

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2022
Seite S79–S446
17. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2022

 **Thieme**

Therapie des Typ-2-Diabetes

Autoren

Rüdiger Landgraf¹, Jens Aberle², Andreas L. Birkenfeld³, Baptist Gallwitz⁴, Monika Kellerer⁵, Harald H. Klein⁶, Dirk Müller-Wieland⁷, Michael A. Nauck⁸, Tobias Wiesner⁹, Erhard Siegel¹⁰

Institute

- 1 Deutsche Diabetes Stiftung, Düsseldorf, Deutschland
- 2 Sektion Endokrinologie und Diabetologie, Universitäres Adipositas-Zentrum Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland
- 3 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Neuherberg, Deutschland
- 4 Medizinische Klinik IV, Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 5 Zentrum für Innere Medizin I, Marienhospital Stuttgart, Deutschland
- 6 MVZ für Diagnostik und Therapie Bochum, Bergstraße 26, 44791 Bochum, Deutschland
- 7 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- 8 Sektion Diabetologie, Endokrinologie, Stoffwechsel, Med. Klinik I, St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland
- 9 MVZ Stoffwechselmedizin Leipzig, Leipzig, Deutschland
- 10 Abteilung für Innere Medizin – Gastroenterologie, Diabetologie/Endokrinologie und Ernährungsmedizin, St. Josefkrankenhaus Heidelberg GmbH, Heidelberg, Deutschland

Bibliografie

Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2): S159–S204

DOI 10.1055/a-1789-5650

ISSN 1861-9002

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2): SXX-SXX. DOI: 10.1055/a-1789-5650

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al.

Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S168-S206

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf
Deutsche Diabetes Stiftung, Germeringer Straße 10½,
82131 Gauting, Deutschland
ruediger.landgraf@gmx.de

 Zusätzliches Material finden Sie unter
<https://doi.org/10.1055/a-1789-5650>

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE NEUERUNGEN UND ABWEICHENDE EMPFEHLUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASSUNG

Empfehlung 1: Der Algorithmus zur glukosesenkenden Therapie (ohne Insulin) wurde geringfügig geändert: ein getrennter Kasten für die Herzinsuffizienz mit der primären Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer ± Metformin. Der Kasten mit den Therapieoptionen bei deutlich eingeschränkter eGFR wurde gelöscht.

Begründung: Die Evidenz für den frühzeitigen Einsatz von SGLT-2-Hemmern bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz (HI) ist hoch. Der Verzicht auf die Auflistung von Medikamenten, die bei einer bestimmten eGFR kontraindiziert sind, begründet sich darin, dass für die einzelnen Substanzen die Einsatzmöglichkeiten bei eingeschränkter eGFR auf Grund neuer Studien angepasst werden. Daher gel-

ten die Therapieempfehlungen für die einzelnen Substanzen unter Beachtung der jeweiligen aktuellen Fachinformationen, insbesondere auch in Hinblick auf die Nierenfunktion (eGFR-Grenzen!).

Stützende Quellenangabe: Fachinformationen der einzelnen Pharmaka.

Empfehlung 2: Im Kapitel 1.3 Diagnostik wird auf die aktualisierte und deutlich erweiterte Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differentialdiagnostik des Diabetes“ verwiesen.

Begründung: Insbesondere mit der Differentialdiagnostik soll dem einzelnen Menschen mit Diabetes eine Diabetestyp-spezifische Therapie angeboten werden.

Stützende Quellenangabe: Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differentialdiagnostik des Diabetes-Update 2022“

Empfehlung 3: Bei der Plasmaglukose-Selbstmessung wird auf die zunehmende Bedeutung des kontinuierlichen Glukose-Monitoring auch bei Typ-2-Diabetes hingewiesen.

Begründung: Mit genauerer z.T. auch zeitlich begrenzter Analyse der Glukosewerte durch CGM werden vielen Patien-

ten die Zusammenhänge zwischen Essen, körperliche Bewegung, Schlaf, Medikamenteneinnahme, aber auch Parameter wie Stress, Angstzustände, Depression deutlicher. Die Bedeutung dieses Präzisions-Monitoring auf die Individualisierung therapeutischer Interventionen ist wichtig für Therapieakzeptanz und -adhärenz und Lebensqualität.

Neuerung 4: Das kurze Kapitel über Ernährungstherapie wurde erweitert durch neue Metaanalysen und einen Cochrane-Review zu den verschiedenen Diätformen. Eine detaillierte Diskussion erfolgt in der Praxisempfehlung zur Ernährung von Personen mit Typ-2-Diabetes.

Begründung: Aufgrund neuer RCTs ist eine Aktualisierung notwendig

Neuerung 5: Im Teil 2 „Anhang“ erfolgten in den einzelnen Kapiteln Aktualisierungen der Daten aus RCTs, Metaanalysen, systematischen Reviews und Cochrane-Analysen.

Begründung: Aufgrund neuer RCTs ist eine Aktualisierung notwendig

Neuerung 6: Metformin: erneute Unterstreichung, dass Metformin keinen Vorteil gegenüber anderen Glukosesenkenden Medikamenten in Bezug auf die positive Beeinflussung auf makro- und mikrovaskuläre Komplikationen aufweist.

Begründung: Aufgrund neuer Daten war eine Aktualisierung notwendig

Neuerung 7: Sulfonylharnstoffe: In einer Krankenhaus-basierten Beobachtungsstudie (Register der American Heart Association; Outcome-Daten nach 12 Monaten) fand sich bei älteren Menschen die wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden und entweder Metformin oder einen Sulfonylharnstoff (SH) erhielten, unter der SH-Therapie eine höhere Mortalität und Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz.

Stützende Quellenangabe: [62]

Neuerung 8: DPP-4-Inhibitoren: In einer aktuellen Cochrane Analyse fanden sich für DPP-4-Inhibitoren keine Hinweise für eine signifikante Reduktion für kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Gesamtmortalität. Es zeigte sich auch keine Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. DPP-4-Inhibitoren waren nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert und führten nicht zu einem erhöhten Fraktur-Risiko oder zu Hypoglykämien. Bei COVID-Infektionen ist der Einsatz von DPP-4-Hemmern nach wie vor widersprüchlich.

Stützende Quellenangabe: [79] und Kapitel 1.6.6

Neuerung 9: SGLT-2-Inhibitoren: Aktualisierung der Daten zu den einzelnen Substanzen. Eingefügt wurde eine neue Tabelle aus einer Metaanalyse zur Sicherheit der SGLT-2-Hemmer bei Menschen mit Nierensuffizienz.

Begründung: Aufgrund neuer Analysen war eine Aktualisierung notwendig

Stützende Quellenangabe: [149]

Neuerung 10: Ertugliflozin hat nach dem Beschluss des G-BA vom 01.11.2018 keinen Zusatznutzen in der Fixkombination mit Metformin. In der Monotherapie von Ertugliflozin konnte nach dem Beschluss des G-BA ebenfalls kein Zusatznutzen belegt werden.

Stützende Quellenangabe: G-BA-Beschluss vom 19.05.2022 (BAnz AT 24.06.2022 B3)

Neuerung 11: Das Kapitel über GLP-1-RAs wurde in kurz- und langwirkende Substanzen neu geordnet.

Begründung: Ausführliche Begründung siehe Kapitel 1.7

Neuerung 12: Die einzelnen GLP-1-RAs wurden durch neue Daten aus RCTs ergänzt.

Begründung: Aufgrund neuer Analysen war eine Aktualisierung notwendig

Neuerung 13: Tirzepatid: wesentliche Erweiterung der Datenlage

Begründung: Aufgrund neuer Analysen war eine Aktualisierung notwendig.

Die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) lehnen sich an die Inhalte der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) „Typ-2-Diabetes“ an [1]. Die in den vorliegenden Praxisempfehlungen der DDG vorgenommenen Modifikationen in der Therapie und deren Begründungen wurden weitgehend auf der Basis neuer randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) und Metaanalysen aktualisiert.

Um die Arbeit mit der umfangreichen Praxisempfehlung in der Praxis zu verbessern, haben sich die Autoren entschieden, die einzelnen glukosesenkenden Pharmaka und einige Algorithmen in der aktuellen Praxisempfehlung in einen ausführlichen Anhang zu verschieben. Das entsprechende Literaturverzeichnis findet sich ebenfalls im Anhang.

Definition des Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes ist eine chronische, sehr heterogene, multifaktorielle, progrediente Erkrankung, die u. a. durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und durch qualitative und quantitative Insulinsekretionsstörungen charakterisiert ist.

Beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes sind in der Infobox „Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes“ aufgelistet.

RISIKOFAKTOREN FÜR KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN UND TYP-2-DIABETES

nicht beeinflussbar

- höheres Lebensalter
- Geschlecht (Männer > Frauen)
- Ethnizität
- Diabetes in der Familie
- Gestationsdiabetes (in der Anamnese)
- intrauterine Entwicklung (fetale Programmierung)

beeinflussbar

- viszerale Adipositas
- Fettleber
- Depression
- obstruktive Schlafapnoe (OSA)

- körperliche Inaktivität
- energiereiche, ballaststoffarme Nahrung
- starker Zuckerkonsum (Softdrinks etc.)
- übermäßiger Alkoholenuss (Fettleber)
- Rauchen
- diabetogene Medikamente
- diabetogene Umwelt (u. a. „Deprivation“ = Benachteiligung durch Mangel an Ressourcen, übermäßigen chronischen Lärm und Luftverschmutzung)

Die hier aufgeführten Risikofaktoren beruhen auf einem Expert*innenkonsens. Die Reihenfolge der Aufzählung stellt keine Gewichtung dar. Für mehrere Faktoren wurden von einzelnen Fachgesellschaften an anderer Stelle Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko festgelegt (Gewicht, Blutdruck, Lipide). Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikohöherung zur Folge haben, ist eine umfassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig. Es ist zu bedenken, dass mit steigendem Alter und zunehmender Schwere der Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit abnimmt, von einer zusätzlichen Intervention zu profitieren [1]. Eine aktuelle Analyse zeigt, dass die derzeit zur Verfügung stehenden 22 kardiovaskulären Risiko-Scores für Menschen mit Typ-2-Diabetes unzureichend sind. Neue Prädiktionsmodelle sind notwendig, damit die Risikofaktoren und entsprechende Outcome-Daten besser überstimmen [2].

METABOLISCHES SYNDROM

Mindestens 3 von 5 Kriterien müssen erfüllt sein [3]:

- abdominelle Adipositas (Taillenumfang): Männer* > 94 cm; Frauen** > 80 cm,
- Triglyzeride***: ≥ 150 mg/dl bzw. $\geq 1,7$ mmol/l,
- HDL-Cholesterin***: Männer < 40 mg/dl bzw. < 1,03 mmol/l; Frauen: < 50 mg/dl bzw. < 1,29 mmol/l,
- erhöhter Blutdruck***: $\geq 130/\geq 85$ mm Hg,
- Nüchtern-Plasmaglukose***: ≥ 100 mg/dl bzw. ≥ 5 mmol/l oder präexistierender Diabetes.

*/** Menschen aus Südostasien oder China: 90/80 cm;

Japaner: 90/85 cm

*** pharmakologische Intervention ist ein alternatives Kriterium

Therapieziele

In den vorliegenden Empfehlungen werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert (z. B. HbA_{1c}-, Blutdruck-, LDL-Cholesterin-Werte) nach heutigem medizinischem Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte. Unberührt davon bleibt das übergeordnete Ziel, primär gemeinsam mit dem Patienten und eventuell zusammen mit den Angehörigen individuell vereinbarte

mittelbare und übergeordnete Therapieziele zu finden und am besten quartalsweise schriftlich zu vereinbaren (z. B. im Gesundheitspass Diabetes). Nach der aktuellen Teilpublikation der Nationalen Versorgungs-Leitlinie [1] und Elwyn und Vermunt [4] sollte man die 3 Zielkategorien, übergeordnete Ziele (z. B. Erhaltung der Lebensqualität oder Unabhängigkeit erhalten), funktionsbezogene Ziele (z. B. Sehkraft und Arbeitsplatz erhalten) sowie krankheitsbezogene Ziele (z. B. Schmerzen beseitigen, Stoffwechsel verbessern) im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung diskutieren und priorisieren.

Allgemeine und spezifische Therapieziele

Die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes hängen ab von der Patientenpräferenz, der Komorbidität, von Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, kulturellen Voraussetzungen, den psychosozialen Umständen und Möglichkeiten sowie Fähigkeiten der betroffenen Personen, Therapieziele umzusetzen. Aufgrund der für die Betroffenen nicht selten als schwere Lebens Einschränkung erlebte Diagnose Typ-2-Diabetes sollte eine Strategie der Zustimmung und der langsamen Therapieintensivierung (Ausnahme: schwere Stoffwechseldekompensation) verfolgt werden.

In der NVL Typ-2-Diabetes [1] wurde erstmals ein Kapitel zur partizipativen Entscheidungsfindung (PET) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen erarbeitet. Folgende Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad [1] sollen bei der Betreuung von Menschen mit Diabetes umgesetzt werden:

1. Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihre Ärztin/ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbaren und priorisieren.
2. Individuell mit der Patientin/dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollen im Lauf der Behandlung regelmäßig und je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen verfolgt oder angepasst werden.
3. Die Ärztin oder der Arzt soll die individuellen Therapieziele und ggf. ihr begründetes Nichterreichen – nachvollziehbar für die Patientin/den Patienten und betreuende Berufsgruppen – dokumentieren und zur Verfügung stellen. Dies gilt auch für die Evaluation der Therapiezielerreichung.
4. Bei der Aufklärung über Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten des Typ-2-Diabetes sollen die unterschiedlichen Optionen mit ihren Vor- und Nachteilen umfassend und in verständlicher Form dargestellt werden.
5. Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen bezüglich des Typ-2-Diabetes soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen.
6. Bei der Vereinbarung und Priorisierung der individuellen Therapieziele und der Evaluation der Therapiestrategie sollen personen- und umweltbezogene Kontextfaktoren berücksichtigt werden.
7. Die Auswirkungen auf die Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen sollen berücksichtigt werden.
8. Bei Nichterreicherung individueller Therapieziele, die nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung vereinbart wurden, soll strukturiert vorgegangen werden [1, 4]. Eine ausführliche Diskussion der partizipativen Entscheidungsfindung

► **Tab. 1** Orientierungsgrößen für mittelbare Therapieziele.

Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100–125	5,6–6,9
postprandiale Plasmaglukose (venös) 1–2 Std. postprandial	140–199	7,8–11,0
Indikator	Individualisierung der Therapieziele	
HbA _{1c}	HbA _{1c} -Zielkorridor von 6,5–7,5 % (48–58 mmol/mol Hb) zur Prävention von Folgekomplikationen und Vermeidung von schweren Hypoglykämien. Bei multimorbiden älteren Menschen und Menschen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung HbA _{1c} -Wert < 8,0 % (< 64 mmol/mol Hb), seltener < 8,5 % (< 69 mmol/mol Hb). Falls nur antidiabetische Medikamente ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko eingesetzt werden, können auch niedrigere HbA _{1c} -Wert-Ziele < 6,5 % (< 48 mmol/mol Hb) vereinbart werden.	
Harnsäure	Serumspiegel ≤ 6,0 mg/dl (357 µmol/l) [5]	
Lipide	LDL-Cholesterin-Senkung: Sehr hohes Risiko in der Primär- und Sekundärprävention: ≥ 50 % LDL-C-Reduktion von der Basis vor lipidsenkender Therapie und ein LDL-C-Ziel < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) Hohes Risiko: ≥ 50 % LDL-C-Reduktion von der Basis und ein LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl). Mäßiges Risiko: < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) [6, 7].	
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	bei BMI von 27 bis 35 kg/m ² : > 5 % Gewichtsabnahme; bei BMI > 35 kg/m ² : > 10 % Gewichtsabnahme	
Blutdruck	systolischer Blutdruck: 120–140 mmHg (≥ 65 Jahre 130–140 mmHg; ≤ 65 Jahre 120–129 mm Hg); diastolischer Blutdruck: < 80 mm Hg (nicht < 70 mm Hg); wenn die Therapie ohne relevante Nebenwirkungen ist [8]	

LDL = Low-density Lipoprotein; BMI = Body-Mass-Index.

ist im Kapitel „Grundlagen des Diabetesmanagements“ in diesem Supplement dargestellt.

ALLGEMEINE BEHANDLUNGS- UND BETREUUNGS-ZIELE

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung und ihren Komplikationen
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, renale und zerebrovaskuläre, sowie weitere makrovaskuläre Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung der mikrovaskulären und neurologischen Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie (z. B. schwere Hypoglykämien, Gewichtszunahme)
- Minimierung der Belastungen durch komplexe Therapien (Polypharmazie, Medikamenteninteraktionen)
- Reduktion von Morbidität
- Normalisierung der verkürzten Lebenserwartung bei guter Lebensqualität

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen für folgende **vaskuläre Risikoparameter** individualisierte Therapieziele vereinbart werden (Infobox „Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele“;

► **Tab. 1):**

- Lebensstil
- Blutdruck
- Glukosestoffwechsel
- Lipidstatus
- Körpergewicht

Priorisierung des Therapieziels auf der Basis des persönlichen Risikoprofils

Leitend für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie sind die gemeinsam priorisierten, zeitlich abgestimmten Therapieziele sowie die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren. Auf der Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz sollten prinzipiell folgende Wege beschränkt werden:

- Bei Übergewicht/Adipositas: Gewicht halten oder besser Gewicht reduzieren.
- Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes durch die Kontrolle des HbA_{1c}-Werts als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung;
- Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses durch die Gabe von Medikamenten, die diese Endpunkte reduzieren;

► **Tab. 2** Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukoseseibstmessungen notwendig sind oder passager notwendig sein können.

	klinisch definierte Situationen
Diabetesstadium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ neu diagnostiziert, Einstellphase
Diabetes im Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> ▪ labil mit häufigen Unterzuckerungen (dann vor allen Mahlzeiten bis zur Erreichung des gewählten Therapieziels, danach Rückkehr zu gezielten, tagesablaufdefinierten Gelegenheitsmessungen) ▪ Therapieintensivierung ▪ vorübergehend nach Umstellung von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika
Zusätzliche Erkrankungen/Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Infektionen ▪ geplante Operationen ▪ psychische Erkrankungen mit unzuverlässiger Medikamenteneinnahme ▪ wenn bei Sport/Bewegung unter Blutglukose senkenden Substanzen, die mit Hypoglykämien assoziiert sein können, entsprechende Symptome auftreten ▪ krankheitsbedingte akute Änderungen der Ernährung (z. B. Durchfall/Erbrechen)
Diabetestherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Antidiabetika (OAD) mit Hypoglykämiepotenzial (Sulfonylharnstoffe, Glinide – dann Gelegenheitsmessungen) ▪ Insulintherapie und Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis ▪ intensivierte konventionelle Insulintherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts) ▪ Insulinpumpentherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts)¹ ▪ Situationen mit besonderer Gefahr (z. B. Schichtarbeit, Führen von Lastkraftwagen, Bussen, Kränen etc.)

Es sei an dieser Stelle betont, dass sich die oben genannten Wege idealerweise ergänzen.

Diagnostik

Anamnestische und klinische Untersuchungen sowie das Monitoring von Menschen mit Typ-2-Diabetes sind im Anhang dieser Praxisempfehlung zusammengestellt.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch standardisierte und qualitätsgesicherte Laboruntersuchungen sowohl für die Plasmaglukose als auch für HbA_{1c}. Verwender von Geräten zur Selbstmessung (POCT-Systeme) müssen erfolgreich an externer Qualitätssicherung teilnehmen, sonst sind sie für die Diagnostik ungeeignet. Da sich bei der Diagnostik eines Diabetes zunehmend eine Vielzahl von präanalytischen, analytischen und interpretatorischen Problemen ergeben hat, wird u. a. auf die aktualisierte und deutlich erweiterte Praxisempfehlung zur Diabetesdiagnostik verwiesen [9–12].

Bei der Differenzialdiagnose der heterogenen Krankheit Typ-2-Diabetes werden in zunehmendem Maße Subtypen des Diabetes definiert und praktisch klinisch berücksichtigt [13–15].

Therapie

Basistherapie

Die Anpassung an einen gesunden Lebensstil ist von entscheidender Bedeutung nicht nur zur Prävention eines Typ-2-Diabetes, sondern auch zur Reduktion der komplexen Pharmakotherapie und der Entstehung und Progression diabetischer Komplikationen des Typ-2-Diabetes [16]. Dabei ist es sinnvoll, nicht nur einen, sondern möglichst viele Risikofaktoren durch Lebensstilmodifikation anzugehen [17].

Schulung

Allen von Diabetes mellitus Betroffenen sowie gegebenenfalls ihren Angehörigen sollen als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung strukturierte, evaluierte und zielgruppen- und themenspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme und, falls erforderlich, problemorientierte Wiederholungsschulungen angeboten werden [18].

Plasmaglukoseseibstmessung

Bei einer Indikationsstellung zur Plasmaglukoseseibstmessung sollten die in ► **Tab. 2** aufgeführten Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes berücksichtigt werden. Aus den Messungen sollten sich jedoch unbedingt Verhaltens- und Therapiekonsequenzen ergeben. Das Monitoring der Glukose (Plasma oder interstitiell) spielt in der Therapie eine zunehmende Rolle. Um die Interpretation der Glukosewerte (punktuell oder CGM) sinnvoll zu interpretieren, sollten mit diesem biochemischen Parameter zusammenhängende Verhaltensfaktoren wie Essen, körperliche Bewegung, Schlaf, Medikamenteneinnahme, aber auch Parameter wie Stress, Angstzustände, Depression berücksichtigt werden (Monitoring). In einem aktuellen Review wird die große Bedeutung dieses Präzisions-Monitoring auf die Individualisierung therapeutischer Interventionen diskutiert. Die Analyse von Big Data macht dies möglich, wird aber derzeit kaum genutzt [19].

