insulin abgelehnt wird, kann dies ein zusätzliches Argument darstellen, zumindest einen Therapieversuch zu starten. Es sei jedoch gewarnt, dass sehr hohe HbA1c-Werte fast nie in den gewünschten Zielbereich gesenkt werden können und natürlich somit eine Gefahrensituation dann auch nicht entschärft wird.

#### 4. Welchen Stellenwert haben nach Auffassung der DEGAM Insulin-Analoga in der Therapie eines Typ-2-Diabetes?

Insulin-Analoga haben in der Therapie des Typ-2-Diabetes praktisch keinen Stellenwert [18]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Notfallaufnahmen wegen Hypoglykämien [19] mit 25.489 Patient\*innen, die neu „lang-wirksame Insulin-Analoga“ oder „NPH-Insulin“ verordnet bekommen hatten, fand sich kein signifikanter Unterschied (11,9 vs. 8,8/1000 Patient\*innenjahre).

Auch aus randomisierten Studien und entsprechenden systematischen Reviews [20, 21] gibt es keine Hinweise darauf, dass Insulin-Analoga wie Glargin bei Typ-2-Diabetes Vorteile

besitzen. Auffällig ist jedoch, dass dort, wo in Deutschland Insulinanaloga (und Gliptine) bei T2-DM häufig eingesetzt werden, deutlich häufiger stationäre Aufnahmen wegen Hypoglykämien verzeichnet werden.

Zur Umstellung von Insulin Glargin auf NPH-Insulin liegt eine retrospektive Kohorten-Untersuchung [22] aus den USA vor: Bei 14.635 Patient\*innen mit Typ-2-Diabetes wurde von einem Insulin-Analoga auf Humaninsulin gewechselt. Der Unterschied beim HbA1c betrug 0,08 % – dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant. Es gab keinen Unterschied bei schweren Hypoglykämien.

- Es ist keinerlei Vorteil von Glargin, Degludec oder Detemir bei Typ-2-Diabetes vor NPH-Insulin belegt.
- Bei Typ-2-Diabetes gilt die Verordnung von Insulin-Analoga als unwirtschaftlich, Näheres ist in der Arzneimittelrichtlinie (AMRL) Anlage III geregelt [23].
- NPH zur Nacht birgt kein Hypoglykämierisiko am Tag in sich und verursacht auch keine Hungerattacken während der Essenzeiten.
- Einzige Nischen-Indikation für Glargin: Patient\*innen, die nicht in der Lage sind, NPH-Insulin vor der Anwendung zu schwenken.

#### 5. Welche Medikamente sollten nach Empfehlungen der NVL Diabetes Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen angeboten bekommen?

##### Empagliflozin

In der EMPA-REG-Outcome-Studie [24] erhielten 7020 Patient\*innen Empagliflozin in zwei verschiedenen Dosierungen oder Placebo zu ihrer bisherigen Medikation dazu.

Der primäre Sammel-Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Infarkt und Schlaganfall ereignete sich nach 3,1 Jahren bei 10,5 vs. 12,1 % unter Placebo (HR 0,86; 95%-KI 0,74–0,99; p = 0,04). Hinsichtlich Herzinfarkte und Schlaganfälle fand sich kein signifikanter Unterschied. Unter Empagliflozin ereigneten sich weniger kardiovaskuläre Todesfälle (3,7 vs. 5,9 %) und Klinikeinweisungen wegen kardialer Dekompensation (2,7 vs.

4,1 %), die Gesamtsterblichkeit sank (5,7 vs. 8,3 %).

Nach dieser Studie ist es gerechtfertigt, Diabetes-Patient\*innen mit bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen mit Empagliflozin zu behandeln. Der Schutzeffekt scheint weder auf der Senkung des HbA1c noch auf der des Blutdruckes zu beruhen. Möglicherweise wirkt Empagliflozin wie ein Diuretikum – der Schutz beruht auf einer geringeren Sterberate auf dem Boden einer Herzinsuffizienz und/oder Nierenerkrankung.