Uringlukoseanalysen

Sie sind kein Standard in der Diagnostik, der Therapieentscheidung und -überwachung, denn die Uringlukose wird nur positiv bei hohen Blutglukosewerten (renale Glukosetransportkapazität intra- und interindividuell sehr unterschiedlich, altersabhängig, bei verminderter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht, bei bestimmten Erkrankungen erniedrigt und nicht verwertbar

bei Schwangerschaft und beim Einsatz von Medikamenten wie SGLT2-Inhibitoren). Bei der Beurteilung einer hyperglykämischen Stoffwechsellage ist die Messung der Ketonurie jedoch therapieentscheidend.

Ernährungstherapie und -beratung

Eine detaillierte Diskussion zu den Ernährungsstrategien für Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgt in der Praxisempfehlung dieses Supplements. Nach der Nationalen Versorgungs-Leitlinie sollen u.a. folgende Eckpunkte bei der Ernährung berücksichtigt werden:

- Motivation zu gesunden, ausgewogenen Kostformen unter Berücksichtigung der bisherigen Ernährungsroutine des Patienten und zur Energierestriktion. Dabei sollte die Freude am Essen erhalten bleiben.
- So weit wie möglich Verzicht auf industrielle Lebensmittel-Fertigprodukte und Begrenzung der Aufnahme von Saccharose (WHO-Empfehlung < 25 g/Tag). Die DGE empfiehlt, den Mono- und Disaccharidverzehr auf < 10 % der täglich zugeführten Energie zu begrenzen.
- Kein generelles Zuckerverbot, jedoch Vermeiden von großen Mengen an Haushaltszucker, Fruchtzucker, Zuckeralkoholen (z. B. Sorbit, Xylit) bzw. von Getränken, die diese Stoffe enthalten.
- Die Einschätzung von Art (z. B. glykämischer Index) und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen, als wesentliche Strategie zur Stoffwechselkontrolle eingesetzt werden.
- Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Insulintherapie sollte vermittelt werden, Blutzucker erhöhende Nahrungsmittel erkennen zu können.
- Menschen mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden. Im Stadium der Dialysetherapie sollte die Eiweißzufuhr auf 1,2–1,3 g/kg erhöht werden.
- Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten im Rahmen der individuellen Beratung über einen differenzierten Umgang mit Alkohol beraten werden.
- Praktische Empfehlungen für eine gesunde und ausgewogene Ernährung am besten im Sinne einer mediterranen Ernährung [20–24].
- Große Portionen und häufiger Verzehr von fetten Lebensmitteln, z. B. fettes Fleisch, fette Wurstwaren, fetter Käse, fette Backwaren, fette Fertigprodukte, fettes Fast-Food, Sahne, Schokolade, Chips usw., vermeiden.
- Pflanzliche Fette bevorzugen, z. B. Öle, Nüsse, Samen.
- Lebensmittel, die reich an Ballaststoffen sind, in die Ernährung einplanen, z. B. Gemüse, frisches Obst, Vollkorngetreideprodukte.

Es kommt bei der Effektivität der Gewichtsabnahme und der Verbesserung des vaskulären Risikoprofils immer darauf an – wie auch immer die Diät gestaltet wird: Low-Carb, vegan oder mediterran oder die verschiedenen Formen des intermittierenden Fastens, wie gut die Akzeptanz und Adhärenz sowie das langfristige Management der Ernährungsumstellung gelingen [24, 25]. In einer aktuellen Cochrane-Analyse [26] fanden sich keine oder nur geringfügige Unterschiede bei Gewichtsreduktion und Änderungen kardiovasku-

lärer Risikofaktoren bei übergewichtigen oder adipösen Menschen mit und ohne Typ-2-Diabetes, wenn Low-Carb oder Kohlenhydrat-ausgewogene Diäten verglichen wurden. In dem bisher umfangreichsten Review von 11 Metaanalysen aus 130 RCTs fanden sich bei intermittierendem Fasten – insbesondere bei alternierendem Tagesfasten – signifikante und günstige Assoziationen mit dem BMI, Körpergewicht, Körperfettmasse, LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Nüchternblutzucker, Insulinresistenz und Blutdruck. Dies traf insbesondere auf Menschen mit Übergewicht und Adipositas zu. Die Beobachtungszeiten betragen im Mittel 3 Monate, sodass zu Langzeiteffekten keine belastbaren Aussagen getroffen werden konnten [27].

Gewichtsreduktion

Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Menschen mit Typ-2-Diabetes unterstützt die Verminderung des vaskulären Risikos, steigert das Selbstwertgefühl, die Lebensqualität, und es kann in der Frühphase eines Typ-2-Diabetes zu einer Remission kommen [20, 28–30].

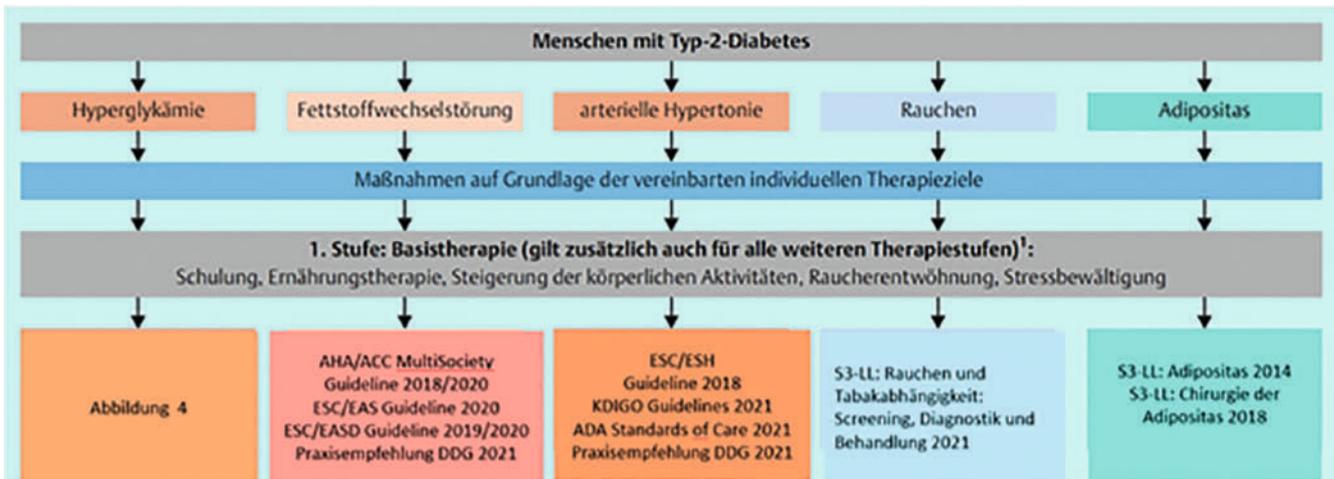
Körperliche Aktivität und Bewegung (siehe Anhang; ► Abb. 1)

Vermehrte körperliche Bewegung und Sport sind essenzielle therapeutische Maßnahmen bei allen Formen des Diabetes. Körperliche Aktivität ist aus einer Reihe von Gründen insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes von großem Vorteil [33–35]. Das strukturierte Vorgehen ist in dem Stufenprogramm der NVL dargestellt [siehe Anhang]. Umfangreiche praktische Empfehlungen finden Sie in diesem Supplementband [36].

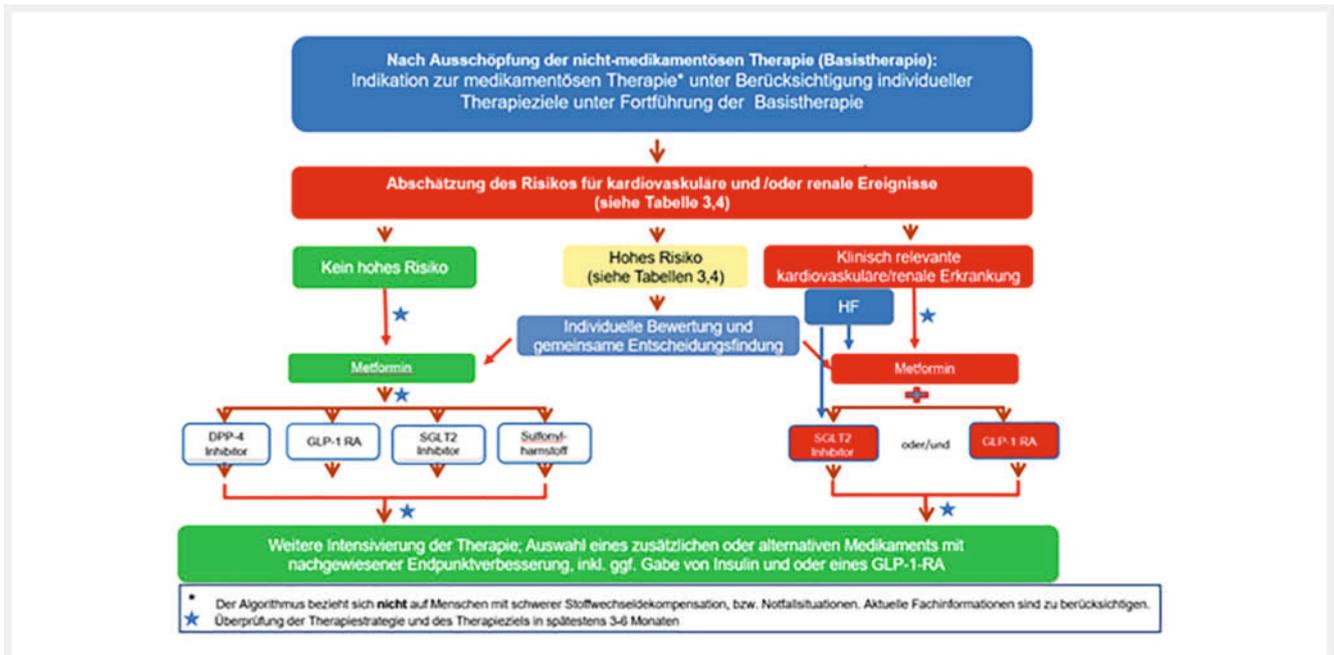
In Kürze

- Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen motiviert werden, ihre körperliche Aktivität zu steigern.
- Individuell soll entschieden werden, welche Bewegungs- oder Sportarten für den Menschen mit Typ-2-Diabetes geeignet sind.
- Aerobes Ausdauertraining und Krafttraining zum Aufbau und Erhalt der Muskulatur sollten als strukturierte Bewegungsprogramme angeboten werden.
- Empfohlen werden mindestens 150 Minuten Bewegung mittlerer Intensität pro Woche [37].
- Ein Training mit niedriger Intensität ist verglichen mit einem Training mit hoher Intensität mit geringeren Drop-out Raten verbunden und scheint auf Dauer erfolgreicher zu sein [38]. Insbesondere Menschen mit Typ-2-Diabetes in der 2. Lebenshälfte soll empfohlen werden, Geschicklichkeit, Reaktionsfähigkeit, Koordination, Gelenkigkeit und Beweglichkeit zu trainieren.

Soziodemographische Charakteristika und weitere Komponenten von denen Motivation, soziale Unterstützung, eine vernünftige Zielsetzung und der Aufbau einer alltäglichen „Routine“ waren am wichtigsten für die Umsetzung eines dauerhaften körperlichen Trainings [39–41].



► **Abb. 1** Therapiealgorithmus bei Typ-2-Diabetes. ¹ Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen auf jeder Therapiestufe die Basistherapie dar. AHA = American Heart Association; ACC = American College of Cardiology; ESC = European Society of Cardiology Kardiologie; EAS = European Atherosclerosis Society; EASD = European Association for the Study of Diabetes; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LL = Leitlinie.



► **Abb. 2** Algorithmus zur medikamentösen Therapie bei Typ-2-Diabetes. HF = Herzfrequenz; SGLT2 = Natrium-Glukose-Transporter 2; GLP-1 RA = Glucagon-like-peptide 1 Rezeptoragonist; DPP-4 = Dipeptidylpeptidase-4.

Tabakentwöhnung

Aktives und passives Rauchen sind neben dem vermeidbaren Grund für eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität auch ein signifikanter Risikofaktor für einen Typ-2-Diabetes [42]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse zeigte sich, dass Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression einer Albuminurie ist [43]. Die Albuminurie ist einer der stärksten Prädiktoren für die Entwicklung und Progression kardiovaskulärer Komplikationen. Raucher sollen daher immer, wenn dies situativ angemessen erscheint, über die besonderen Risiken des Rauchens für den Typ-2-Diabetes, für mi-

cro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen und Lungenerkrankungen aufgeklärt und spezifisch beraten werden. Ihnen soll dringlich geraten werden, das Tabakrauchen aufzugeben.

Weitere Informationen zur Tabakentwöhnung und zur Unterstützung des Rauchstopps finden Sie in der S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ [44] und im Tabakatlas Deutschland [45].

Änderungswillige Raucher sollen hinsichtlich möglicher Verfahren zur Tabakentwöhnung regelmäßig beraten werden (siehe Anhang; ► **Abb. 2**).

Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen auf jeder Therapiestufe die Basistherapie dar, sind aber häufig allein nicht ausreichend. Bei Patienten, bei denen mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen keine ausreichenden Erfolge abzusehen sind (aufgrund von Schweregrad der Stoffwechselentgleisung, Adhärenzproblemen, Multimorbidität), sollten diese Maßnahmen mit Metformin und bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit mit einem anderen Antidiabetikum kombiniert werden. Bei den meisten Menschen mit einem Typ-2-Diabetes besteht eine Multimorbidität und damit je nach individuellem Therapieziel die Notwendigkeit einer frühzeitigen Polypharmazie mit Priorisierung je nach Schwere der vaskulären Risiken oder bereits vorhandenen kardioresalen Komplikationen (► **Abb. 1**).

Pharmakotherapie

Das im Therapiealgorithmus (► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**) vorgesehene stufenweise Vorgehen bezieht sich auf den Zeitpunkt der klinischen Diagnose eines Typ-2-Diabetes im Stadium einer relativen Stoffwechselkompensation. Neu diagnostizierte Patienten mit Stoffwechseldekompensation sollten gleichzeitig eine Basis- und eine der Stoffwechselsituation angepasste Pharmakotherapie (z. B. auch Insulin) erhalten, deren Strategie innerhalb kurzer Zeit evaluiert und angepaßt werden soll [1].

Die Therapiempfehlungen gelten für die einzelnen Substanzen unter Beachtung der jeweiligen aktuellen Fachinformationen, insbesondere auch in Hinblick auf die Nierenfunktion (eGFR-Grenzen!).

Risikoabschätzung

Vor Beginn einer medikamentösen Behandlung ist eine detaillierte Risikoeinschätzung unbedingt erforderlich, denn diese entscheidet über die Wahl und die eventuelle Kombination der antidiabetischen und organprotektiven Pharmaka. In ► **Tab. 3** sind in Anlehnung an die NVL wichtige Risikofaktoren aufgelistet:

Die Risikoabschätzung ist aufgrund der Komplexität und der Vielzahl von Risikofaktoren (► **Tab. 3**), die in ihrer Gesamtheit nicht evaluiert wurden, nicht in Form von Scores abzubilden [2]. Die Analyse wichtiger RCTs zeigt eindrücklich, wie heterogen die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer waren (► **Tab. 4**). Zudem werden in den meisten RCTs (strikte Ein- und Ausschlusskriterien) nur maximal 4–50 % der Real-World-Patienten abgebildet. Um die Wirksamkeit von Interventionen in RCTs in Real-World-Settings zu beurteilen, sind daher pragmatische und Registerstudien mit jeweils den gleichen Patientencharakteristika wie bei korrespondierenden RCTs notwendig [46]. Deshalb hilft derzeit nur eine individuelle sorgfältige Abschätzung des Risikos für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen vor Implementierung des entsprechenden Therapiealgorithmus (► **Abb. 2**, ► **Abb. 3**).

Übersicht im Hinblick auf metabolische Wirkungen und klinische Endpunkte

► **Tab. 5** erlaubt eine schnelle, orientierende Übersicht im Hinblick auf metabolische Wirkungen und klinische Endpunkte der in dieser Praxisempfehlung diskutierten Pharmaka – abgesehen vom oralen Semaglutid, das gemessen an klinischen Endpunkten dem s. c. Semaglutid nicht unterlegen war. Die Tabelle ist eine sorgfältige Interpretation der verfügbaren Evidenz aus randomisierten, kontrollier-

ten Studien und Metaanalysen, die vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin und der NVL-Arbeitsgruppe erstellt und konsentiert wurde (www.leitlinien.de/nvl/diabetes; AWMF-Register-Nr. 001; [1] und aufgrund neuer Studienergebnisse von der Autorengruppe dieser Praxisempfehlung ergänzt wurde.

Begründung zur Therapiestufe nichtmedikamentöse Basistherapie

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung und Training des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen sowie Stressbewältigungsstrategien. Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (auf das Rauchen verzichten, diabetesgerechte Ernährung, verstärkte körperliche Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums) (► **Abb. 2**, ► **Abb. 3**). Digitale Hilfsmittel und telemedizinische Unterstützung werden dabei immer wichtiger für die Umsetzung einer personalisierten Basistherapie [47].

Da sehr viele Menschen mit Typ-2-Diabetes neben der chronischen Hyperglykämie eine Vielzahl von weiteren vaskulären Risikofaktoren oder bereits kardiovaskuläre, renale und weitere Erkrankungen haben, ist die Behandlung dieser Menschen komplex und soll alle vaskulären Risikofaktoren und manifeste klinische Krankheiten individuell priorisiert berücksichtigen. Um dies deutlicher hervorzuheben, wurde der bisherige Therapiealgorithmus erweitert, um wesentliche kardiovaskuläre Risiken detaillierter zu adressieren.

Begründung zur Therapiestufe Pharmakotherapie

Die Basistherapie spielt bei jeder weiteren Stufe der Therapiemodifikation eine wichtige Rolle. Falls diese vom Menschen mit Diabetes nicht oder unzureichend umsetzbaren lebensstilmodifizierenden Maßnahmen auch in absehbarer Zeit (2–3 Monate) nicht erfolgreich oder nicht sinnvoll sind, ist eine Pharmakotherapie zur Erreichung der individuellen Therapieziele angezeigt. Wenn immer möglich, sollte wegen einiger Vorteile mit Metformin (siehe Anhang) in langsam aufsteigender Dosierung begonnen werden (z. B. beginnend mit 500 mg zur Hauptmahlzeit und Steigerung um weitere 500 mg jede Woche bis zu einer Gesamtdosis von 2 × 1000 mg pro Tag).

Bei Kontraindikationen (eGFR!) oder schlechter Verträglichkeit von Metformin (hauptsächlich dosisabhängige gastrointestinale Beschwerden) stehen andere Optionen zur Monotherapie zur Verfügung, deren Einsatz nach dem Patientenrisikoprofil (kardioresale Risiken und Morbidität) und den anderen patientenrelevanten Nutzen (Einfluss auf Körpergewicht, Hypoglykämiegefahr, metabolische Effekte, Nebenwirkungsprofil und klinische Endpunkte) erfolgen sollte. Dabei sollten die Patientenpräferenzen unbedingt berücksichtigt werden, denn nur so ist eine gute Therapieadhärenz gewährleistet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen oder einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko (► **Tab. 3**) sollen meist in Kombination mit Metformin (eGFR > 30 ml/min.!) primär Substanzen eingesetzt werden, die evidenzbasiert kardiovaskuläre und renale Erkrankungen sowie die Mortalität reduzieren (SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten). Bei Menschen mit

► **Tab. 3** Risikofaktoren, für die ein frühzeitiger Einsatz organprotektiver Medikamente indiziert ist. Daten nach [1].

- Diabetesdauer (> 10 Jahre)
- (Biologisches) Alter
- Geschlecht (männlich > weiblich)
- Lebensstil: unausgewogene Ernährung/körperliche Inaktivität/übermäßiger Alkoholkonsum
- Familienanamnese mit frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen
- (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)
- Hypertonie oder antihypertensive Therapie
- Dyslipidämie oder lipidsenkende Therapie
- Adipositas (> 30 kg/m²)
- Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min.)
- Albuminurie (> 30 mg/g Kreatinin im Urin)
- Raucher und Ex-Raucher
- Subklinische Arteriosklerose oder kardiovaskuläre Erkrankung
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom

► **Tab. 4** Kriterien, die zur Diagnose eines hohen kardiovaskulären Risikos (bei Patienten ohne manifeste atherosklerotische Herzerkrankung) in 12 publizierten kardiovaskulären „Outcome“-Studien zur Wirkung von GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. SGLT2-Inhibitoren herangezogen wurden: EMPA-REG, CANVAS-Program, DECLARE TIMI-58, VERTIS CV, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, REWIND, HARMONY Trials, PIONEER-6, AMPLITUDE-O.