Empagliflozin und andere SGLT-2-Hemmer wirken bei Menschen mit Herzinsuffizienz auch dann, wenn kein Diabetes vorliegt [25, 26, 27, 28]. Und bei Vorliegen einer relevanten Proteinurie sind SGLT-2-Hemmer als einzige Substanzgruppe in der Lage, ein Voranschreiten zu einer terminalen Niereninsuffizienz abzubremsen bzw. in einigen Fällen zu verhindern [29, 30].

Für eine Wirkung als Diabetes-Medikament liegen aber keine Studienergebnisse für HbA1c-Werte unter 7,0 % vor. Es gibt also keinen Grund, bei Menschen mit erhöhtem Troponin und übernormaler Plasma-Glukose einen SGLT-2-Hemmer einzusetzen. 25 mg Empagliflozin wirkten nicht besser als 10 mg. Da es unter 25 mg mehr unerwünschte Wirkungen gibt, sollte eine Dosis von 10 mg nicht überschritten werden.

- Für das kostengünstiger Dapagliflozin liegen keine vergleichbaren Studienergebnisse vor, auch wenn einige Eigenschaften einen Gruppeneffekt vermuten lassen.
- Die SGLT-2-Hemmer wirken über eine Ausscheidung von Glukose und Natrium mit dem Urin.
- Ein deutlicher Vorteil v.a. bei kardiovaskulär Kranken konnte belegt werden, allerdings bei Fehlen einer manifesten Herzinsuffizienz bislang nur bei HbA1c > 7 %.
- Es gibt keinen eindeutigen Gruppeneffekt: Andere SGLT-2-Hemmer schnitten im Rahmen anderer Fragestellungen nicht so gut ab wie Empagliflozin [31, 32].
- Besorgniserregende Ketoazidosen sind häufiger als Laktatazidosen unter Metformin! Daher sollte bei Fastenkuren, Durchfallerkrankungen und geplanten Operationen diese

Substanzen pausiert werden. Ein Typ-1-Diabetes sollte sicher ausgeschlossen sein (Ketoazidosen bis zu 4 %!)

- Häufige (eher harmlose, aber unangenehme) Genitalmykosen können die Therapie-Adhärenz gefährden.
- Eine große Metaanalyse [14] errechnete einen geringen Nutzen



#### Dr. med Til Uebel ...

... ist Sprecher der AG Diabetes der DEGAM. Niedergelassener Hausarzt in einer ortsübergreifenden all-gemeinmedizinischen BAG mit angebundenem diabetologischem Schwerpunkt, einer Lehrpraxis der Universität Heidelberg. Es besteht ein Lehrauftrag als wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Allgemeinmedizin am Universitätsklinikum Würzburg.

Foto: privat

auch bei Menschen ohne kardiale Vorerkrankungen (ca. eine Person/1000 profitiert, s.o.). Ein Grund, den Einsatz auch bei kardiovaskulär Gesunden noch vor Insulin zu erwägen.

#### Liraglutid

Inkretine konnten in zwei Studien die Mortalität senken: Die aktuell wichtigste Studie hierzu ist die LEADER-Studie [33]. 9340 Patient\*innen mit Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko (davon 72,4 % in der kardiovaskulären Sekundärprävention) mit HbA1c > 7,0 % erhielten zusätzlich zu ihrer übrigen Therapie Liraglutid oder Placebo.

Der primäre Sammelpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Infarkt und Schlaganfall konnte innerhalb von 3,8 Jahren auf 13,0 vs. 14,9 gesenkt werden, die kardiovaskuläre Sterblichkeit von 6,0 auf 4,7 und die Gesamtsterblichkeit von 9,6 auf 8,2 %.

Zu einer Retinopathie kam es unter Liraglutid tendenziell häufiger (2,3 vs. 2,0 %).

- GLP-1-Analoga bewirken, dass mehr Insulin freigesetzt wird, Appetit und Gewicht nehmen ab.
- Ein Vorteil v.a. bei kardiovaskulär Kranken ist belegt, allerdings bislang nur bei HbA1c > 7 %.
- Auch hier gibt es keinen eindeutigen Gruppeneffekt: Andere GLP-1-Analoga schnitten nicht so gut ab wie Liraglutid [34, 35, 36, 37, 38, 39].
- Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit und Durchfall, selten Pancreatitis und Schilddrüsen-Ca.
- GLP-1-Analoga schützen Herz und Niere schwächer als SGLT-2-Hemmer.
- Ein geringer Nutzen konnte auch bei Personen ohne kardiale Vorerkrankung kalkuliert werden [14], darum kann auch der Einsatz von Liraglutid anstelle von Insulin erwogen werden, wenn Metformin und Glibenclamid nicht ausreichen.

#### Schlussfolgerungen (konsentiert in der NVL)

- Metformin bleibt Medikament der ersten Wahl zur Glukose-Senkung.
- Wenn bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen Metformin allein nicht ausreicht bzw. nicht vertragen wird, wird als zweites Medikament Glibenclamid empfohlen. Dabei sollte aber das HbA1c nicht unter 7,5 % gesenkt werden.
- DPP4-Hemmer wie Sitagliptin haben in der Diabetes-Therapie nahezu keinen Stellenwert. Einzige Ausnahmen: Insulin wird bei höhergradiger Niereninsuffizienz abgelehnt, und Menschen, bei denen Glibenclamid häufiger zu Hypoglykämien führt und bei denen das berufliche Risiko das Auftreten solcher Hypoglykämien verbietet (Krahnführer\*innen etc.).
- Reicht die Kombination aus Metformin und Glibenclamid nicht aus, sollte Glibenclamid beendet und Empagliflozin hinzugefügt werden, bei stark übergewichtigen Personen kann Liraglutid eine weitere Alternative darstellen.
- Empagliflozin und Liraglutid senken das HbA1c meist nicht stark. Wenn bei kardiovaskulär Gesunden

die Kombination Metformin, Glibenclamid und Empagliflozin nicht ausreicht, sollte Metformin mit Humaninsulin kombiniert werden. Auch darunter sollte das HbA1c nicht unter 7,5 % gesenkt werden.

- Insulin Glargin sollte nur eingesetzt, wenn die Betroffenen den Pen nicht schwenken könnten.
- Als nächster Schritt käme bei stabilem Ess-Rhythmus die zweimalige Gabe von Mischinsulin oder die einmalige Gabe eines schnellwirkenden Insulins zu der kohlenhydratreichsten Mahlzeit in Frage.
- Eine intensivierte Insulin-Therapie ist wegen des Hypoglykämie-Risikos zu vermeiden.
- Wenn das individuelle HbA1c-Ziel bei Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen nicht erreichbar ist, sollten Empagliflozin oder Liraglutid zu Metformin kombiniert werden und auch beim Einsatz von Insulin fortgeführt werden.
- SGLT-2-Hemmer schützen wirksamer als GLP-1-Analoga und sind bevorzugte Substanz bei manifester Herzinsuffizienz.
- Innerhalb der SGLT-2-Hemmer sollte Empagliflozin, innerhalb der GLP-1-Analoga Liraglutid bevorzugt werden.

#### Interessenkonflikte:

Keine angegeben.