Kriterium	Häufigkeit (n)	Häufigkeit (%)	Kommentar
Alter ≥ 50, 55, oder 60 Jahre	6	100	Basiskriterium, erfordert zusätzliche Risikofaktoren
plus reduzierte Nierenfunktion (eGFR 25–59,9 ml/min.)	1	17	Kommt auch als KHK-Äquivalent vor
plus ≥ 1 (n=4) oder ≥ 2 (n=2) weitere Risikofaktoren (s. u.)	6	100	Weitere Risikofaktoren (s. u.)
Diabetesdauer ≥ 10 Jahre	1	17	Hauptkriterium nach ESC
Arterielle Hypertonie (> 140 and >90 mmHg oder antihypertensive Medikation)	3	50	Erstaunlich gering bewertet
Rauchen/Gebrauch von Tabak	3	50	Erstaunlich gering bewertet
Mikro- oder Makroalbuminurie	5	83	Zentrales und aussagekräftiges Kriterium
HDL-Cholesterin niedrig (z. B., < 1 mmol/l oder 42,5 mg/dl)	2	33	Erstaunlich gering bewertet
LDL-Cholesterin erhöht (z. B., > 3,36 mmol/l/ oder 130 mg/dl)	2	33	Erstaunlich gering bewertet
Lipidmodifizierende Therapie	1	17	Erstaunlich gering bewertet
Linksventrikuläre Hypertrophie (bei arterieller Hypertonie)	3	50	Hypertonie mit Endorganschaden
Linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion	3	50	Herzinsuffizienz
Ankle-Brachial-Index < 0,9 (≥ 1 Bein betroffen)	3	50	Wird auch für eine bereits manifeste pAVK verwendet
Adipositas	1	17	Erstaunlich gering bewertet
Erstgradige(r) Verwandte(r) mit koronarer Herzerkrankung mit Manifestation ≤ 55 Jahren (Männer) oder ≤ 65 Jahren (Frauen)	1	17	Selten erwähnt

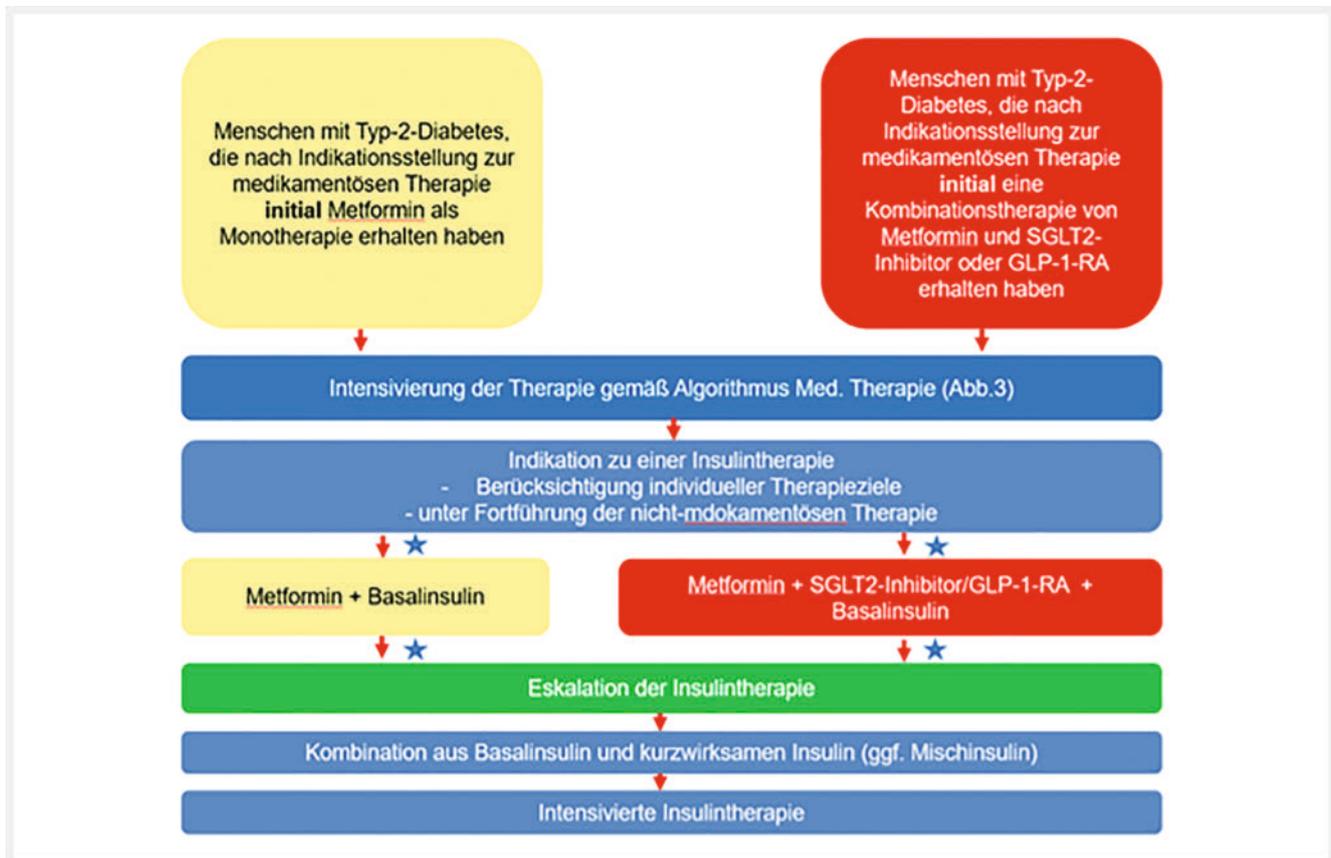
6 von 12 kardiovaskulären „Outcome“-Studien haben Patienten ohne manifeste Erkrankung aufgrund von Risikofaktoren rekrutiert. Die Prozentzahlen beziehen sich auf diese Gesamtzahl (6 Studien). Kriterien, die übereinstimmend oft (≥ 50 %) verwandt wurden, sind **fett** hinterlegt. Alle anderen Kriterien wurden bei maximal 33 % der Studien vorgeschlagen. KHK = Koronare Herzerkrankung; ESC = European Society of Cardiology; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Typ-2-Diabetes mit deutlich außerhalb des individuellen Glukosezielbereichs liegenden HbA_{1c}-Werten (z. B. > 1,5 % über dem Zielbereich) bei Diagnosestellung ist eine initiale Pharmakotherapie, ggf. auch unter Verwendung von Mehrfachkombinationen einschließlich Insulin, gerechtfertigt. Nach HbA_{1c}-Zielwerterreichung

soll die Therapie in individuell vereinbarten Intervallen unbedingt adjustiert werden.

Begründung zu Kombinationstherapien

Eine Zweifachkombination ist für viele Patienten aus metabolischen Gründen notwendig und günstiger im Hinblick auf Neben-



► **Abb. 3** Algorithmus zur Insulintherapie. Quelle: Nationale VersorgungsLeitlinien. NVL-2-Diabetes – Teilpublikation, 2. Auflage: www.leitlinien.de/themen/diabetes. [ref]. Diese Abbildung dient als Ergänzung zu Abb. 2. Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Menschen mit schwerer Stoffwechseldekompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen. Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in spätestens 3–6 Monaten.

wirkungen der Einzelsubstanzen, da in der Kombination teilweise niedriger dosiert werden kann.

Eine frühzeitige Kombinationstherapie sollte angestrebt werden, um die Stoffwechselfparameter nicht erst weit aus dem vereinbarten Zielbereich entgleisen zu lassen [48, 49]. Eine Überprüfung der Zielwerte sollte meist in 3-monatigen Abständen erfolgen. Für die Auswahl der Kombinationen gibt es inzwischen eine Vielzahl von Publikationen mit guter Evidenz. Auch dabei spielen Patientenpräferenzen, individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung, vorhandene kardiovaskuläre Erkrankungen, eventuelle Kontraindikationen eine wichtige Rolle. Falls aufgrund der Komplexität der Therapie, der vaskulären Risikofaktoren oder der Komorbiditäten (u. a. COPD, Depression, chronische Schmerzzustände etc.) die Zahl oraler Medikamente zu komplex wird, sollen, wo immer möglich, Fixkombinationen verwendet werden. Es können auch parenterale Blutglukose senkende Prinzipien (GLP-1-RAs, Insuline) sinnvoll und für diese Patienten hilfreich sein und die Therapieadhärenz deutlich steigern. Je höher der HbA_{1c}-Wert, desto wahrscheinlicher ist ein Einsatz von Insulin, was jedoch nicht bedeutet, dass die initiale Insulintherapie nach Stoffwechselrekomensation fortgesetzt werden muss. Deeskalationsstrategien sollten bei jedem Patienten bedacht werden.

Die Gabe von mehr als 2 oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, wenn die Therapie mit einem s. c. GLP-1-RA oder ei-

nem Insulin noch nicht indiziert ist (► **Abb. 3**), der Patient mit einer Injektionstherapie noch nicht einverstanden ist oder aus anderen Gründen diese Therapie hinausgezögert werden soll.

Eine orale Dreifachtherapie in der Kombination von Metformin, einem DPP4-Inhibitor und einem SGLT2-Hemmer ist eine sichere, effektive und einfache Therapie. Eine Potenzierung von Nebenwirkungen wurde unter oraler Dreifachkombination nicht beobachtet; sie entsprechen im Wesentlichen denjenigen, die bei Monotherapie für die jeweilige Substanz beobachtet werden. Eine neue Option ist die Kombination eines „klassischen“ oralen Antidiabetikums mit Semaglutid oral [50, 51].

Bei Nichtansprechen einer Therapie (sog. Non-Responder) ist immer die Therapietreue mit dem Patienten zu besprechen, bevor eine Dosiserhöhung oder Umstellung der Behandlung erfolgt [1].

Begründung zu einer Injektionstherapie

Aufgrund der niedrigeren Hypoglykämieraten und eines günstigen Körpergewichtsverlaufs (im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie) empfiehlt sich für Menschen mit Typ-2-Diabetes bei Nichterreichen individueller Therapieziele unter oraler glukose-senkender Therapie der Beginn mit einer GLP-1-RA-unterstützten Therapie [GUT] oder einem Basalinsulin [BOT] in Kombination mit oralen Antidiabetika (► **Abb. 3**).

► **Tab. 5** Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (Ergänzung zum Algorithmus (► **Abb. 2**)). Diese Tabelle ist eine zusammenfassende Interpretation der Evidenz. Für eine ausführliche Darstellung der Evidenz siehe Text. © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2020. Quelle: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Hrsg. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Langfassung. 2. Auflage, 2020. Konsultationsfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-001.

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA _{1c} Gewicht	Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise
Metformin	0	0	0	0	↔ ↑	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↔ ↓	<ul style="list-style-type: none"> Risiko der Laktatazidose, bei Krankheit („sick days“) pausieren
SGLT2-Inhibitoren							
Dapagliflozin	0* senkt bei Pat. mit HF	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k.A.: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen: 0	↓ senkt	↔	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↓	<ul style="list-style-type: none"> Risiko genitaler Infektionen, atypischer Ketoazidose, Fournier-Gangrän bei Krankheit („sick days“) pausieren Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)
Empagliflozin	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: ↓ senkt	k.A.	↓ senkt	↔	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Ertugliflozin		MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt		0 (eGFR-Abnahme wird reduziert)			
GLP-1-RA							
Dulaglutid	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: 0k.A.; Amputation, Neuropathie	↓ senkt	↔	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↓	<ul style="list-style-type: none"> gastrointestinale Nebenwirkungen, Gallensteine geringes Risiko für Pankreatitis Injektionen notwendig Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)
Exenatid	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	Amputation: 0	k.A.	↔	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Liraglutid	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	Retinopathie: 0k.A.; Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Lixisenatid	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k.A. zu: Retinopathie, Amputation, Neuropathie	k.A.	↔	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↓	

► Tab. 5 (Fortsetzung)

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA _{1c} , Gewicht	Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise
Semaglutid	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0 bei Semaglutid ORAL MACE: 0 CV-Tod: ↓ HHI: 0	Retinopathien: ↑ k.A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cave bei vorbestehender Retinopathie
Sulfonlharnstoffe	(0)	MACE: (0)* CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0 bis ↓)	(0 bis ↓)	↑ ↑	HbA _{1c} ↓ ↓ Gewicht: ↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko schwerer prolongierter Hypoglykämien ▪ CVOT Studie: kein Unterschied im primären CV-Endpunkt bei direktem Vergleich zum CV-neutralen Linagliptin
DPP4-Inhibitoren	(0)	MACE: (0) sicher CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0)	(0)	↔	HbA _{1c} ↓ Gewicht: ↔	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sehr seltene Beobachtung: Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankungen ▪ CVOT liegen für Sitagliptin, Saxagliptin und Linagliptin vor ▪ Vildagliptin hat KEINE CVOT ▪ Saxagliptin wird nicht empfohlen bei vorbestehender Herzinsuffizienz
Ggf. ab Stufe 3 des Algorithmus							
Insulin	(0)	(0)	(↓)	(0)	↑ ↑	HbA _{1c} ↓ ↓ (dosisabhängig) Gewicht: ↑ ↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko für Hypoglykämien, besonders zu Therapiebeginn ▪ Lipohypertrophien

Effekte auf Endpunkte: ↓ : positiver Effekt (Endpunkt wurde in den Studien seltener erreicht), ↑ : negativer Effekt (Endpunkt wurde in den Studien häufiger erreicht); 0: Der Endpunkt wurde in den betrachteten Studien nicht beeinflusst, Annahmen in Klammern () stammen aus Studien mit niedriger methodischer Qualität, oder es lag nicht ausreichend Evidenz zur Beurteilung vor.
 Endpunkt Gesamt mortalität*: Die Studie war nicht für den Endpunkt Gesamt mortalität gepowert.
 MACE: kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (genaue Definition, siehe kardiovaskuläre Endpunktstudien); CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HHI: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz;
 CVOT: kardiovaskuläre Outcome-Studien. k.A.: keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht oder ohne Konfidenzintervall angegeben).
 Hypoglykämien: ↑ erhöhtes Risiko, ↔ geringes Risiko; HbA_{1c}: ↓ : Senkung; Gewicht: ↑ : Gewichtszunahme, ↓ : Gewichtsabnahme.
 Im Vergleich zu Linagliptin in CVOT
 Dapagliflozin und Ertugliflozin sind zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zugelassen. Dies betrifft Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (HFREF). Dann kann Dapagliflozin bis zu einer eGFR von 30 ml/min. und Ertugliflozin bis zu einer eGFR von 20 ml/min. gegeben werden.
 Aufgeführte Sicherheitsaspekte und Effekte stellen den Diskussionsstand der vorliegenden Evidenz in der Expertengruppe dar und sind nicht als umfassende Darstellung zu betrachten.
¹ Mikrovaskuläre Endpunkte: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen.

An eine Insulindosisreduktion soll bei Verschlechterung der Nierenfunktion unbedingt gedacht werden, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden.

Eine Kombination von GLP-1-RA mit oralen Antidiabetika (außer DPP4-Hemmern) ist eine effektive Behandlung, wenn das individuelle Therapieziel mit den bisherigen oralen Antidiabetika in Mono- oder Mehrfachkombinationen nicht erreicht wurde oder Nebenwirkungen zwingend eine neue Therapiestrategie notwendig machen. Prinzipiell sollte der Einsatz von GLP-1-RA vor Beginn einer Therapie mit Insulin erwogen werden, vor allem aufgrund des sehr niedrigen Hypoglykämierisikos der Substanzklasse, des günstigen Gewichtsverlaufs und der vorteilhaften kardiovaskulären und renalen Outcome-Daten dieser Substanzen.

Kombinationen eines GLP-1-RA mit einem Basalinsulin führen zu einer signifikanten Verzögerung der Intensivierung der antidiabetischen Therapie (z. B. Eskalation der Basalinsulindosis oder zusätzliche Gabe von prandialem Insulin), zu signifikant besserer Stoffwechselkontrolle ohne wesentliche Steigerung des Hypoglykämierisikos und zu günstigen Gewichtseffekten [52–56]. Dies wird auch durch Daten unterstrichen, die eine Therapie mit fixer Mischung von GLP-1 RA und Insulin mit einer freien Kombination von GLP-1-RA plus Basalinsulin verglichen [57].

Erst wenn diese Kombinationstherapien nicht mehr ausreichend wirksam oder indiziert sind, wird in einem nächsten Schritt eine weitere Intensivierung der Insulintherapie durch prandiales Insulin geboten sein.

Flexibilität der Therapieentscheidungen aufgrund der Heterogenität des Typ-2-Diabetes und der individuellen Therapieziele ist in jeder Stufe der Behandlung notwendig. Meist sind Überzeugungsarbeit zur Akzeptanz einer Injektionsbehandlung und ein (e) ausführliche(s) Schulung/Training des Patienten notwendig. In Einzelfällen ist bei unzureichender Therapiezielerreichung unter ICT eine CSII indiziert.

Therapie der Dyslipidämie

Eine Dyslipidämie ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes häufig und ein wichtiger vaskulärer Risikofaktor. Detaillierte Angaben zur Behandlung der Dyslipidämie finden sich in der ESC/EAS-Leitlinie [7, 57] und in der Praxisempfehlung dieses Supplements [6].

Therapie der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger kardiovaskulärer und renaler Risikofaktor, der unbedingt frühzeitig und konsequent behandelt werden soll. Hilfreich sind strukturierte Schulungen zur Hypertonie einschließlich des praktischen Trainings der Patienten zum Selbstmonitoring auch des Blutdrucks. Detaillierte Angaben zur Behandlung der Hypertonie finden sich u. a. in Leitlinien [60–62].

Therapie der Nephropathie

Die Nephropathie ist eine schwerwiegende Komplikation bei Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht nur für die Niere selbst, sondern auch für das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme. Daher ist ein regelmäßiges Screening auf eine Nierenerkrankung und eine frühzeitige multifaktorielle Therapie notwendig [63–66].

Interessenkonflikt

- R. Landgraf erklärt als Erstautor folgende potenziellen Interessenkonflikte: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonorare: AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Lilly Deutschland, Novo Nordisk. Andere Aktivitäten: Bevollmächtigter des Vorstands der Deutschen Diabetes-Stiftung, Steuerungsgruppe für die Entwicklung und Aktualisierung der Nationalen VersorgungsLeitlinien Diabetes.
- J. Aberle erklärt als Mitglied in Beratungsgremien und als Referent Honorare erhalten zu haben von: Astra Zeneca, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly & Co, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care. Institutionelle Forschungsförderung: Astra Zeneca.
- A. L. Birkenfeld erklärt als Mitautor, Mitglied in Beratungsgremien und als Referent Honorare erhalten zu haben von: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly & Co, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi. Institutionelle Forschungsförderung: Boehringer Ingelheim.
- B. Gallwitz erklärt als Mitautor folgende potenziellen Interessenkonflikte in den letzten 3 Jahren: Advisory Boards/Beraterstätigkeit: AstraZeneca, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk; Vortragstätigkeiten: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk. Firmenanteile/Aktien: keine.
- M. Kellerer erklärt als Mitautorin folgende potenzielle Interessenkonflikte: Forschungsunterstützung (RCT): AstraZeneca; Lilly; Novo Nordisk. Mitgliedschaft in Beratungsgremien: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi. Vortragstätigkeit: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk.
- H. H. Klein erklärt als Mitautor folgende potenzielle Interessenkonflikte: Beratungsgremium: Janssen Cilag, Boehringer Ingelheim, Novartis; Vortragshonorar: Berlin-Chemie.
- D. Müller-Wieland erklärt als Mitautor folgende potenzielle Interessenkonflikte: Mitglied im Advisory Board und Vortragshonorare in den letzten 3 Jahren von folgenden Firmen: Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi.
- M. A. Nauck erklärt als Mitautor folgende potenzielle Interessenkonflikte: Mitgliedschaft in Beratungsgremien oder Beraterhonorare: Berlin Chemie, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Regor, ShouTi (Gasherbrum); Vortragshonorare: Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Medscape, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Forschungsunterstützung: Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk.
- T. Wiesner ist Mitglied in den jeweiligen Advisory Boards und erhielt Vortragshonorare von folgenden Firmen: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Sanofi, Berlin Chemie; Novo Nordisk.
- E. Siegel erklärt als Mitautor, dass er während der letzten 3 Jahre keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen in Bezug auf das Manuskript hatte.

Literatur

- [1] Nationale VersorgungsLeitlinien. NVL-2-Diabetes – Teilpublikation, 2. Aufl. Im Internet: www.leitlinien.de/themen/diabetes
- [2] Dziopa K, Asselbergs FW, Gratton J et al. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes: a comparison of 22 risk scores in primary care settings. *Diabetologia* 2022; 65: 644–656
- [3] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645
- [4] Elwyn G, Vermunt NPCA. Goal-based shared decision-making: developing an integrated model. *J Patient Exp* 2020; 7: 688–696
- [5] Wang R, Song Y, Yan Y et al. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 254: 193–199

- [6] Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2022; 17 (Suppl. 2): S316–S322
- [7] Zeiner Z, Catapano AL, de Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818
- [8] Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G et al. HbA1c-Messung in Deutschland: Ist die Qualität ausreichend für Verlaufskontrolle und Diagnose? *Diabetologie* 2018; 13: 46–53
- [9] Landgraf R, Nauck M, Freckmann G et al. Fallstricke bei der Diabetesdiagnostik: Wird zu lax mit Laborwerten umgegangen? *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 1549–1555
- [10] Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Update 2022. *Diabetologie* 2022; 17 (Suppl. 2): S98–S110
- [11] Landgraf R. HbA1c in der Diabetesdiagnostik. Der Goldstandard? *Diabetes aktuell* 2021; 19: 22–29
- [12] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–369
- [13] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A. German Diabetes Study Group et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [14] Dennis JM, Shields BM, Henley WE et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 442–451
- [15] Han H, Cao Y, Feng C et al. Association of a Healthy Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes Care* 2022; 45: 319–329
- [16] Zhang Y, Pan XF, Chen J et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2020; 63: 21–3316
- [17] Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme 2018. Im Internet: www.leitlinien.de/nvl/diabetes/schulungsprogramme
- [18] Hermanns N, Ehrmann D, Shapira A et al. Coordination of glucose monitoring, self-care behaviour and mental health: achieving precision monitoring in diabetes. *Diabetologia* 2022. doi:10.1007/s00125-022-05685-7. Online ahead of print.
- [19] Forouhi NG, Misra A, Mohan V et al. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* 2018; 361: k2234
- [20] Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A et al. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med* 2019; 67: 1–55
- [21] Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 726–736
- [22] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition therapy for adults with Diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [23] Hauner H. Evidenz in der Ernährungstherapie des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2021; 17: 687–696
- [24] Chester B, Babu JR, Greene MW et al. The effects of popular diets on type 2 diabetes management. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3188
- [25] Naude CE, Brand A, Schoonees A et al. Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 1: CD013334
- [26] Patikorn C, Roubal K, Sajesh KV et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes. An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2139558
- [27] Thackrey E, Chen J, Martino CR et al. The effects of diet on weight and metabolic outcomes in patients with double diabetes: A systematic review. *Nutrition* 2022; 94: 111536
- [28] Kempf K, Altpeter B, Berger J et al. Efficacy of the telemedical lifestyle intervention program TeliPro in advanced stages of type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 863–871
- [29] Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 344–355
- [30] Adipositas – Prävention und Therapie. AWMF-Register Nr. 050-001.
- [31] Aberle J, Lautenbach A, Meyhöfer S et al. Adipositas und Diabetes. *Diabetologie* 2021; 16 (Suppl. 2): S290–S298
- [32] Yang D, Yang Y, Li Y et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: from mechanism to orientation. *Ann Nutr Metab* 2019; 74: 313–321
- [33] Tarp J, Støle AP, Blond K et al. Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 2019; 62: 1129–1142
- [34] Liu Y, Ye W, Chen Q et al. Resistance exercise intensity is correlated with attenuation of HbA1c and insulin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 140
- [35] Esefeld K, Kress S, Behrens M et al. Diabetes, Sport und Bewegung. *Diabetologie* 2021; 16 (Suppl. 2): S299–S307
- [36] Piercy KL, Richard P, Troiano RP et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA* 2018; 320: 2020–2028
- [37] Jabardo-Camprubí G, Donat-Roca R, Sitjà-Rabert M et al. Drop-out ratio between moderate to high-intensity physical exercise treatment by patients with, or at risk of, type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav* 2020; 215: 112786
- [38] Villafranca Cartagena M, Tort-Nasarre G, Rubinat Arnaldo E. Barriers and Facilitators for Physical Activity in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 5359
- [39] MacDonald CS, Ried-Larsen M, Soleimani J et al. A systematic review of adherence to physical activity interventions in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2021; 37: e3444
- [40] Thomsen S, Kristensen GDW, Jensen NWH et al. Maintaining changes in physical activity among type 2 diabetics – A systematic review of rehabilitation interventions. *Scand J Med Sci Sports* 2021; 31: 1582–1591
- [41] Pan A, Wang Y, Talaei M et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 958–996
- [42] Kar D, Gillies C, Nath M et al. Association of smoking and cardiometabolic parameters with albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2019; 56: 839–850
- [43] Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung. S3-Leitlinie Langversion AWMF-Register Nr. 076-006.
- [44] Tabakatlas Deutschland 2020. Im Internet: www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020_dp.pdf
- [45] Concato J, Corrigan-Curay J. Real-World Evidence – Where Are We Now? *N Engl J Med* 2022; 386: 1680–1682
- [46] Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM et al. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2020; 43: 250–260
- [47] Khunti K, Gomes MB, Pocock S et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 427–437

- [48] Matthews DR, Paldanius PM, Proot P. VERIFY study group et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519–1529
- [49] Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol* 2021; 12: 645617
- [50] Gallwitz B, Giorgino F. Clinical Perspectives on the Use of Subcutaneous and Oral Formulations of Semaglutide. *Front Endocrinol* 2021; 12: 645507
- [51] Gough SC, Bode B, Woo V et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 885–893
- [52] Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2763–2773
- [53] Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1056–1064
- [54] Montvida O, Klein K, Kumar S et al. Addition of or switch to insulin therapy in people treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A real-world study in 66 583 patients. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 108–117
- [55] Billings LK, Doshi A, Gouet D et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 1009–1016
- [56] Gomez-Peralta F, Al-Ozairi E, Jude EB et al. Titratable fixed-ratio combination of basal insulin plus a glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A novel, simplified alternative to premix insulin for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1445–1452
- [57] Averna M, Catapano AL. One year after the ESC/EAS guidelines on cholesterol control. What's the new evidence? What's missing? *Eur J Intern Med* 2022; 95: 1–4
- [58] Mengden T, Weisser B. Therapieüberwachung bei arterieller Hypertonie. *Dtsch Arztebl* 2021; 118: 473–478
- [59] Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018; 378: 1509–1520
- [60] ESC/ESH Guidelines 2018. Management der arteriellen Hypertonie. Im Internet: www.dgk.de www.hochdruckliga.de
- [61] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S125–S150
- [62] The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116
- [63] Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2018 www.leitlinien.de/nvl/diabetes/nierenerkrankungen
- [64] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99: S1–S87
- [65] Merker L, Bautsch BW, Ebert T et al. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie* 2022; 17 (Suppl. 2): S327–S331
- [66] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1): S175–S184

Zusatzmaterial

Anhang

Anamnese und klinische Untersuchungen

► **Tab. 1** Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Anamnese/Untersuchung	
Anamnese: Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Übergewicht/Adipositas ▪ hoher Blutdruck ▪ Fettstoffwechselstörungen ▪ Durst ▪ häufiges Wasserlassen ▪ ungewollte Gewichtsabnahme ▪ Infektionsneigung – insbesondere Entzündungen der Haut oder Schleimhäute ▪ Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche ▪ körperliche Inaktivität ▪ Medikamenteneinnahme (z. B. Glukokortikoide, Psychopharmaka) ▪ Übermäßiger Alkoholkonsum ▪ Rauchen ▪ depressive Verstimmung ▪ Belastungsdyspnoe ▪ NYHA-Klasse? ▪ Angina-Symptomatik ▪ Claudicatio intermittens (Gehstrecke) ▪ Kognitive Einschränkungen (u. a. Störungen der Merk- und Konzentrationsfähigkeit) ▪ Sehstörungen, Retinopathie ▪ Parodontose/Parodontitis ▪ erektile Dysfunktion ▪ Geburt von Kindern > 4000 g
Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes ▪ Übergewicht ▪ Bluthochdruck ▪ Fettstoffwechselstörungen ▪ Retinopathie ▪ Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz) ▪ Schlaganfall ▪ Nierenerkrankung ▪ Amputation
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größe ▪ Gewicht (BMI) ▪ Taillenumfang (in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und oberem Beckenkamm bei mittlerer Atemlage) ▪ kardiovaskuläres System ▪ Blutdruck ▪ Ödeme (z. B. Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung) ▪ periphere Arterien, Pulsstatus [1] ▪ peripheres Nervensystem [2] ▪ Haut ▪ Mundgesundheit (Parodontose, Parodontitis) ▪ Augenuntersuchungen [3] ▪ Fußuntersuchungen [4]

► **Tab. 1** (Fortsetzung)

Anamnese/Untersuchung	
Laborwerte fakultativ GAD-Antikörper bei schwieriger Abgrenzung zum Typ-1-Diabetes bzw. LADA sowie Insulin oder besser C-Peptid (mit HOMA2-B und HOMA2-IR) bei unklarer Differenzialdiagnose bzw. zur näheren Subtypisierung, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt (siehe auch die Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ in diesem Supplement)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmaglukose ▪ Blutbild ▪ HbA_{1c} ▪ Kreatinin/eGFR ▪ Kalium ▪ Lipidprofil (Gesamt-, HDL, non-HDL-Cholesterin, Triglyceride) ▪ Gamma-GT ▪ AST ▪ ALT [5] ▪ Harnsäure [6] ▪ Urinalysen inkl. Albuminurie (UACR: Albumin im Urin mg/g Kreatinin), Ketonkörper im Urin oder Blut (nur bei hohen Glukosewerten; bei SGLT2-Inhibitor-Therapie auch bei Plasmaglukosewerten < 250 mg/dl [13,9 mmol/l])
technische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ruhe- und Belastungs-EKG [7], [8] ▪ Echokardiografie mit oder ohne pharmakologische Belastung als Alternative zum Belastungs-EKG; Frage nach Herzinsuffizienz (HFpEF/HFrEF) ▪ Abdomen-Sonografie (Fettleber u. a.) ▪ augenärztliche Untersuchung ▪ Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)

Monitoring von Menschen mit Typ-2-Diabetes

► **Tab. 2** Monitoring von Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Anamnese/Untersuchung/Screening	
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetesdauer ▪ Gewicht/BMI, ggf. Taillen-Größen-Relation (Gewichtsverlauf, Übergewicht) ▪ Blutdruck ▪ Fußstatus ▪ bisherige Therapie (möglichst vollständiger Medikationsplan) ▪ körperliche Aktivität ▪ Ernährungsgewohnheiten ▪ Rauchen ▪ durchgeführte Diabetesschulung, Selbstkontrolle der Blutglukose ▪ Hypoglykämien (Frequenz und Schwere) ▪ Angstzustände ▪ Depression ▪ erektile Dysfunktion
körperliche Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gewicht ▪ Blutdruck ▪ kardiovaskuläres System ▪ Lungen ▪ Untersuchung der Injektionsstellen bei mit Insulin und/oder mit GLP-1-RA behandelten Menschen mit Diabetes ▪ Untersuchung der FGM-/CGM-Einstich- oder Implantationsstellen
Laborwerte Screening auf Mundgesundheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA_{1c} ▪ Kreatinin-Clearance (eGFR) ▪ Lipidprofil einschließlich LDL-, HDL-Cholesterin ▪ Harnsäure ▪ Urinalysen inkl. Albuminurie (UACR: Albumin im Urin mg/g Kreatinin), Ketonkörper im Urin oder Blut (nur bei hohen Blutglukosewerten; evtl. bei SGLT2-Inhibitor-Therapie) <p>Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten regelmäßig auf Parodontose/Parodontitis untersucht werden</p>
Screening auf diabetische Neuropathie [2]	Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung 1 × jährlich auf eine sensorische und autonome Neuropathie untersucht werden

► **Tab. 2** (Fortsetzung)

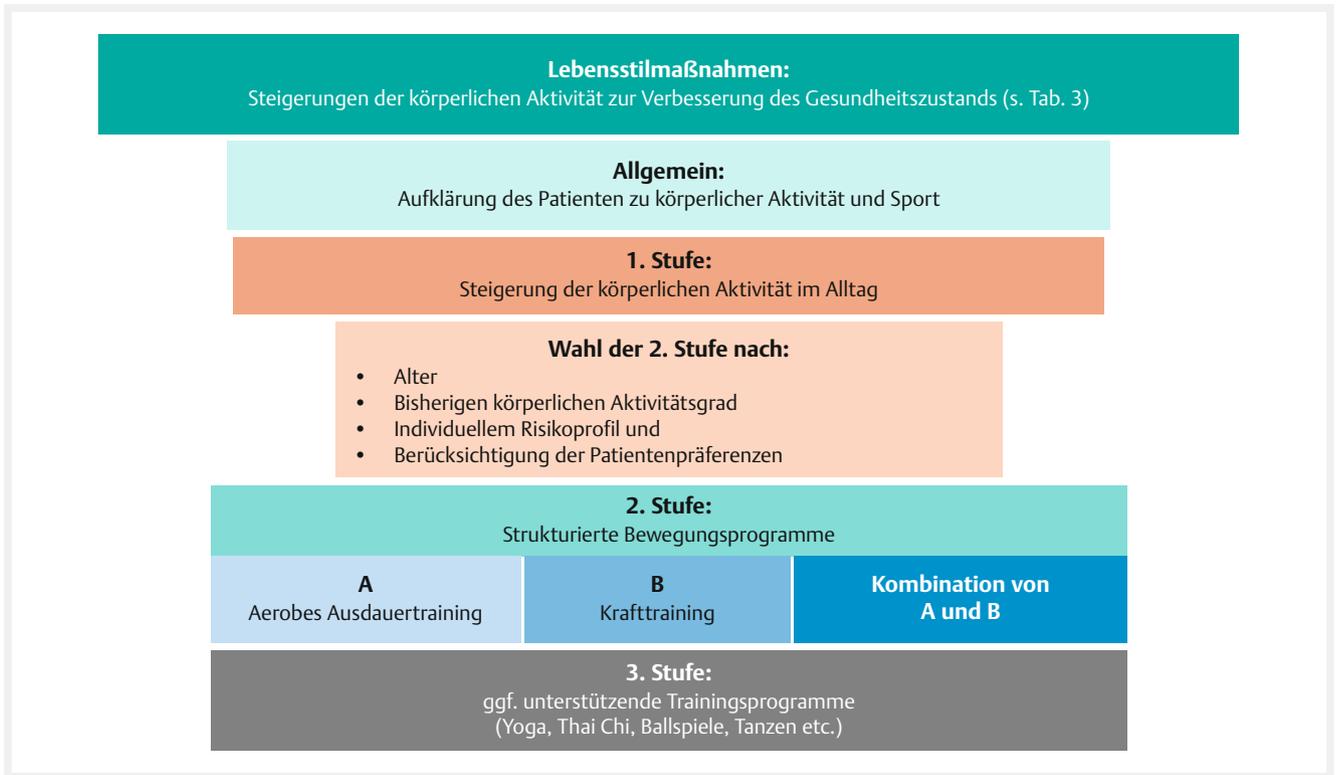
Anamnese/Untersuchung/Screening	
Screening auf Fußläsionen [4]	Menschen mit Typ-2-Diabetes und keinen klinischen Befunden einer sensomotorischen Neuropathie sollen mindestens 1 × jährlich auf Fußläsionen untersucht werden. Liegen bereits klinische Befunde einer sensomotorischen Neuropathie vor, sollen regelmäßige Untersuchungen auf Fußläsionen alle 3–6 Monate erfolgen.
Screening auf eine Nephropathie [9]	Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll mindestens 1 × jährlich auf eine Albuminurie untersucht werden, da dies eine wesentliche zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt. Zusätzlich soll die eGFR bestimmt werden, wobei sich die Frequenz der Messung nach dem Stadium der Nierenerkrankung und möglichen renalen Komplikationen (renal toxische Substanzen, Kontrastmittel, Hypovolämie) richtet.
Screening auf Netzhautkomplikationen [3]	Ein augenärztliches Screening soll durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung (Erstuntersuchung) Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) 2 Jahre, ▪ für alle anderen Risikokonstellationen 1 Jahr betragen. Sind dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, soll der Patient von ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorläge. Patienten mit diabetischen Netzhautveränderungen (= ophthalmologisches Risiko) sollen je nach Befund jährlich oder häufiger untersucht werden. Bei neu auftretenden Symptomen wie Sehverschlechterung, verzerrtes Sehen, Verschwommensehen und/oder „Rußregen“ vor den Augen soll zeitnah eine Untersuchung beim Augenarzt erfolgen.
Abschätzung des makro- und mikrovaskulären Gesamtrisikos	Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen mindestens 1 × jährlich auf vaskuläre Risiken (Hypertonie) untersucht und der Raucherstatus soll erfragt werden. Darüber hinaus sollen HbA _{1c} , Lipide, Harnsäure und Kreislaufparameter (Blutdruckmessung sowie Pulsmessung an verschiedenen Orten) kontrolliert und eine Mikro-/Makroalbuminurie ausgeschlossen bzw. quantifiziert werden. Erfassung von Symptomen einer Herzinsuffizienz mindestens 2 × jährlich.

Körperliche Bewegung

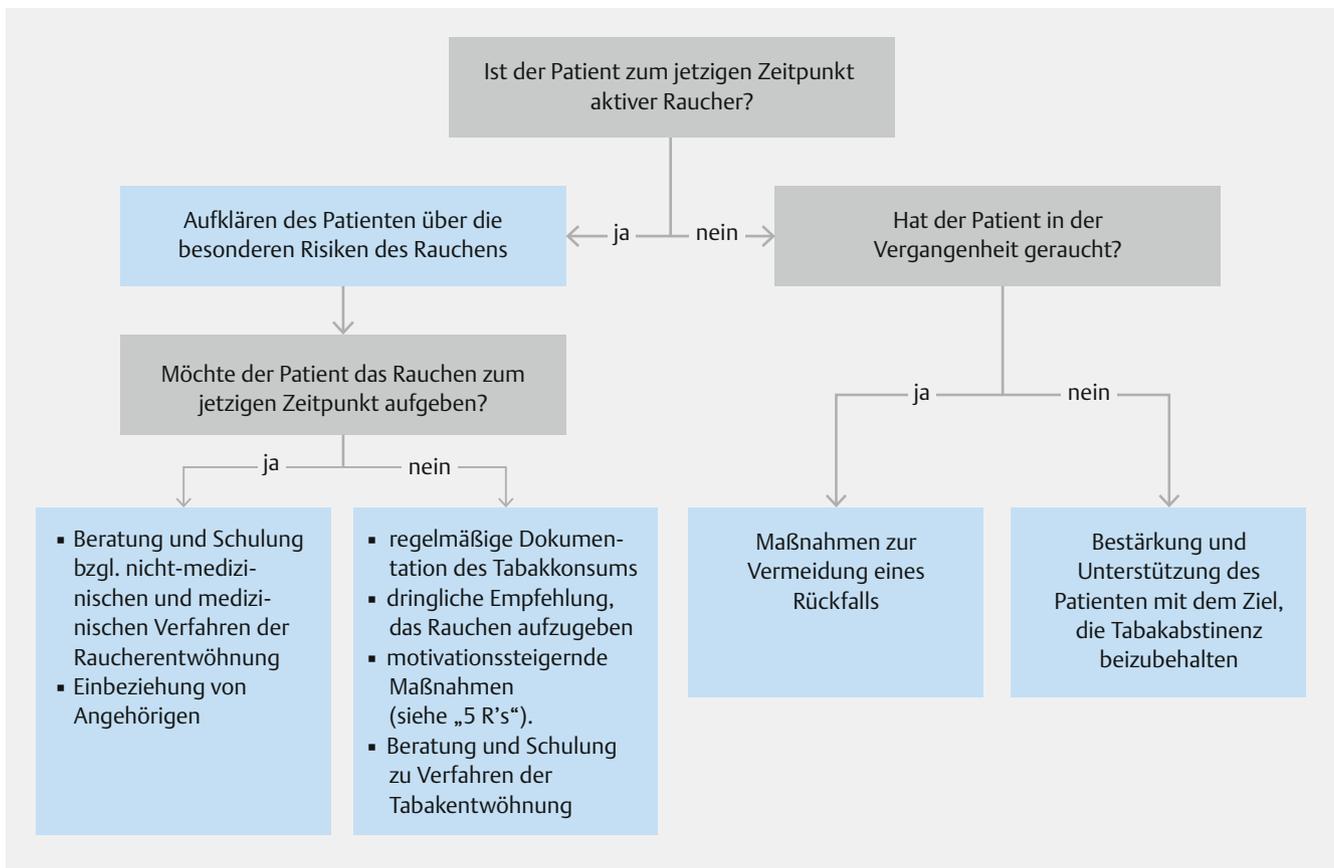
Diese hat insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes bei regelmäßiger Durchführung einen hohen Stellenwert. Daten nach [10–21].

► **Tab. 3** Vorteile einer regelmäßigen körperlichen Aktivität.

- senkt den Blutdruck
- senkt die Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung
- verbessert die Dyslipidämie
- reduziert das kardiovaskuläre Risiko
- verringert die Insulinresistenz
- unterstützt eine Gewichtsabnahme
- verbessert die Fließeigenschaften des Blutes und damit die Versorgung von Muskeln und Organen
- senkt das Thromboserisiko
- lindert chronische Schmerzen
- beugt bestimmten Krebserkrankungen vor
- stärkt das Immunsystem
- stärkt das Vertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit und somit das Selbstbewusstsein
- hebt die Stimmungslage und reduziert Stress
- fördert die Beweglichkeit und die Koordination insbesondere bei älteren Menschen
- fördert das allgemeine Wohlbefinden



► **Abb. 1** Stufenprogramm für körperliche Aktivität. Daten nach [232].



► **Abb. 2** Algorithmus zum Vorgehen beim Rauchen. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited: 15.08.2018]; DOI: 10.6101/AZQ/000 213 [rerif].