#### Literatur

1. www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinäre%20Leitlinien/NVL-001\_Typ-2-Diabetes/DEGAM%20Anwenderversion/NVL001%20Diabetes\_av\_DEGAM2021.pdf (letzter Zugriff am 31.3.2021)
2. Gnesin, F, Thuesen AC, Kähler L, Glud C, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; Issue 6, No.:CD012906
3. Palmer, S, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose lowering drugs in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2016; 316: 313–32
4. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD002967
5. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312: 2668–75
6. Kahn, S, Haffner S, Heise M, et al. ADOPT study group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43
7. Rosenstock, J, Kahn S, Johansen O, et al. for the CAROLINA investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2019; 322: 1155–66
8. GRADE study group. Eine vergleichende Wirksamkeitsstudie wichtiger Medikamente zur Senkung der Glykämie zur Behandlung von Typ-2-Diabetes <https://ichgcp.net/de/clinical-trials-registry/NCT01794143> (letzter Zugriff am 9.4.2021)
9. Douros A, Dell’Aniello S, Yu O, Filion K, Azoulay L, Suissa S Sulfonyleureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ* 2018; 362: k2693
10. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD ESC clinical practice guidelines. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323
11. Gerstein H, Miller M, Byington R, et al. for the The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59
12. Green J, Bethel A, Armstrong P, et al. for the TECOS study group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–44
13. Egidi G. Welchen Stellenwert hat Sitagliptin in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes? *Z Allg Med* 2019; 95: 150–55
14. Palmer S, Tendal B, Mustafa R, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573
15. Mertes, B, Gödde S, Piorkowski M, Kramer G, Müller UA, Kuniss N. Successful treatment with bedtime basal insulin added to metformin without weight gain or hypoglycemia over three years. *J Clin Med* 2020; 9: 1153
16. Müller N, Lehmann T, Klöss A, Günster C, Kloss C, Müller UA. Changes in incidence of severe hypoglycaemia in people with type 2 diabetes from 2006 to 2016: analysis based on health insurance data in Germany considering the anti-hyperglycaemic medication. *Diabetes Med* 2020; 37: 1326–32
17. Haak T, Gözl S, Fritsche A, et al. für die Deutsche Diabetes-Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer: 057–01353-Leitlinie Typ 1 2018; [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-0131\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2018-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-0131_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf) (letzter Zugriff am 9.4.2021)
18. Egidi G. Welchen Stellenwert haben Insulinanaloga in der Behandlung des Diabetes? *Z Allg Med* 2019;95: 360–5
19. Lipska, K, Parker M, Moffet H, Huang E, Karter A. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine Hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes Glargin vs NPH. *JAMA* 2018; 320: 53–62
20. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 2004, Issue 4 CD
21. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 184–189
22. Luo, J, Khan N, Manetti T. Implementation of a health plan program for switching from analogue to human insulin and glycemic control among medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *JAMA* 2019; 321: 374–84
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Handlungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Anlage III
24. Zinman, B, Wanner C, Lachin J, et al. for the EMPA-REG OUTCOME investi-

- gators Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28
25. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. for the DAPA-HF trial committee and investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008
26. Packer M, Anker S, Butler J, et al. for the EMPEROR-reduced trial investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24
27. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al., SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117–128
28. Cosentino F, Cannon C, Cherney D et al. on behalf of the VERTIS CV investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2020; 142: 2205–15
29. Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. for the DPA-CKD trial committee and investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46
30. Bhatt D, Szarek M, Pitt et al for the SCORED investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–39
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. for the CANVAS program collaborative group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57
32. Wiviott S, Bonaca M, Mosenzon O, et al. for the DECLARE TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357
33. Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, et al. for the LEADER trial investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22
34. Pfeffer M, Blaggett B, Diaz R, et al. for the ELICA investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57
35. Marso S, Bain S, Consoli A, et al. for the SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 183444
36. Holman R, Bethel M, Mentz R, et al. for the EXSCEL study group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 122839
37. Hernandez A, Green J, Janmohamed S, et al. for the Harmony outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled Trial. *Lancet* 2018; 203: 30–38
38. Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M, et al. for the PIONEER 6 investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–51
39. Gerstein H, Colhoun H, Dagenais G, et al. for the REWIND investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 12130

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Til Uebel  
Institut für Allgemeinmedizin  
Julius-Maximilian-Universität Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2  
97080 Würzburg  
Uebel\_T@ukw.de



## 55. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Digitalisierung – Chancen und Risiken für die Allgemeinmedizin

- E-Health in der Primärversorgung
- Optimierung der Weiterbildung zum Facharzt / Fachärztin für Allgemeinmedizin
- Zukunftsfähigkeit der allgemeinmedizinischen Forschung



16. – 18. September 2021 | Lübeck



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Programm, Information und Anmeldung unter [www.degam-kongress.de](http://www.degam-kongress.de)