Kritische Darstellung der einzelnen antidiabetischen Pharmaka

Metformin

Aufgrund seiner guten Effektivität, den HbA_{1c}-Wert zu senken, des bekannten Sicherheitsprofils, der Zulassungsbedingungen anderer Substanzen mit positiven Effekten in CVOTs, der langen Erfahrung und der geringen Kosten ist Metformin weiterhin das Antidiabetikum der ersten Wahl zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes. Vorteilhaft sind zudem das geringe Hypoglykämierisiko (cave: gleichzeitiger Alkoholkonsum) und der vorteilhafte Effekt, das Gewicht leicht zu senken. Die Indikation als Mono- und in Kombinationstherapie mit Metformin wurde aufgrund umfangreicher Publikationen im Februar 2017 erweitert [22]:

- Patienten können bis zu einer Nierenfunktionseinschränkung Grad 3b (eGFR bis 30 ml/min.) mit Metformin behandelt werden, wenn keine anderen Kontraindikationen vorliegen.
- Maximale Tagesdosis ist 1000 mg (500–0–500 mg) bei einer eGFR von 30–44 ml/min. Bei dieser eGFR sollte eine Metformin-Therapie möglichst nicht neu begonnen werden.
- Maximale Tagesdosis ist 2000 mg bei einer eGFR von 45–59 ml/min.
- Sicherheitshalber kann bei einer eGFR von 30–44 ml/min. eine Dosisreduktion auf 500 mg täglich durchgeführt werden, da sich die eGFR gerade in diesem Bereich insbesondere bei älteren Menschen mit einer Exsikkose oder durch nierentoxische Pharmaka akut verschlechtern kann.

Für und Wider einer Metformin-Therapie bei der eGFR von 30–44 ml/min. sollten dem Patienten unbedingt erläutert werden.

In der bevölkerungsbasierten großen Studie mit 75 413 Patienten des Geisinger-Health-Systems erfolgte eine Analyse aller Patienten in Bezug auf Hospitalisierung wegen einer Azidose. Es konnten 2335 Hospitalisierungen wegen einer Azidose im Zeitraum von 2004 bis 2017 (mediane Follow-up-Zeit von 5,7 Jahre) gefunden werden. In diesem klinischen Real-World-Setting war Metformin im Vergleich zu anderen Antidiabetika (ausgenommen Insulin) nur dann mit einer Laktatazidose assoziiert, wenn die eGFR < 30 ml/min. war [23].

Was klinische Endpunkte betrifft, ist die Datenlage trotz der häufigen Anwendung von Metformin nicht gesichert. Es finden sich positive Daten aus der UKPDS bei einer relativ kleinen Zahl übergewichtiger Patienten und aus mehreren kleinen Studien. In einer kürzlichen Metaanalyse wurden weder signifikante positive noch negative Effekte von Metformin auf kardiovaskuläre Endpunkte gefunden [24]; allerdings räumen die Autoren ein, dass auch für die Metaanalyse die Zahlen zu gering sind und eine große kontrollierte Studie nötig wäre (die sicherlich nicht zu erwarten ist), um die Frage zu klären. Entsprechend gibt es auch keine Hinweise für einen Vorteil von Metformin für eine bestimmte Kombinationstherapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte und Gesamtmortalität [25–27]. Die European Society of Cardiology Guidelines hat die primäre Therapie mit Metformin ersetzt durch SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes und bereits arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, da es für Metformin bei diesem Kollektiv keine kardiovaskuläre Endpunktstudie gibt. Zudem zeigen

weitere Analysen von Endpunktstudien mit GLP-1-RA oder SGLT2-Hemmern, dass die Einnahme von Metformin auf den kardioprotektiven Effekt dieser Substanzen keinen modulierenden Einfluss zeigt [28]. Es gibt jedoch keine definitive Evidenz für den Vorteil dieser Empfehlung, da es bisher keine kontrollierten Studien dazu gibt. Unter strikter Beachtung der Kontraindikationen für Metformin sollte man daher weiterhin mit Metformin als Primärtherapie beginnen und bei klinischer Indikation (manifeste kardiovaskuläre und renale Erkrankungen oder Patienten mit einem hohen kardioresenalen Risiko (Teil 1; ► **Tab. 3, 4**) frühzeitig (innerhalb von 1–2 Monaten) eine Kombinationstherapie mit SGLT2-Inhibitoren und/oder GLP1-RA starten. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt auch, dass Metformin keinen signifikanten Vorteil gegenüber anderen Glukose-senkenden Medikamenten oder Placebo in Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen besitzt [29]. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 21 Jahren fanden sich im Diabetes Prevention Program und der Diabetes Prevention Program Outcome Studie keine positiven Effekte von Metformin auf Gesamt-, kardiovaskuläre und Krebs-Sterblichkeit [30]. In Deutschland steht ein retardiertes Metforminpräparat (XR = extended release) zur Verfügung, das nur einmal am besten abends einzunehmen ist und daher offenbar mit einer besseren Verträglichkeit und Einnahme-Compliance verbunden ist [Tan J, Wang Y, Liu S et al. Long-Acting Metformin Vs. Metformin Immediate Release in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2021; 12: 669814].

Metformin gewinnt derzeit aufgrund interessanter pleiotroper Effekte, die Änderungen des Epigenoms und der Genexpression beeinflussen und so potenziell protektiv u. a. gegen Karzinome wirken sollen, großes Interesse [31–41].

Eine aktuelle nationale prospektive Register-Studie aus Dänemark (Zeitraum 1997–2016) fand, dass eine präkonzeptionelle Metformin-Therapie bei Vätern mit einer signifikanten Häufung insbesondere von männlichen genitalen Geburtsfehlern assoziiert war. Eine Bestätigung aus anderen Ländern und insbesondere auch Daten zur Kausalität von diesen Defekten mit Metformin stehen aus [42].

Metformin und COVID-19

Eine Reihe von Analysen hat gezeigt, dass bei Menschen mit Diabetes unter einer prästationären Metformintherapie eine stationär behandelte COVID-19-Infektion mit einer signifikant geringeren Mortalität assoziiert ist [43–46]. Dies konnte in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt werden, bei der eine signifikante Reduktion der Odds Ratio für Mortalität bei COVID-19-Patienten mit Diabetes unter einer Therapie mit Metformin im Vergleich zu nicht mit Metformin Therapierten gefunden wurde: OR 0,62; 95 %-KI: 0,43–0,89 [47]. In den Untersuchungen wurden die Confounder z. T. nicht oder nur unzureichend berücksichtigt. Solange keine kontrollierten Studien vorliegen, ist daher bei schwerkranken, mit COVID-19 infizierten stationären Patienten wegen der Gefahr von Azidosen größte Vorsicht geboten, Metformin einzusetzen bzw. eine Metforminbehandlung beizubehalten [48].

Zusammenfassung zur Therapie mit Metformin:

- Die Nierenfunktion muss regelmäßig kontrolliert werden (alle 3–6 Monate). Cave: Metformin muss sofort abgesetzt werden, wenn die eGFR auf < 30 ml/min. fällt.
- Vorsicht bei Erkrankungen, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen (z. B. akute Verschlechterung der Nierenfunktion infolge Gastroenteritis, respiratorische Insuffizienz, akute Erkrankungen und Infektionen oder nichtsteroidale Antiphlogistika).
- Vorsicht bei der Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern oder AT-1-Rezeptorblockern, Diuretika, zu Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika.
- Bei Gabe von Röntgenkontrastmitteln vor interventionellen oder größeren chirurgischen Eingriffen sollte Metformin vorher abgesetzt und mit der Wiederaufnahme der Einnahme erst 48 Stunden nach dem Eingriff begonnen werden, jedoch nur, wenn die eGFR postoperativ > 30 ml/min ist und der Patient wieder oral Nahrung aufnehmen kann.
- Bei kardiovaskulären und renalen Hochrisikopersonen oder Menschen mit manifesten kardioresnalen Erkrankungen ist größte Vorsicht geboten.

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe werden seit Jahrzehnten eingesetzt, da sie die Blutglukose effektiv senken, gut verträglich und kostengünstig sind. Sulfonylharnstoffe führen meist zu einer moderaten Gewichtszunahme.

Aufgrund ihrer Eigenschaft, die Insulinsekretion durch Inhibition der Kaliumkanäle der β -Zellen glukoseunabhängig zu steigern, besitzen sie unter allen oralen Antidiabetika das höchste Hypoglykämiepotenzial mit der Gefahr z. T. schwerer und prolongierter Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Polypharmazie. Sulfonylharnstoffe sind bei nachlassender Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min.) mit der Ausnahme von Gliclazid und Gliquidon weitgehend kontraindiziert. Wegen der starken Gefährdung der Patienten insbesondere mit kardiovaskulären und renalen Komplikationen durch schwere Hypoglykämien sollten Sulfonylharnstoffe bei diesen Menschen nicht eingesetzt werden.

Günstige Effekte auf mikrovaskuläre Endpunkte fanden sich in der UKPDS mehr als 6 Jahre nach Therapiebeginn für Chlorpropamid und Glibenclamid (hauptsächlich reduzierte Rate an Photokoagulation). In der ADVANCE-Studie fanden sich für Gliclazid positive Effekte auf mikrovaskuläre Komplikationen vornehmlich durch Reduktion einer Nephropathie [49, 50].

In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten CAROLINA-Studie (mittlere Beobachtungszeit 6,3 Jahre, in jedem Studienarm ca. 3000 Patienten; in beiden Studienarmen litten bereits zu Studienbeginn 42 % der Teilnehmer an klinisch manifesten kardiovaskulären Komplikationen) erfolgte ein Vergleich zwischen Linagliptin (5 mg/d) und Glimepirid (1–4 mg/d) in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte, Hypoglykämien und Gewichtsverlauf. Es zeigte sich kein Unterschied beim Vergleich der beiden Studienarme für 3P-MACE, 4P-MACE, Gesamt- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei insgesamt vergleichbarem HbA_{1c}-Wert [51]. Der Gewichtsverlauf war unter Linagliptin günstiger im Vergleich zu Gli-

meperid (–1,54 kg), und die Raten aller, der moderaten, schweren und hospitalisierungsnotwendigen Hypoglykämien, waren signifikant niedriger unter Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid in allen Dosierungen zwischen 1 und 4 mg (1 mg: HR 0,23; 95 %-KI 0,21–0,26; $p < 0,0001$, 2 mg: HR 0,18; 95 %-KI 0,15–0,21; $p < 0,0001$, 3 mg: HR 0,15; 95 %-KI 0,08–0,29; $p < 0,0001$, 4 mg: HR 0,07; 95 %-KI 0,02–0,31; $p = 0,0004$). Die Autoren folgerten aus den Daten der CAROLINA-Studie, dass es außer den geringeren Kosten für Glimepirid keine Gründe gibt, Glimepirid bevorzugter als Linagliptin in der antidiabetischen Therapie einzusetzen [51].

In mehreren retrospektiven Beobachtungsstudien, in einer großen randomisierten, pragmatischen Studie, Analysen aus Registerdaten und deren Metaanalysen sowie Cochrane-Reviews zeigte sich, dass Sulfonylharnstoffe keine Vorteile im Hinblick auf makrovaskuläre Endpunkte haben, weder in der Mono- noch in einer Kombinationstherapie. Es wurde eher eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beschrieben, [52–61]. In einer Krankenhaus-basierten Beobachtungsstudie (Register der American Heart Association; Outcome-Daten nach 12 Monaten) fand sich bei älteren Menschen mit Diabetes (Alter: 68–82 Jahre), die wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden und entweder Metformin oder einen Sulfonylharnstoff (SH) erhielten, die Assoziation der SH-Therapie mit einer höheren Mortalität und Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz. Dies galt insbesondere für Menschen mit einer EF ≤ 40 % [62].

Repaglinid

Aufgrund eines Beschlusses des G-BA erfolgte ab 01.07.2016 eine umfangreiche Verordnungseinschränkung für Glinide. Die Verordnungseinschränkung lautet: „Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min. mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika infrage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“ Trotz einer ausführlichen evidenzbasierten Stellungnahme (s. a. <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/stellungnahmen>) gegenüber G-BA und BMG hat der G-BA-Beschluss nach wie vor Bestand.

DPP-4-Hemmer

DPP-4-Hemmer ersetzen in zunehmendem Maße die Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Die Gründe sind ein günstiges Sicherheitsprofil auch bei progredienter Niereninsuffizienz und die gute Verträglichkeit, was insbesondere bei älteren Menschen von großer Wichtigkeit ist. Die Therapieadhärenz und -persistenz der Therapie mit DPP-4-Hemmern (bei 594 138 Patienten) waren trotz der guten Verträglichkeit suboptimal: Nach einem Jahr der Therapie betrug die Adhärenz 56,9 % (95 %-KI 49,3–64,4) und nach 2 Jahren 44,2 % (95 %-KI 36,4–52,1) [61].

Bis auf Linagliptin müssen alle im Handel befindlichen DPP-4-Hemmer in der Dosierung an die Nierenfunktion angepasst werden. Zusätzlich zeigen DPP-4-Inhibitoren weitgehend gewichtsneutrale Effekte bei ähnlichem antihyperglykämischem Effekt und niedrige Hypoglykämieraten. DPP-4-Hemmer scheinen länger eine bessere metabolische Kontrolle auszuüben als Sulfonylharnstoffe (Beobachtungszeitraum 104 Wochen) [63].

Die Ergebnisse der CAROLINA-Studie [51] (siehe Kapitel Sulfonylharnstoffe) wurden in einer Real-World-Studie mit Einschlusskriterien wie bei der CAROLINA-Studie in einem Propensity Score Matching (PSM) untersucht [64]. Es konnten 24 131 Studienpaare für Linagliptin und Glimepirid analysiert werden. Wie in der CAROLINA-Studie fanden sich keine Unterschiede im Hinblick auf die kardiovaskuläre Sicherheit.

Die Ergebnisse der RCTs SAVOR TIMI 53® (Saxagliptin [65]), EXAMINE® (Alogliptin [66]), TECOS® (Sitagliptin [67]), CARMELINA (Linagliptin) [68, 69] zum Effekt von DPP-4-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte zeigen in ihrem primären Endpunkt jeweils kardiovaskuläre Sicherheit über alle eGFR-Bereiche (<30 ml/min. → 60 ml/min.) des untersuchten DPP-4-Inhibitors, was sich auch in umfangreichen Reviews und Metaanalysen bestätigte [70–77]. In einer großen US-Datenbank zeigte sich in einem 3-Jahres-Followup, dass DPP-4-Hemmer das Risiko des zusammengesetzten klinischen Endpunktes (eGFR-Abnahme > 50 %, terminale Niereninsuffizienz oder Gesamtmortalität) im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen deutlicher reduzierten, aber weniger effektiv waren als GLP-1-RA und SGLT2-Inhibitoren [78].

In einer aktuellen Cochrane Analyse fanden sich für DPP-4-Inhibitoren keine Hinweise für eine signifikante Reduktion für kardiovaskuläre Mortalität (OR 1,00, 95 % CI 0,91–1,09), Myokardinfarkt (OR 0,97, 95 % CI 0,88–1,08), Schlaganfall (OR 1,00, 95 % CI 0,87–1,14) und Gesamtmortalität (OR 1,03, 95 % CI 0,96–1,11). Es zeigte sich auch keine Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (OR 0,99, 95 % CI 0,80–1,23). DPP-4-Inhibitoren waren nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion (OR 1,08, 95 % CI 0,88–1,33) assoziiert und führten nicht zu einem erhöhten Fraktur-Risiko (OR 1,00, 95 % CI 0,83 to 1,19) oder zu Hypoglykämien (OR 1,11, 95 % CI 0,95–1,29) [79].

DPP-4-Inhibitoren sind dennoch nebenwirkungsarme, effektive Antidiabetika, die sehr gut als Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden können, wenn Kontraindikationen zum Einsatz von Metformin vorliegen und eine entsprechende Patientenpräferenz besteht. Ein weiterer Vorteil ist, dass DPP-4-Hemmer weitgehend gewichtsneutral agieren, kaum Hypoglykämien induzieren und der Einsatz von Linagliptin auch bei (prä)terminaler Niereninsuffizienz nicht kontraindiziert ist.

Eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war beim Einsatz von DPP-4-Inhibitoren nicht erhöht, außer für Saxagliptin (SAVOR TIMI 53). In einer umfangreichen Metaanalyse zum Risiko von DPP-4-Inhibitoren im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz oder eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz unter Einbeziehung von RCTs und Beobachtungsstudien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Effekt von DPP-4-Hemmern auf eine Herzinsuffizienz ungewiss bleibt (wegen relativ kurzer Beobachtungszeiten und insgesamt schwacher Datengrundlage) [72]. Eine neuere Metaanalyse über Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin und Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz (OR 1,06; 95 %-KI 0,96–1,18) und kardiovaskulären Tod [77].

Basierend auf Studien zu NAFLD und NASH mit bildgebenden Verfahren und der Leberhistologie zeigten – im Gegensatz zu GLP-1-RA oder SGLT2-Hemmern – dass DPP-4-Hemmer keinen signifikanten Benefit bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und NAFLD haben [80]. In einer Metaanalyse berichteten Kumar et al.

[80] über Verbesserungen von Transaminasen und der Leberhistologie bei Patienten mit Diabetes und NAFLD vor allem unter Pioglitazon, aber auch unter DPP-4-Hemmern und weiteren neueren Antidiabetika [81]. In der aktuellen S2k-Leitlinie nichtalkoholischer Fettlebererkrankungen besteht keine Kontraindikation für die Therapie des Diabetes von modernen Antidiabetika und möglicherweise sogar ein günstiger Effekt auf den Verlauf der Lebererkrankung [82].

DPP-4-Hemmer bei stationären Patienten

Der Einsatz von DPP-4-Inhibitoren bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes und moderater, relativ stabiler Hyperglykämie zeigte in einer Reihe von RCTs ein gutes Sicherheitsprofil, eine effektive Blutglukosesenkung und ein Einsparen von Insulin bei einer Komedikation mit Insulin [83]. DPP-4-Inhibitoren können möglicherweise das überaktivierte Immunsystem bei Menschen mit einer Sars-CoV-2-Infektion bremsen und so zu einem günstigeren kardiovaskulären Outcome beitragen [84]. Da bisher keine randomisierten Studien vorliegen, liefern die bisher vorliegenden Beobachtungsstudien jedoch keine belastbare Evidenz, DPP-4-Inhibitoren bei COVID-19-Infektionen einzusetzen [85]. In einer Metaanalyse fand sich unter DPP-4-Inhibitoren ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko bei COVID-19-Infizierten (Odds ratio = 0,58; CI 0,34–0,99) [86]. Dem widerspricht eine nationale Beobachtungsstudie bei 2851 465 Menschen mit Typ-2-Diabetes. Es wurden in einem Beobachtungszeitraum von 16.02. bis 31.08.2020 aus UK, die die Todesfälle unter antidiabetischer Therapie analysiert: HR (95 % CI) für Metformin war 0,77 (95 % CI 0,73–0,81), Insulin 1,42 (1,35–1,49); für Meglinitinide 0,75 (0,48–1,17); SGLT-2-Hemmer 0,82 (0,74–0,91); Thiazolidinedione 0,94 (0,82–1,07); Sulfonylharnstoffe 0,94 (0,89–0,99); GLP-1-RA 0,94 (0,83–1,07); DPP-4-Inhibitoren 1,07 (1,01–1,13) und für alpha-Glucosidase-Hemmer 1,26 (0,76–2,09). Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass auf Grund dieser Analysen keine klare Indikation besteht, die glukose-senkenden Medikamente unter COVID-19 Infektionen zu ändern [86a].

Sicherheitsaspekte

In der Metaanalyse der 3 RCTs über DPP-4-Inhibitoren (SAVOR TIMI 53, EXAMINE und TECOS) fand sich eine erhöhte Inzidenz von **akuter Pankreatitis** im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen (Odds Ratio 1,79; 95 %-KI 1,13–2,82; p = 0,013), wobei das absolute Risiko einer akuten Pankreatitis insgesamt gering und unter DPP-4-Inhibitoren absolut nur um 0,13 % höher war [87]. In einer neueren Metaanalyse fand sich eine Assoziation zwischen DPP-4-Hemmern und dem Risiko für eine akute Pankreatitis (OR 1,72; 95 %-KI 1,18–2,53). Die Autoren gaben jedoch an, dass die Fallzahl zu gering war, um eine eindeutige Aussage zu machen [88]. Auch die neue Cochrane Analyse berichtet über ein signifikant erhöhtes Risiko für Pankreatitiden (OR 1,63, 95 % CI 1,12–2,37) [79]. Daher ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer Pankreatitis in der Anamnese oder einem entsprechenden Risiko beim Einsatz der DPP-4-Inhibitoren große Vorsicht geboten.

In einer Reihe von Fällen wurde eine eindeutige Assoziation zwischen einer DPP-4-Hemmer-Therapie und einem **bullösen Pemphigoid** gesehen [89].

Es konnte auch gezeigt werden, dass DPP-4-Inhibitoren nicht mit einer höheren **Karzinomrate** assoziiert sind [90, 91].

DPP-4-Hemmer waren in einer umfangreichen populationsbasierten Studie mit einer deutlich höheren Inzidenz **entzündlicher Darmerkrankungen** bei Typ-2-Diabetes assoziiert (HR 1,75; 95 %-KI 1,22–2,49) [92]. Diese Assoziation war 3–4 Jahre nach der Therapie mit DPP-4-Hemmern am höchsten, wurde danach aber deutlich geringer. Die Assoziation startete 2–4 Jahre nach Beginn der Therapie. In zwei Metaanalysen fanden sich jedoch keine Assoziationen zwischen DPP-4-Hemmern und entzündlichen Darmerkrankungen [93, 94].

In Kombination mit Metformin wurde Sitagliptin vom G-BA ein geringer Zusatznutzen bescheinigt (BAnz AT 29.04.2019). Weder in der Monotherapie noch in einer Kombinationstherapie wurde Saxagliptin jedoch ein Zusatznutzen zuerkannt (BAnz AT 18.01.2017, BAnz AT 13.03.2018 B2). Auch der Kombination von Linagliptin und Empagliflozin bescheinigte der G-BA keinen Zusatznutzen (BAnz AT 24.12.2019 B3).

SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Sotagliflozin) sind effektive antihyperglykämische Substanzen in der Therapie des Typ-2-Diabetes sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie mit allen anderen glukosenkenden Medikamenten.

Ihr Wirkungsprofil ist günstig, auch weil das Hypoglykämierisiko gering ist, die Patienten Gewicht reduzieren und es zu einer klinisch relevanten Absenkung des systolischen Blutdrucks kommt [95–111].

In Deutschland zugelassen: Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin und Sotagliflozin.

In Deutschland nicht zugelassen: Canagliflozin.

Sicherheitsaspekte

Es besteht jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für **Genitalinfektionen** unter SGLT2-Hemmern in RCTs [112, 113]. Das relative Risiko der SGLT2-Inhibitoren für Genitalinfektionen war mehr als 3-fach höher gegenüber Placebo (RR 3,37; 95 %-KI 2,89–3,93) und fast 4-fach höher als bei aktiver Vergleichsmedikation (RR 3,89; 95 %-KI 3,14–4,82). Das Risiko für Harnwegsinfekte hingegen wurde durch SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo (RR 1,03; 95 %-KI 0,96–1,11) oder einer aktiven Vergleichstherapie (RR 1,08; 95 %-KI 0,93–1,25) nicht signifikant erhöht. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie einer US-Datenbank fand sich ein etwa 3-fach höheres Risiko für eine Genitalinfektion unter SGLT2-Hemmern im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren, beginnend in den ersten 4 Wochen der Therapie und solange die Therapie fortgesetzt wurde [114]. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in der Real-World-Analyse von Menschen mit Diabetes in relativ hohem Alter (71,8 ± 5 Jahre) [115]. Das 3–4-fach erhöhte Risiko für Genitalinfektionen ist ein Klasseneffekt der SGLT-2-Inhibitoren. Frauen und eine Genitalinfektions-Anamnese sind Faktoren mit dem höchsten Risiko für diese Komplikation [116].

Eine **nekrotisierende Fasiitis des Perineums und des Genitale (Fournier-Gangrän)** ist eine sehr seltene, schwere Infektion mit der Notwendigkeit einer sofortigen antibiotischen und meist chi-

urgischen Intervention. Diabetes ist einer der Risikofaktoren. Mit Einführung der SGLT2-Hemmer-Therapie wurden einige wenige Fälle einer Fournier-Gangrän unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie beschrieben. In Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde in einem Rote-Hand-Brief über das „Risiko einer Fournier-Gangrän (nekrotisierende Fasiitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren („Sodium-Glukose-Co-Transporter-2-Inhibitor“)*“ aufgeklärt.

In einer kürzlich publizierten Real-World-Studie wurde die Inzidenz einer Fournier-Gangrän bei Patienten nach Beginn einer Therapie mit SGLT2-Hemmern (n = 93,197) oder mit DPP-4-Hemmern untersucht. Es fand sich kein erhöhtes Risiko für diese Gangrän bei einer SGLT2-Hemmer-Therapie im Vergleich zu Personen mit einer DPP-4-Inhibitoren-Behandlung [117].

In einer aktuellen Metaanalyse aller randomisierten, kontrollierten SGLT2-Hemmer-Studien (n = 84) von Patienten mit Typ-2-Diabetes fanden sich keine Unterschiede des Risikos für Fournier-Gangrän, Abszess, Cellulitis oder Erysipel unter SGLT2-Inhibitoren vs. vergleichende Substanzen oder Placebo. Die Rate einer Fournier-Gangrän war mit 3,53 pro 100 000 Patientenjahre sehr niedrig [118].

Die Canagliflozin-Studien CANVAS-Program [119] zeigten ein **höheres Risikos für Amputationen** (vorwiegend im Zehen- und im Metatarsalbereich) unter Canagliflozin im Vergleich zu Placebo (Ereignisrate 6,3 vs. 3,4 Personen per 1000 Patientenjahre; HR 1,97; 95 %-KI 1,41–2,75; p < 0,001). Die Metaanalyse von Huang et al. [120] fand keine Hinweise dafür, dass SGLT2-Hemmer mit einem erhöhten Amputationsrisiko assoziiert waren. In einer aktuellen Metaanalyse unter Einschluss des CANVAS Programms, sowie der CREDENCE, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, und EMPA-REG RENAL Studien fand sich auch kein höheres Risiko für Frakturen selbst bei verschiedenen Graden einer Niereninsuffizienz [121]. Die Centricity Electronic Medical Records aus USA identifizierte 169 739 Menschen mit einer SGLT-2-Hemmer-Therapie. Die Analyse dieser Kohorte fand im Vergleich zu anderen Antidiabetika ebenfalls kein höheres Amputations-Risiko [122].

Die FDA hat eine Warnung vor einem erhöhten **Frakturrisiko** infolge reduzierter Knochendichte unter Canagliflozin herausgegeben (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>). In zahlreichen RCTs und deren Metanalysen fanden sich jedoch keine Hinweise für höhere Fraktur-Risiken [123–127].

Beim Einsatz von SGLT2-Inhibitoren wurden vereinzelt **Ketoazidosen** bei Menschen mit Typ-2-Diabetes beobachtet [128, 129]. Die SGLT2-Inhibitoren-Hersteller in Deutschland haben Ärzte und Apotheker bereits 2015 über den Sachverhalt informiert.

Eine umfangreiche Analyse aller Berichte über Ketoazidosen mit einem möglichen Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren, die in der Zeit von Januar 2014 bis Oktober 2016 im US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) gelistet wurden, ist publiziert worden [130]. Dabei fand sich eine Proportional Reporting Ratio (PPR) von 7,9 (95 %-KI 7,5–8,4). Die PPR ist das Verhältnis spontaner Berichte für ein bestimmtes Medikament (in diesem Fall SGLT2-Inhibitoren), das mit einer spezifischen Nebenwirkung (= Ketoazidose) verknüpft ist, dividiert durch das korrespondierende Verhältnis für alle oder einige ande-

re Medikamente mit dieser Nebenwirkung. Die PPR beschreibt aber nicht ein relatives Risiko, d. h. das wirkliche Risiko für eine Ketoazidose. Die detaillierte Analyse von 2397 Berichten von Ketoazidosen im FAERS zeigte eine Dominanz bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei Frauen, in einem großen Alters- und Körpergewichtsbereich und eine hohe Variabilität in der Dauer der SGLT2-Inhibitor-Therapie. 37 Menschen (1,54 %) starben an einer Ketoazidose. In den großen randomisierten, kontrollierten Studien mit SGLT2-Inhibitoren war das Risiko für eine Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes zwar signifikant erhöht, lag aber unter 1 %. Die im Jahr 2020 publizierte Metaanalyse (39 RCTs mit 60 580 Patienten) bestätigte erneut eine statistisch signifikant erhöhte Ketoazidose-Rate unter SGLT2-Hemmern (0,18 %) im Vergleich zu Kontrollen (0,09 %) mit einer OR von 2,13 (95 %-CI 1,38–3,27). Dabei spielten höheres Alter und längere Einnahme von SGLT2-Hemmern eine Rolle [131]. Auch in der aktuellen Metaanalyse war das Ketoazidose-Risiko vergleichbar hoch: RR 2,23, (95 % CI 1,36–3,63) [132].

Eine Normo- oder leichte Hyperglykämie schließt eine Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren nicht aus. Risikofaktoren für die Entwicklung einer (euglykämischen) Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren waren u. a. eine rasche und deutliche Reduktion der Insulindosis, Exsikkose und Alkoholkonsum; beinahe alle Patienten mit Ketoazidose befanden sich in einem katabolen Zustand (Operationen, Myokardinfarkt, schwere Infektionen, langes Fasten, übermäßige körperliche Belastung, Kokainkonsum).

Daher empfiehlt die DDG, im Umgang mit SGLT2-Inhibitoren Folgendes zu beachten:

- Absetzen von SGLT2-Inhibitoren mindestens 3 Tage (= ca. 5 Halbwertszeiten, entspricht 11–13 Stunden) vor einer größeren elektiven Operation [133, 134], unmittelbares Pausieren der SGLT2-Inhibitor-Therapie bei Notfällen und akuten Erkrankungen,
- Vorsicht bei laufender Insulintherapie (Vermeiden einer signifikanten Reduktion oder des Absetzens einer Insulintherapie),
- Vermeidung bei längeren Fastenperioden, bei ketogenen/ extrem kohlenhydratarmen Kostformen und einem exzessiven Alkoholkonsum,
- die Kombination von SGLT2-Hemmern mit Metformin erhöht das Risiko für Ketoazidosen [135], und
- bei entsprechenden Symptomen an die Möglichkeit einer euglykämischen Ketoazidose denken und eine entsprechende Diagnostik einleiten (Plasmaglukose und Ketone im Blut ggf. auch venöse Blutgase).

Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

Dapagliflozin

In die DECLARE-TIMI-58-Studie mit Dapagliflozin [136] wurden 6974 Patienten (40,6 %) mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen und 10 186 (59,4 %) mit multiplen Risikofaktoren für arteriosklerotische kardiovaskuläre Krankheiten eingeschlossen. Das Follow-up der Patienten betrug im Median 4,2 Jahre. Insgesamt stoppten 3962 Patienten vorzeitig die Studie (= 5,7 % pro Jahr): 1811 der 8574 Patienten (21,1 %) unter Dapagliflozin und 2151 von 8569 (25,1 %) in der Kontrollgruppe. Dapagliflozin resultierte in einer signifikant niedrigeren Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo (HR 0,73; 95 %-KI 0,61–0,88).

Es fand sich kein Unterschied zwischen der Dapagliflozin-Gruppe und der Placebogruppe bei der Rate von 3P-MACE (8,8 vs. 9,4 %; HR 0,93; 95 %-KI 0,84–1,03; $p = 0,17$), der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,98, 95 %-KI 0,82–1,17) und der Gesamtmortalität (HR 0,93, 95 %-KI 0,82–1,04). Beim renalen zusammengesetzten sekundären Endpunkt (≥ 40 % Verminderung der eGFR, neu entstandene terminale Niereninsuffizienz oder Tod renaler oder kardialer Genese) führte Dapagliflozin zu einer deutlichen Reduktion renaler Endpunkte (HR 0,76; 95 %-KI 0,67–0,87).

In umfangreichen Subanalysen der DECLARE-TIMI-58-Population wurden die günstigen Effekte von Dapagliflozin auf Entwicklung und Progression renaler [137] und kardiovaskulärer Endpunkte [138, 139] bestätigt.

In der DAPA-HF-Studie wurde bei einer mittleren Beobachtungszeit von 18,2 Monaten von 2373 Studienteilnehmern der primäre Komposit-Endpunkt, nämlich Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (Hospitalisierung oder intravenöse Therapie einer Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod, in der Dapagliflozin-Gruppe bei 386 (16,3 %) und 502 (21,2 %) in der Placebogruppe erreicht: HR 0,74, 95 %-KI 0,65–0,85; $p < 0,001$. Die primären Endpunkte waren zwischen Menschen mit (42 % der Studienpopulation) und ohne Diabetes vergleichbar (HR 0,75, 95 %-KI 0,63–0,90 vs. HR 0,73, 95 %-KI 0,60–0,88). Unter Dapagliflozin kam es zur Reduktion zahlreicher sekundärer Endpunkte wie Gesamtzahl der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (erstmalig und wiederholt), Senkung der Gesamtmortalität und Verbesserung der Lebensqualität [140]. In der RCT über den Einfluß einer Dapagliflozin-Therapie bei Menschen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HEpEF) kam es in dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung von Patienten-beklagten Symptomen und der körperlichen Leistungsfähigkeit gemäß international anerkannten Scores [141].

Im multizentrischen DAPA-CKD Trial [142] wurden Patienten ($n = 4304$; 68 % der Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes) mit einem Albumin:Creatinin-Verhältnis von 200–5000 mg/g und einer eGFR von 25–75 mL/min 1:1 randomisiert auf Dapagliflozin (10 mg/d) oder Placebo. Der Median des Follow-ups betrug 2,4 Jahre. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus einer Abnahme der eGFR von mehr als 50 %, terminaler Niereninsuffizienz, renalem oder kardiovaskulärem Tod. Sekundäre Endpunkte waren der primäre Endpunkt außer kardiovaskulärem Tod, ein Komposit-Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität. Die relative Risikoreduktion des primären Endpunktes war mit Dapagliflozin konsistent zwischen Patienten mit Diabetes (HR 0,64, 95 %-KI 0,52–0,79) und Patienten ohne Diabetes (HR 0,50, 0,35–0,72). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei dem nierenspezifischen sekundären Endpunkt (0,57 [0,45–0,73] vs. 0,51 [0,34–0,75]), kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (0,70 [0,53–0,92] vs. 0,79 [0,40–1,55]) und Gesamtmortalität (0,74 [0,56–0,98] vs. 0,52 [0,29–0,93]). In einer post hoc-Analyse der DAPA-CKD Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in den verschiedenen Stadien einer Niereninsuffizienz untersucht [143]. Von den 4304 Teilnehmern (TN) der Studie hatten gemäß der KDIGO-Stadien 14,4, % ein moderat hohes, 31,3 % ein hohes und 54,3 % ein sehr hohes Risiko. Dapagliflozin reduzierte das relative Risiko für eine Verschlechterung der

► **Tab. 4** Meta-Analyse über die Sicherheit von SGLT-2-Inhibitoren bei Menschen mit Niereninsuffizienz. Daten nach [149]

Outcome	Studien (n)	Studienpopulation	Ereignisse (n)	RR (95% CI)
Genitalinfektionen Männer	2	4091	98	3,89 (1,42–10,62)
Genitalinfektionen Frauen	2	2100	53	2,50 (1,32–4,72)
Diabetische Ketoazidose	2	14 974	56	3,54 (0,82–15,39)
Volumen-Depletion	4	18 832	1016	1,29 (1,13–1,48)
Amputationen	4	18 832	248	1,21 (0,85–1,72)
Knochenfrakturen	4	18 832	475	1,00 (0,84–1,20)
Harnwegsinfekte	4	18 832	1739	1,04 (0,95–1,14)
Akutes Nierenversagen	3	8255	197	0,85 (0,66–1,11)
Hyperkaliämie	3	8255	359	0,82 (0,67–1,01)

RR = relatives Risiko.

Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, kardiovaskulären und Gesamtmortalität über alle drei Schweregrade der Nierenerkrankung. Dies konnte gleichermaßen für Menschen mit und ohne Diabetes beobachtet werden.

Die Metaanalyse von Kawei et al. [144] zeigte im Vergleich zu GLP1-RAs, daß SGLT-2-Hemmer mit einem signifikant niedrigeren renalen Risiko bei Menschen mit und ohne Albuminurie assoziiert waren: RR [95% CI]: 0,75 [0,63–0,89] und 0,59 [0,44–0,79].

Die 3 SGLT2-Hemmer Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME), Canagliflozin (CANVAS-Programm und CREDENCE-Studie) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58) führten bei insgesamt 38 723 Studienteilnehmern in der Metaanalyse von Neuen et al. [145] zu einer deutlichen Risikoreduktion für Dialyse, Nierentransplantation oder Mortalität wegen Niereninsuffizienz (RR 0,67, 95%-KI 0,52–0,86, $p=0,0019$). SGLT2-Inhibitoren reduzierten auch das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz (RR 0,65, 95%-KI 0,53–0,81, $p<0,0001$) sowie ein akutes Nierenversagen (RR 0,75, 95%-KI 0,66–0,85, $p<0,0001$) über alle Studien hinweg. Es zeigte sich ein klarer Vorteil aller 3 SGLT2-Hemmer über alle eGFR-Subgruppen hinweg und auch unabhängig von dem Grad der Albuminurie zu Beginn der Studien. Eine neue Metaanalyse von 11 Studien mit 93 502 Patienten zeigte ähnlich positive Effekte der SGLT2-Inhibitoren bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes (>65 Jahre) auf MACE (HR 0,90; 95%-KI 0,83–0,98), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,62; 95%-KI 0,51–0,76) und den zusammengesetzten renalen Endpunkt (HR 0,57; 95%-KI 0,43–0,77) [146]. In der Metaanalyse von Bae et al. [147] von 17 Studien mit 87 263 Patienten reduzierten SGLT2-Hemmer signifikant renale Risiken wie Mikroalbuminurie (OR 0,64; 95%-KI 0,41–0,93), Makroalbuminurie (OR 0,48; 95%-KI 0,24–0,72), Verschlechterung der Nierenfunktion (OR 0,65; 95%-KI 0,44–0,91) und terminale Niereninsuffizienz (OR 0,65; 95%-KI 0,46–0,98) verglichen mit Placebo. In der umfangreichsten Metaanalyse von 736 Studien mit insgesamt 421 346 Patienten führten SGLT-Hemmer zu einer belastbaren signifikanten Senkung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität, nicht tödlicher Herzinfarkte und der Niereninsuffizienz, aber auch, wie zu

erwarten, zu vermehrten Genitalinfektionen. SGLT2-Inhibitoren hatten eine weniger belastbare Evidenz in Bezug auf eine Gewichtsreduktion. Eine schwache oder keine Evidenz fand sich für positive Effekte von SGLT1-Hemmern für Amputationen, Retinopathie oder Erblindung, neuropathische Schmerzen und gesundheitsrelevante Lebensqualität. Der absolute Benefit von SGLT2-Inhibitoren fand sich in einem breiten Spektrum bei Patienten mit niedrigem und hohem kardiovaskulärem und renalem Outcome [148].

Der Cochrane Review aus dem Jahr 2021 zeigte, dass SGLT2-Hemmer das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (OR 0,82, 95% CI 0,70–0,95), Gesamtmortalität (OR 0,84, 95% CI 0,74–0,96), die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (OR 0,65, 95% CI 0,59–0,71) und die Inzidenz für eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz (OR 0,59, 95% CI 0,43–0,82) reduzierten. Das Risiko für Myokardinfarkt (OR 0,97, 95% CI 0,84–1,12) und für Schlaganfall (OR 1,12, 95% CI 0,92–1,36) wurde jedoch nicht vermindert [79]. Kaze et al. [149] wertete (Meta-Analyse) bei Menschen mit einer Niereninsuffizienz die Sicherheit von SGLT-2-Inhibitoren aus. Das Risikoprofil von SGLT-2-Inhibitoren wurde in ► **Tab. 4** zusammengestellt.

Empagliflozin

Die Auswirkungen einer SGLT2-Inhibitor-Therapie auf klinische Endpunkte wurden für Empagliflozin in einer großen, 2015 publizierten RCT untersucht (EMPA-REG-OUTCOME-Studie [150]). Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen zeigten in einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 3,1 Jahren unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo weniger kardiovaskuläre Ereignisse (10,5 vs. 12,1%; HR 0,86; 95%-KI 0,74–0,99; $p<0,04$ für Überlegenheit). Es gab keinen Unterschied in der Rate von Myokardinfarkten und Schlaganfällen, aber eine signifikant niedrigere Ereignisrate für kardiovaskuläre Mortalität (3,7 vs. 4,1%; HR 0,62; 95%-KI 0,49–0,77; $p<0,001$), für Gesamtmortalität (5,7 vs. 8,3%; HR 0,68; 95%-KI 0,57–0,82; $p<0,001$) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (2,7 vs. 4,1%; HR 0,65; 95%-KI 0,50–0,85; $p=0,002$). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

war größer, wenn die kardiovaskulären Risikofaktoren zu Beginn der Studie weniger gut kontrolliert waren. Der kardioprotektive Effekt von Empagliflozin war jedoch signifikant assoziiert, unabhängig vom Grad der Risikofaktor-Kontrolle [151]. Bei der Analyse von rekurrierenden Ereignissen (u. a. Outcome von koronaren Ereignissen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aus anderen Gründen) und kardiovaskulärer Mortalität zeigten sich signifikante Reduktionen unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo [152].

In zusätzlichen Analysen der EMPA-REG-OUTCOME-Studie [153] konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin die Entwicklung und Progression einer Nephropathie bei Patienten mit einer eGFR initial von ≥ 30 ml/min. verlangsamt: Beginn oder Progression der Nephropathie unter Empagliflozin im Vergleich zur Standardtherapie (12,7 vs. 18,8 %; HR 0,61; 95 %-KI 0,53–0,70; $p < 0,001$).

Der post-hoc-renale Endpunkt (Verdopplung des S-Kreatinins, Nierenersatztherapie oder Tod durch Nierenerkrankung) war signifikant niedriger unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo (HR 0,54; 95 %-KI 0,40–0,75; $p < 0,001$). In einer Analyse der kurzzeitigen und langfristigen Effekte (164 Wochen) von Empagliflozin auf die Albuminausscheidung zeigte sich unabhängig von der Höhe der Ausgangsalbuminurie eine signifikante Senkung in der Mikroalbuminurie-Gruppe im Mittel um 22 % und in der Makroalbuminurie-Kohorte um 29 % [154]. Basierend auf 1738 Teilnehmern der EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit einer koronaren Bypass-Anamnese zu Beginn der Studie reduzierte Empagliflozin das Risiko für Gesamtmortalität um 43 %, für kardiovaskuläre Mortalität um 48 %, die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz um 50 % und für eine Nephropathie (beginnend oder verschlechternd) um 35 % [155].

In die EMPEROR-REDUCED Studie [156] wurden 3730 Patienten (50 % mit Diabetes) mit einer Herzinsuffizienz der funktionellen Klassen II, III oder IV und einer Ejektionsfraktion ≤ 40 % eingeschlossen und neben der leitliniengerechten Therapie einer Herzinsuffizienz entweder mit Empagliflozin (10 mg/d) oder Placebo (1:1) behandelt. Der Median der Studie betrug 16 Monate. Unter Empagliflozin trat der primäre zusammengefasste Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) bei 19,4 % der Patienten versus 24,7 % unter Placebo auf. Die Hazard Ratio betrug 0,75; 95 %-KI 0,65–0,86; $p < 0,001$). Die Wirkung von Empagliflozin auf den primären Endpunkt war unabhängig davon, ob Patienten einen oder keinen Diabetes hatten. Die Gesamtzahl von Krankenhausaufenthalten war niedriger in der Empagliflozin- im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,70; 95 %-KI 0,58–0,85; $p < 0,001$). Die jährliche Abnahme der eGFR war niedriger in der Empa- vs. der Placebo-Gruppe ($-0,55$ vs. $-2,28$ ml/min./Jahr; $p < 0,001$). Die Rate schwerwiegender renaler Komplikationen war mit Empagliflozin ebenfalls geringer: HR 0,50 (0,32–0,77).

In der EMPEROR-PRESERVED-Studie wurden 7730 Patienten mit einer Herzinsuffizienz (EF < 40 %) eingeschlossen und randomisiert (Placebo versus 10 mg Empagliflozin) und im Median 16 Monate verfolgt. 24,7 % in der Placebo- und 19,4 % in der Empa-Gruppe erreichten den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) mit einer Hazard Ratio von 0,75; 95 % CI, 0,65–0,86; $P < 0,001$ [157]. Im Gegensatz zur EMPEROR-REDUCED-Studie fanden sich jedoch in der EMPEROR-PRESERVED-Studie keine positiven renalen Outcome-Daten unter Empagli-

flozin [158]. Bei einer weiteren Analyse der EMPEROR-PRESERVED-Studie in der Größenordnung vergleichbare Outcome-Daten für eine Herzinsuffizienz unter Empagliflozin unabhängig von der Ejektionsfraktion zwischen < 25 % bis < 65 % [159].

Empagliflozin wurde in der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der Kombinationstherapie mit Metformin attestiert (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/b05ae64bf8a3345f762992f7be9785bb/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf). Dementsprechend wurde in die Neuauflage des Disease-Management-Programms für Typ-2-Diabetes im Jahr 2017 dieser Zusatznutzen aufgenommen [160].

Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin wurde in der VERTIS-CV-Studie untersucht. In jedem der 3 Studienarme (Standardtherapie/Placebo; 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin tgl.) waren ca. 2750 Patienten eingeschlossen und wurden über ca. 3,5 Jahre beobachtet. Der MACE war in Ertugliflozin-Gruppen etwas niedriger im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,97; 95 %-KI 0,85–1,11; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Auch die Daten zu kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin vs. Placebo: 8,1 % vs. 9,1 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,75–1,03; $p = 0,11$ für Überlegenheit), die Analysen zu kardiovaskulärem Tod (0,92 (95,8 %-KI 0,77–1,11), Tod aus renaler Ursache, Nierenersatztherapie oder Verdopplung des Serumkreatinins 0,81 (95,8 %-KI 0,63–1,04) waren nicht signifikant. Amputationen wurden unter Ertugliflozin (5 mg)-Therapie bei 2 % und bei 15 mg-Dosierung bei 1,6 % berichtet. Die Amputationsrate bei Placebo betrug ebenfalls 1,6 % [161]. In einer Post-hoc-Analyse der Studien VERTIS MET [162] und VERTIS SU [163] reduzierte Ertugliflozin die eGFR in den ersten 6 Wochen, kehrte aber nach 104 Wochen wieder zum Ausgangswert zurück und führte daher zu einer Konservierung der Nierenfunktion. Die eGFR war unter den beiden Ertugliflozin-Dosierungen (5 und 15 mg) etwas höher als bei Patienten, die kein Ertugliflozin erhielten. Ertugliflozin reduzierte bei Menschen, die zu Beginn der Studie eine Albuminurie hatten (21 %), die Albuminexkretionsrate signifikant um 30 % bzw. 38 % [164]. In einer weiteren Analyse der VERTIS-CV-Studie konnte gezeigt werden, dass bei einem Follow-up von im Mittel 3,5 Jahren der explorative kompositrenale Endpunkt (Zeit bis zur Verdopplung des Serumkreatinins, Dialyse (Nierentransplantation oder renaler Tod) unter Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden (HR 0,66; 95 %-KI 0,50–0,88). Die Nierenfunktion und die Albuminexkretionsraten konnten stabilisiert werden [165].

Im VERTIS-Programm wurde eine Reihe von Studien mit Ertugliflozin publiziert, die Kombinationstherapien mit Metformin, Metformin plus Sitagliptin, Insulin oder Sulfonylharnstoffen analysiert haben, die kürzlich in einem Review zusammengefasst wurden [166].

In einer Subanalyse der VERTIS-CV-Studie, in der Patienten mit einer Niereninsuffizienz (CKD 3a + 3b) analysiert wurden, blieb die Nierenfunktion zu Beginn der Studie nach 18 Wochen Therapie mit Ertugliflozin stabil [167].

In einer Metanalyse der Wirksamkeit von SGLT-2-Hemmern bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zeigte sich, dass nur Sotagliflozin das Risiko für Schlaganfälle bei dieser Kohorte signifikant reduzierte (HR 0,73, 95 % CI 0,54–0,98) [168].

Ertugliflozin hat nach dem Beschluss des G-BA vom 01.11.2018 keinen Zusatznutzen in der Fixkombination mit Metformin. Der Beschluss des G-BA zur Monotherapie von Ertugliflozin lag zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung noch nicht vor. Auch der Kombination von Linagliptin und Empagliflozin bescheinigte der G-BA keinen Zusatznutzen (BAnz AT 24.12.2019 B3).

Canagliflozin

Outcome-RCT-Daten zu Canagliflozin [119] (CANVAS-Programm) zeigen eine signifikante Senkung des Kompositendpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) durch Canagliflozin im Vergleich zu Placebo um 14 % (HR 0,86; 95 %-KI 0,75–0,97), Rückgang der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz um 33 % (HR 0,67; 95 %-KI 0,52–0,87) und renaler Outcome-Daten mit einer Reduktion der Progression einer Albuminurie um 27 % (HR 0,73; 95 %-KI 0,67–0,79) und des Kompositendpunktes (40 % Reduktion der eGFR, Nierenersatztherapie, renaler Tod) um 40 % (HR 0,60; 95 %-KI 0,47–0,77). Eine weitere große RCT (CREDENCE-Studie) wurde mit Canagliflozin in Bezug auf einen primären kombinierten renalen Endpunkt durchgeführt [169]. Die Patienten hatten bereits bei Randomisierung eine Niereninsuffizienz, eine signifikante Proteinurie und mussten bereits mit einem ACE-Hemmer oder AT-Blocker behandelt sein. Es zeigte sich, dass Canagliflozin (100 mg pro Tag) das relative Risiko für den Kompositendpunkt (Dialyse, Transplantation oder eine dauerhafte eGFR < 15 ml/min.), eine Verdoppelung des Serumkreatinins, Tod durch renale oder kardiovaskuläre Gründe signifikant reduzierte (HR 0,70, 95 %-KI 0,59–0,82; $p = 0,00001$). Die Canagliflozin-Gruppe hatte auch geringeres Risiko für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (HR 0,80, 95 % CI, 0,67–0,95) und auch ein reduziertes Risiko für Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz (HR 0,61; 95 % CI, 0,47–0,80). In der kürzlich publizierten post-hoc-Analyse des CANVAS-Programms und der CREDENCE-Studie zeigte sich, dass Canagliflozin nicht mit einer Reduktion von Myokardinfarkten in den Studienpopulationen assoziiert war [170].

Canagliflozin ist trotz positiver patientenrelevanter Endpunkte derzeit auf dem deutschen Markt nicht erhältlich.

Sotagliflozin

Sotagliflozin ist ein dualer SGLT1- und SGLT2-Inhibitor. Für die Therapie des Typ-2-Diabetes wurden zwei große Studien bisher publiziert. In der SOLOIST-WHF-Studie wurde bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und dekompensierter Herzinsuffizienz Sotagliflozin ($n = 608$) oder Placebo ($n = 614$) über einen Median von 9 Monaten untersucht. Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) betrug 35 % und die Basistherapie der Herzinsuffizienz war in beiden Gruppen gleich. Unter Sotagliflozin kam es im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion des zusammengesetzten primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung oder akute stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz): Hazard Ratio

(HR) 0,67, 95 %-KI 0,52–0,85, $p < 0,001$). Die Hazard Ratios für kardiovaskulären Tod betrug 0,84 (95 % CI, 0,58–1,22) und für die Gesamtmortalität 0,82 (95 % CI, 0,59–1,14) und waren damit etwas geringer unter Sotagliflozin im Vergleich zu Placebo. Da die Studie wegen COVID-19 und mangelnder finanzieller Unterstützung abgebrochen werden musste, wurden die berechneten Ereignisraten nicht erreicht, sodass die Daten dieser Studie insgesamt nicht ausreichend belastbar sind [171].

In der randomisierten, kontrollierten SCORED-Studie [172] wurden 10 584 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Niereninsuffizienz (eGFR 25–60 ml/min.) und kardiovaskulären Risikofaktoren 1:1 randomisiert (Sotagliflozin:Placebo). Das mediane Follow-up betrug 16 Monate. Der primäre Endpunkt wurde im Verlauf der Studie geändert zu einem zusammengesetzten Endpunkt (kardiovaskuläre Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen oder akute Betreuung wegen Herzinsuffizienz). Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, notfallmäßige Betreuung wegen Herzinsuffizienz) war unter Sotagliflozin deutlich geringer im Vergleich zu Placebo: HR Ratio 0,74; 95 %, CI 0,63–0,88; $p < 0,001$). Auch diese Studie musste aus finanziellen Gründen vorzeitig beendet werden. In einer aktuellen Metaanalyse mit 11 RCTs und 16.441 Patienten fand sich im Vergleich zu Placebo eine Reduktion von Myokardinfarkten (OR 0,72, 95 % CI 0,54–0,97) und Herzinsuffizienz (OR 0,68, 95 % CI 0,58–0,79). Sotagliflozin zeigte jedoch neutrale Wirkungen auf die Gesamtmortalität, kardiovaskulären Tod und Schlaganfall [173].

Für die SGLT2-Inhibitoren sind klinisch relevante Wirkungen auf die Gesamtmortalität sowie auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte bei entsprechenden Risikopopulationen belegt und in zahlreichen Metaanalysen bestätigt [174–187].

Die zugrunde liegenden Mechanismen der kardialen und renalen Protektion von SGLT2-Hemmern sind Gegenstand umfangreicher Studien [188–192].

Sotagliflozin ist derzeit nur für die Kombinationstherapie mit Insulin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zugelassen.

GLP-1-Rezeptoragonisten (RAs)

GLP-1-RAs sind Antidiabetika zur subkutanen oder oralen Therapie des Typ-2-Diabetes. Sie können die Plasmaglukose im Mittel stärker senken als die klassischen oralen Antidiabetika und weisen zudem blutdrucksenkende (gering), gewichtsreduzierende [193] und spezifische kardio- und renoprotektive (s. u.) Effekte auf. Bei Nichterreichen des individuellen Therapieziels sind GLP-1-RAs sinnvolle Kombinationspartner zu Metformin, anderen OADs (außer DPP-4-Hemmern) und/oder Basalinsulinen. GLP-1-RAs haben selbst zudem ein geringes Hypoglykämierisiko. Es hat sich als sinnvoll herausgestellt, zwischen kurz- und lang-wirksamen GLP-1-RAs zu unterscheiden. Kurz-wirksame GLP-1-RAs haben eine relativ kurze Eliminations-Halbwertszeit und werden mindestens einmal täglich injiziert. Dennoch gibt es Perioden während eines 24 h-Tages, die durch unwirksame, sehr niedrige zirkulierende Konzentration des Wirkstoffs gekennzeichnet sind. Die Konzentrationen schwanken also rasch zwischen „vernachlässigbar niedrig“ und „hoch wirksam“. Lang-wirksam GLP-1-RAs sind hingegen

durch relativ geringe Schwankungen im Tages- (oder Wochen-) Verlauf gekennzeichnet. Das führt nach wenigen Stunden zur Abschwächung der Wirkung auf die Magenentleerung (Tachyphylaxie) [194], die nach wenigen Wochen nur noch unwesentlich beeinflusst wird, während dieser Effekt bei kurz-wirksamen GLP-1 RAs immer erhalten bleibt [195,196]. Die Bedeutung der Unterscheidung von kurz- und lang-wirksamen GLP-1 RA liegt in der unterschiedlichen Beeinflussung postprandialer Glukoseanstiege, die entweder durch eine bleibende Verzögerung der Magenentleerung (kurz-wirksame GLP-1 RAs) oder – weniger ausgeprägt – durch Stimulation der Insulinsekretion und Suppression der Glucagon-Sekretion (lang-wirksame GLP-1 RAs) gesenkt werden.

Kurz-wirksame GLP-1-RAs

In Deutschland zugelassen: Exenatid, Lixisenatid (nur in der Fixkombination mit Insulin glargin)

Lang-wirksame GLP-1-RAs

In Deutschland zugelassen: Dulaglutid, Liraglutid, Semaglutid
In Deutschland nicht erhältlich: Albiglutid, Efpeglenatid

Kurz-wirksame GLP-1-RAs

Exenatid

In der EXSCEL-Studie mit 14 752 Patienten (73,1 % mit kardiovaskulärer Erkrankung) wurde im Median 3,2 Jahre mit 2,0 mg Exenatid 1 × wöchentlich therapiert. Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von MACE im Vergleich zu denen, die Exenatid oder Placebo erhielten. Kritisch für die Auswertung der Effekte in der EXSCEL-Studie ist die sehr hohe Abbruchrate von über 40 %. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich ferner keine Unterschiede bei der kardiovaskulären Mortalität, beim nicht tödlichen oder tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall, bei der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie der Inzidenz von akuter Pankreatitis, Pankreaskarzinom, medullärem Schilddrüsenkarzinom oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen [197].

In der EXSCEL-Studie konnten die Vorteile von Exenatid, nämlich Risikoreduktion der Gesamtmortalität (–14 %) und der Ersthospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz (–11 %), nur bei den Studienteilnehmern gesehen werden, die zu Beginn der Studie keine Herzinsuffizienz hatten [198]. Die Risikoreduktion für die Gesamtmortalität ließ sich in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse bestätigen [199].

Die Kombination von Exenatid (1 × wöchentlich) plus Dapagliflozin führte im Vergleich zu Exenatid plus Placebo zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Werts (–1,7 % vs. –1,29 %); bei Dapagliflozin plus Placebo sank der HbA_{1c}-Wert im gleichen Zeitraum von 104 Wochen um –1,06 %. Es zeigten sich auch klinisch relevante positive Änderungen für Nüchtern- und postprandiale Glukose, Körpergewicht und systolischen Blutdruck. Schwere

re Hypoglykämien wurde in keinem der Therapiearme beobachtet [200].

In der Metaanalyse von Bethel et al. [201] wurden die 4 großen RCTs ELIXA (Lixisenatid), LEADER (Liraglutid), EXSCEL (Exenatid 1 × wöchentlich) und SUSTAIN 6 (Semaglutid) ausgewertet. Verglichen mit Placebo zeigten die GLP-1-RAs eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,90; 95 %-KI 0,82–0,99; p = 0,033) beim primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall), eine relative Risikoreduktion (RRR) von 13 % für die kardiovaskuläre Mortalität (HR 0,87; 95 %-KI 0,79–0,96; p = 0,007) und für die Gesamtmortalität von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,81–0,95; p = 0,002). Die statistische Heterogenität zwischen den Studien war jedoch groß. Es fanden sich keine signifikanten Reduktionen durch GLP-1-RAs für nicht tödlichen oder tödlichen Myokardinfarkt, für Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder Herzinsuffizienz.

Exenatid 1 × wöchentlich führte im Vergleich mit einer Vergleichsgruppe zu einer signifikanten Senkung der Albuminausscheidung um 26 rel.% (95 %-KI –39,5 bis –10). Im Vergleich zu oralen Antidiabetika betrug die Senkung der Albuminurie –29,6 % (95 %-KI –47,6 bis –5,3), bei Insulintherapie betrug der Wert –23,8 rel.% (95 %-KI –41,8 bis –0,2) [202].

In einem aktuellen ausführlichen Review wurden die Daten zu den Studie DURATION 1–8 und zu EXSCEL sehr gut zusammengefasst [203].

Lixisenatid

Nachdem dieser GLP-1-RA in der ELIXA-Studie nur nicht inferiore Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt hat [204] und damit anderen GLP-1-RAs unterlegen ist, wurde jetzt die Kombination aus Insulin glargin mit Lixisenatid (iGlarLixi) untersucht [205]. Es wurden in einer Metaanalyse 8 Studien (Studiendauer: 24–30 Wochen) mit 3538 Teilnehmern ausgewertet. Dabei war iGlarLixi einer Therapie mit Kombinationsinsulin: –0,50 %-units (95 %-KI –0,93 bis –0,06), einer Basal-Bolustherapie –0,35 % (–0,89 bis +0,13) und einer Basal-plus-Therapie –0,68 % (–1,18 bis –0,17) überlegen. Beim Vergleich mit einer Therapie mit Komb.-Insulin zeigten sich weniger symptomatische Hypoglykämien und weniger Gewichtszunahmen. Analysen zu kardiovaskulären oder renalen Endpunkten wurden nicht berichtet.

In einer RCT wurde die Kombination iGlarLixi verglichen mit einer GLP-1-RA-Therapie (Lira-, Dula-, Albiglutid oder Exenatid) über 26 Wochen nach Randomisierung beendet. HbA_{1c} sank deutlicher in der iGlarLixi-Gruppe im Vergleich zu der GLP-1-RA-Gruppe, obgleich das Körpergewicht unter iGlarLixi anstieg ((+ 1,7 ± 3,9 kg). Nüchtern- und postprandiales Insulin sanken signifikant mit einer 35 %-igen Verbesserung der β -Zellsensitivität für Glukose [206].

Lang-wirksame GLP-1-RAs

Liraglutid

In einer randomisierten Studie bei adipösen Patienten führte Liraglutid bei allen intensivbehandelten Patienten zu einem größeren Gewichtsverlust als Placebo: Liraglutid (3 mg/d) im Vergleich zu körperlicher Aktivität allein: 8 Wochen nach einer niedrig-Kalo-

riendiät zu einem Gewichtsverlust von 13,1 kg. Zum Ende der Studie (nach einem Jahr) betrug der Gewichtsverlust bei vermehrter körperlicher Bewegung $-4,1$ kg (95 %-KI $-7,8$ bis $-0,4$; $p = 0,03$); in der Liraglutid-Gruppe $-6,8$ kg (95 %-KI $-10,4$ bis $-3,1$; $p < 0,001$); in der Kombination körperliche Aktivität plus Lira $-9,5$ kg (95 %-KI $-13,1$ bis $-5,9$; $p < 0,001$). Die Kombinationstherapie führte auch zu einer Reduktion der Körperfettmasse um 3,9 %, was ca. 2-mal höher war als in der körperlichen Aktivitätsgruppe ($-1,7$ %; 95 %-KI $-3,2$ bis $-0,2$; $p = 0,02$) und in der Lira-Gruppe allein ($-1,9$ %; 95 %-KI $-3,3$ bis $-0,5$; $p = 0,009$) [207]. Für den GLP-1-Rezeptoragonisten (RA) Liraglutid zeigte die RCT (LEADER-Studie) positive Effekte auf klinisch relevante Endpunkte [208]. Das Follow-up der 9340 Patienten betrug im Median 3,8 Jahre. Der zusammengefasste primäre Endpunkt (Erstereignis für kardiovaskulären Tod, nichttödlichen Myokardinfarkt, nichttödlichen Schlaganfall) war unter Liraglutid im Vergleich zu Placebo signifikant niedriger (13 vs. 14,9 %; HR 0,87; 95 %-KI 0,78–0,97; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und $p = 0,01$ für Überlegenheit). Weniger Patienten starben aus kardiovaskulären Gründen (4,7 vs. 6,0 %; HR 0,78; 95 %-KI 0,66–0,93; $p = 0,007$). Die Gesamtmortalität war unter Liraglutid ebenfalls geringer (8,2 vs. 9,6 %; HR 0,85; 95 %-KI 0,74–0,97; $p = 0,02$). Damit konnte erstmals auch für einen GLP-1-RA in einer RCT ein positiver Effekt auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen werden.

In einer Subanalyse der LEADER-Studienpopulation zeigte sich, dass 72 % der Patienten eine Gefäßerkrankung zu Beginn der Studie hatten. 23 % dieser Subpopulation hatten eine polyvaskuläre und 77 % eine monovaskuläre Erkrankung. Liraglutid führte im 54-monatigen Follow-up zu einer Reduktion von MACE: bei polyvaskulärer Krankheit (HR 0,82; 95 %-KI 0,66–1,02) und bei monovaskulärer Erkrankung (HR 0,82; 95 %-KI 0,71–0,95) im Vergleich zu Placebo. Bei Patienten ohne Gefäßkomplikationen fanden sich keine positiven Effekte von Liraglutid [209]. In die gleiche Richtung deutet die Analyse von Marso et al. [210], die bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko eine Reduktion von Myokardinfarkten unter Liraglutid nachweisen konnte. In der von Duan et al. 2019 publizierten Metaanalyse [211] fanden sich bei Patienten in der Liraglutidgruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen niedrigere Risiken für: MACE (RR 0,89, 95 %-KI 0,82–0,96, $p = 0,002$), akuter Myokardinfarkt (RR = 0,85, 95 %-KI 0,74–0,99, $p = 0,036$), Gesamtmortalität (RR 0,84, 95 %-KI 0,74–0,96, $p = 0,009$) und kardiovaskulären Tod (RR 0,77, 95 %-KI 0,65–0,91, $p = 0,002$). Die Schlaganfallinzidenz konnte in der Liraglutid-Gruppe jedoch nicht reduziert werden (RR 0,86, 95 %-KI 0,70–1,04, $p = 0,124$).

In der Analyse sekundärer renaler Endpunkte in der LEADER-Studie war Liraglutid im Vergleich zu Placebo mit einer niedrigeren Rate der Entwicklung und Progression des renalen Kompositendpunkts (HR 0,78; 95 %-KI 0,67–0,92; $p = 0,003$) und der Persistenz einer Makroalbuminurie (HR 0,74; 95 %-KI 0,60–0,91; $p = 0,004$) assoziiert [212].

Eine gepoolte Analyse der Daten aus der SUSTAIN 6- (Semaglutid s. c.; Laufzeit 2,1 Jahre) und der LEADER-Studie (Liraglutid; 3,8 Jahre) zeigte eine signifikante Reduktion der Albuminurie von 24 % (95 % CI, 20 %-27 %) im Vergleich zu Placebo im Zeitraum von 2 Jahren. Mit Semaglutid (1 mg) und Liraglutide wurde der Verlust der eGFR deutlich verlangsamt, wobei der Effekt größer war, wenn die eGFR < 60 ml/min vs > 60 ml/min war. Der protektive Ef-

fekt beider GLP-1-RAs war demnach größer bei Menschen mit einer präexistierenden chronischen Niereninsuffizienz [213].

In einer Post-hoc-Analyse der LEADER-Studie wurde untersucht, ob eine höhere jährliche Rate von Hypoglykämien (definiert als selbst gemessene Plasmaglukose von $< 3,1$, mmol/l; 56 mg/dl; Hypo-Grad 1) zu häufigen schweren Hypoglykämien (Zustand der einer Fremdhilfe bedurfte; Hypo-Grad 2) führt. Gleichzeitig wurde die Assoziation von Hypoglykämien mit kardiovaskulärem Outcome geprüft. Es fand sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Hypo-Grad 1 (2–11 pro Jahr vs 12 pro Jahr) und von Hypo-Grad 2: adjustierte HR 5,01 [95 % CI, 2,84–8,84]. Bei Patienten mit Hypo-Grad 1 (> 12 Episoden jährlich) fand sich eine klare Assoziation mit MACE (HR 1,50 [95 % CI, 1,01–2,23]), kardiovaskulärem Tod (HR 2,08 [95 % CI, 1,17–3,70]) und Gesamtmortalität (HR 1,80 [95 % CI, 1,11–2,92]). Es muß daher das Ziel sein, schwere Hypoglykämien nicht nur zu registrieren, sondern auch zu dokumentieren und zu vermeiden [214].

In der LIRA-PRIME-Studie wurden unter Real-World-Bedingungen Patienten, die unter Metformin eine unzureichende metabolische Kontrolle aufwiesen (HbA1c im Mittel 8,2 %), randomisiert. Eine Gruppe wurde zu Liraglutid, die Kontrollgruppe zu einem OAD randomisiert. Je nach Präferenz des behandelnden Arztes wurden folgende OADs verordnet: SGLT-2-Inhibitor (48 %), DPP-4-Hemmer (40 %), Sulfonylharnstoff (11 %), Thiazolidendion (1,1 %) oder alpha-Glucosidase-Hemmer (0,5 %). Der Beobachtungszeitraum war unter Lira länger als unter OADs (109 vs 65 Wochen). Die Änderungen von HbA1c und Körpergewicht waren unter Lira signifikant besser als unter OAD. Die Hypoglykämieraten waren in beiden Gruppen vergleichbar [215].

Die Metaanalyse von Kristensen et al. [216] zeigte eine signifikante Reduktion von MACE von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,82–0,94; $p < 0,0001$) unter GLP-1-RA. Die Hazard Ratios waren für Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse 0,88 (95 %-KI 0,81–0,96; $p = 0,003$), für tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfall 0,84 (95 %-KI 0,76–0,93; $p < 0,0001$) und 0,91 (95 %-KI 0,84–1,00; $p = 0,043$) für nicht tödlichen und tödlichen Myokardinfarkt. GLP-1-RA führten zu einer Senkung der Gesamtmortalität von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,83–0,95; $p = 0,001$) und zur Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz von 9 % (HR 0,91; 95 %-KI 0,83–0,99; $p = 0,028$). Der zusammengesetzte renale Endpunkt (Entwicklung einer neuen Makroalbuminurie, Reduktion der eGFR, Progression zur terminalen Niereninsuffizienz) verringerte sich um 17 % (HR 0,83; 95 %-KI 0,78–0,89; $p < 0,0001$), hauptsächlich durch die Reduktion der Albuminurie. Es wurde unter GLP-1-RA nicht über ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien, Pankreatitis oder Pankreaskarzinome berichtet.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die sehr ausführliche und kritische Metaanalyse von Liu et al. [217]. Die Gesamtmortalität war etwas geringer unter GLP-1-RAs im Vergleich zu Kontrolltherapien: OR 0,89 (95 %-KI 0,80–0,98).

Die Assoziation von GLP-2-RAs mit renalen Ereignissen unter Real-World-Bedingungen wurde in einer großen skandinavischen Studie analysiert [210]. 38 731 Nutzer von GLP-1-RA (Liraglutid 92,5 %, Exenatid 6,2 %, Lixisenatid 0,7 %, Dulaglutid 0,6 %) wurden 1:1 in einer propensity-gematchten Kontrollgruppe unter DPP-4-Hemmern untersucht. Der primäre Kompositendpunkt (Nierensatztherapie, renal bedingter Tod und Hospitalisierung wegen re-

naler Komplikationen) war unter GLP-1-RA deutlich niedriger als unter DPP-4-Inhibitor-Therapie: HR 0,76 (95 %-KI 0,68–0,85). Insbesondere die Nierenersatztherapie (HR 0,73, 95 %-KI 0,62–0,87) und die Hospitalisierungsrate (HR 0,73, 95 %-KI 0,65–0,83) waren mit GLP-1-RA signifikant niedriger [218].

Der G-BA hat in seiner Entscheidung vom 17.01.2019 (BAnz AT 22.03.2019 B5) Liraglutid einen Zusatznutzen zuerkannt und es in die strukturierten Behandlungsprogramme für Typ-2-Diabetes aufgenommen.

Dulaglutid

Im AWARD-Studienprogramm zeigten sich für Dulaglutid eine effektive Blutglukose- und Gewichts-senkung sowie eine niedrige Hypoglykämieinzidenz, wenn Dulaglutid als Mono- und Kombinationstherapie mit prandialem und basalem Insulin eingesetzt wurde. Eingeschlossen waren auch Patienten mit verschiedenen Graden einer chronischen Niereninsuffizienz [219]. Die multizentrische (371 Studienzentren in 24 Ländern), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über die kardioresalen Effekte einer Dulaglutid-Therapie (REWIND-Studie; 1,5 mg s. c. wöchentlich) wurde kürzlich publiziert [220, 221]. Eingeschlossen wurden 9901 Patienten mit Typ-2-Diabetes (mittleres Alter 66 Jahre, HbA_{1c}-Wert im Mittel 7,2%). Diese Untersuchung unterscheidet sich von den bisher veröffentlichten Studien zum kardiovaskulären und renalen Outcome unter GLP-1-RA durch folgende wichtige Punkte: längere Beobachtungsdauer (im Median 5,4 Jahre); 69% der Studienteilnehmer hatten zwar kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber keine klinisch manifesten kardiovaskulären Vorerkrankungen; und das Verhältnis zwischen Frauen und Männern war ziemlich ausgewogen (46% Frauen). Im Vergleich zu Placebo konnte Dulaglutid den medianen HbA_{1c}-Ausgangswert von 7,2% über die gesamte Studie senken (HbA_{1c}: –0,46% für Dulaglutid, +0,16% für Placebo; Körpergewicht: –2,95 kg Dulaglutid, –1,49 kg Placebo). Darüber hinaus zeigte Dulaglutid eine Reduktion des sekundären kombinierten mikrovaskulären Endpunktes (HR 0,87; 95 %-KI 0,79–0,95), wobei diese Reduktion vorwiegend das renale Outcome betraf (HR 0,85; 95 %-KI 0,77–0,93; p = 0,0004). Der primäre Endpunkt 3P-MACE wurde unter Dulaglutid signifikant gesenkt (HR 0,88; 95 %-KI 0,79–0,99; p = 0,026), ebenso wie das Risiko eines nichttödlichen Schlaganfalls (HR 0,76; 95 %-KI 0,61–0,95; p = 0,017). Es fanden sich keine Risikoreduktionen für folgende Endpunkte: nicht tödlicher und tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Im Vergleich zu Placebo gab es unter Dulaglutid keine Unterschiede in Bezug auf relevante Nebenwirkungen: Krebserkrankungen (Pankreas, medulläres Schilddrüsenkarzinom, andere Schilddrüsenkarzinome), akute Pankreatitis oder Pankreasenzym erhöhungen, Lebererkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Hypoglykämierate.

In einer explorativen Analyse der REWIND-Daten [221], renale Outcome-Daten betreffend, fand sich unter Dulaglutid eine signifikante Risikoreduktion für den zusammengefassten renalen Endpunkt (neu aufgetretene Makroalbuminurie, eGFR-Senkung von $\geq 30\%$ oder chronische Nierenersatztherapie; HR 0,85; 95 %-KI 0,77–0,93; p = 0,0004) mit dem eindeutigsten Effekt in Bezug

auf die Makroalbuminurie-Komponente (HR 0,77; 95 %-KI 0,68–0,87; p < 0,0001).

In einer Post-hoc-Analyse der REWIND-Studie betrug die Inzidenz von MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) oder nicht kardiovaskulärem Tod in der Dulaglutid-Gruppe 35,8 und in der Placebo-Gruppe 40,3 pro 1000 Personenjahre (HR 0,90, 95 %-KI 0,82–0,98, p = 0,020). Die Inzidenzdaten zu einem komplexeren MACE (MACE plus Herzinsuffizienz, instabile Angina oder Revaskularisierung) waren eindrücklicher: Dulaglutid vs. Placebo 67,1 vs. 74,7 pro 1000 Personenjahre: HR 0,93 (95 %-KI 0,87–0,99) p = 0,023 [222].

Der Outcome der REWIND Studie in Bezug auf die kardiovaskulären Endpunkte war vergleichbar, unabhängig, ob die Patienten zu Beginn eine Metformin-Therapie hatten: Der zusammengesetzte Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod, oder Tod unbekannter Ursache zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede: mit Metformin vs ohne Metformin: HR 0,92 (95 % CI, 0,81–1,05) vs. mit Metformin 0,78 (0,61–0,99; Interaktion: p = 0,18) [223].

Im G-BA-Beschluss vom 16.07.2020 wurde Dulaglutid ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zuerkannt bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes Antidiabetikum) die Blutglukose nicht ausreichend kontrollieren, sowohl bei Patienten ohne Niereninsuffizienz und bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz (CKD Stadium 3 und 4).

Semaglutid

Semaglutid s. c.

Semaglutid 1 × wöchentlich s. c. zeigte im Vergleich zu anderen GLP-1-RAs eine stärkere HbA_{1c}-Wert-Senkung (–0,4%) und einen größeren Gewichtsverlust (–2,5 kg) [224].

In der STEP-1-Studie mit Semaglutid (1 × wöchentlich s. c.) wurde in dem Beobachtungszeitraum von 68 Wochen eine mittlere Gewichtsabnahme von –14,9% im Vergleich zu Placebo von nur –2,4% beobachtet. Die Differenz der Gewichtsabnahme von –12,4% war hochsignifikant. Mehr Patienten in der Semaglutid-Gruppe als in der Placebo-Gruppe erzielten Gewichtsabnahmen von $\geq 5\%$ (86,4% vs. 31,5%), $\geq 10\%$ (69,1% vs. 12,0%) und $\geq 15\%$ (50,5% vs. 4,9%), wobei die Werte alle mit einem p = 0,001 hochsignifikant waren [225]. In den Studien STEP 3 und STEP 4 zeigten sich ähnlich günstige Effekte von Semaglutid auf den Gewichtsverlauf [226, 227].

In der SUSTAIN-6-Studie wurde der kardiovaskuläre Nutzen durch signifikante Reduzierung des primären Endpunkts 3P-MACE gegenüber der Kontrollgruppe belegt. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko fand sich in der Semaglutid-Gruppe im Vergleich zu Placebo für den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,74; 95 %-KI 0,58–0,95) [228]. In der kürzlich erschienen Post-hoc-Analyse der SUSTAIN-6-Studie fand sich für Semaglutid 1 × wöchentlich s. c. vs. Placebo eine Risikoreduktion von MACE in allen Studienteilnehmern unabhängig von Geschlecht, Alter oder dem zu Studienbeginn vorhandenen kardiovaskulären Risikoprofil [229].

Semaglutid oral

In der PIONEER-6-Studie mit oralem Semaglutid 1 × tägl. (n = 3183 Patienten, 84,7 % > 50 Jahre mit kardiovaskulären oder chronischen renalen Komplikationen; Beobachtungszeit im Mittel 15,9 Monate) fanden sich folgende Ergebnisse: MACE wurden bei 3,8 % in der oralen Semaglutid- und 4,8 % in der Placebo-Gruppe gefunden (HR 0,79; 95 %-KI 0,57–1,11; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit); kardiovaskulärer Tod (HR 0,49; 95 %-KI 0,27–0,92); nicht tödlicher Herzinfarkt (HR 1,18; 95 %-KI 0,73–1,90); nicht tödlicher Schlaganfall (HR 0,74; 95 %-KI 0,35–1,57); Gesamtmortalität (HR 0,51; 95 %-KI 0,31–0,84) [230]. In der 2020 publizierten Metaanalyse zeigte sich, dass oral appliziertes Semaglutid gegenüber Placebo zu einer Risikoreduktion der Gesamt-(OR 0,58, 95 %-KI 0,37–0,92) und der kardiovaskulären Mortalität (OR 0,55, 95 %-KI 0,31–0,98) führte. Es zeigte aber einen neutralen Effekt im Hinblick auf Myokardinfarkt, Schlaganfall und schwere Hypoglykämien [231].

Im SUSTAIN-Programm (Semaglutid 1,0 mg 1 × wöchentlich s. c.) sank das HbA1c um 1,0 %–1,8 % deutlicher als mit Sitagliptin, Liraglutid, Exenatid (extended release), Dulaglutid, Cagliflozin und Insulin glargin. Im PIONEER-Programm senkte Semaglutid 14 mg 1 × wöchentlich oral um 1,0–1,4 % stärker als Sitagliptin, Empagliflozin und vergleichbar zu Liraglutid im Beobachtungszeitraum von 26 Wochen. Während Semaglutid s. c. das Körpergewicht deutlicher senkte als alle Vergleichssubstanzen, zeigte Semaglutid oral einen Vorteil gegenüber Sitagliptin und Liraglutid, aber nicht gegenüber Empagliflozin [232].

In einer neuen Analyse wurde berichtet, dass im PIONEER-Programm (PIONEER 1–5, 7 und 8) die Änderungen von HbA1c und Körpergewicht gegenüber Baseline signifikant größer unter Semaglutid oral und die Odds ratio für das Ziel HbA1c < 7,0 % für Semaglutid (14 mg flex) vergleichbar zu Semaglutid 7 mg und günstiger zu den Vergleichstherapien (Empagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin) waren. Bei asiatischen Patienten war die Senkung des HbA1c stärker als bei anderen ethnischen Gruppen (-1,5 % bis -1,8 % vs -0,6 % bis -1,6 %). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren signifikant häufiger unter Semaglutid oral im Vergleich zu allen anderen Vergleichssubstanzen [233]. In einer kombinierten Post-hoc-Analyse der beiden kardiovaskulären Outcome-Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurde der Effekt von Semaglutid bei Patienten mit einem Kontinuum des anfänglichen kardiovaskulären Risikos analysiert. Dabei zeigte Semaglutid im Vergleich zu Vergleichstherapien eine signifikante absolute und relative Risikoreduktion von MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) über das gesamte Spektrum des kardiovaskulären Risikos. Dies fand sich auch bei den einzelnen Komponenten von MACE [234].

In der kürzlich erschienenen erneuten Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 [235] stellten die Autoren die Analysen jedoch in einen breiteren Kontext zu den Ergebnissen der anderen Studien SUSTAIN 1–5 und PIONEER 1–5, 7–8 dar. Die Hazard Ratio für MACE betrug 0,85 mit einem großen Konfidenzintervall (95 %-KI: 0,55–1,33) wegen der geringen Eventraten in den meisten Studien.

Die Behandlung mit GLP-1-RAs oder SGLT2-Hemmern war im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren oder anderen Antidiabetika oder keiner Therapie in der Metaanalyse von Zheng SL et al. mit einer

signifikant niedrigeren Gesamtmortalität verbunden (HR 0,88; 95 %-KI 0,81–0,94 bzw. HR 0,80; 95 %-KI 0,71–0,89). Ähnliche Daten fand man auch für die kardiovaskuläre Mortalität sowie für den Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz im Vergleich zu den Kontrollgruppen [236].

In der 2017 erschienenen Metaanalyse der GLP-1-RAs Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid und Semaglutid ergab sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer Nephropathie im Vergleich zu anderen Antidiabetika (OR 0,74; 95 %-KI 0,60–0,92; $p = 0,005$) [237]. Die Post-hoc-Analyse von Mann et al. [238] der Studien SUSTAIN 1–7 zeigte, dass Semaglutid initial zu einer Verminderung der eGFR bei normaler und leicht eingeschränkter Nierenfunktion (in der SUSTAIN-6-Studie mit 1,0 mg Semaglutid) führte. Ab der Woche 30 fand sich in den Studien SUSTAIN 1–5 und in SUSTAIN 7 und in Woche 104 für SUSTAIN 6 kein Unterschied der eGFR zwischen den Semaglutid- vs. den Placebo-Gruppen. In den Studien SUSTAIN 1–6 sank die Albuminurie bei Patienten mit Mikro- und Makroalbuminurie. Bei Patienten mit Normoalbuminurie fand sich kein Unterschied der Albuminurie vom Beginn der Studie bis zu deren Ende.

Empagliflozin und Semaglutid oral zeigen vergleichbare kardiovaskuläre Mortalitäts-Risiken. Die jährlichen NNT (Number Needed to Treat) für Empagliflozin in der EMPA-REG-OUTCOME Studie betrug 141 (95 % CI, 104–230) und für Semaglutid oral in der PIONEER 6 Studie ebenfalls 141 (95 % CI, 95–879). Die Kosten für die zwei Therapieoptionen sind aber deutlich günstiger für Empagliflozin, so dass diese Tatsache bei der Therapieentscheidung sicherlich eine Rolle spielen sollte [239].

Semaglutid und G-BA

In einer ausführlich begründeten Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG), des Berufsverbands der Augenärzte (BVA), der Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbands der Niedergelassenen Diabetologen (BVND) zur Dossierbewertung (A20–93, Version 1.0, Stand 28.1.2021) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Semaglutid in Form einer subkutanen Applikation sowie in einer oralen Darreichungsform für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kamen die Experten der Fachgesellschaften zu dem Schluss, dass die negative Bewertung von Semaglutid (oral und s. c.) des IQWiG unberechtigt ist [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/stellungnahmen/]. Dennoch wurde mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15.04.2021 Semaglutid kein Zusatznutzen zuerkannt (BAnz AT 02.06.2021 B5).

Albiglutid

Sicherheits- und kardioreneale Outcome-Daten wurden für Albiglutid publiziert [240], [241]. Die kardiovaskulären Endpunktdaten zu Albiglutid (HARMONY-Outcomes-Trial [242]) wurden im Jahr 2018 analysiert und publiziert. Zu diesem Zeitpunkt war Albiglutid weltweit bereits aus dem Handel genommen worden (Juli

2017). In die HARMONY-Studie wurden 9463 Patienten eingeschlossen und randomisiert (Albiglutid 30–50 mg, n=4731; Placebo n=4732). Der Beobachtungszeitraum betrug im Median lediglich 1,6 Jahre. Es fanden sich keine Hinweise für einen Unterschied in den beiden Studienarmen bezüglich wichtiger Nebenwirkungen. Im 3P-MACE zeigte sich bereits nach dieser kurzen Studiendauer eine signifikante Risikoreduktion mit Albiglutid (HR 0,78; 95 %-KI 0,68–0,90; Nichtunterlegenheit p=0,0001, Überlegenheit p=0,0006).

In einer kürzlich erschienenen Publikation berichteten die Autoren, dass Albiglutid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter einer Basis-Bolus-Insulintherapie in 54 % der Studienteilnehmer Albiglutid prandiales Insulin vollständig ersetzen konnte mit gleichzeitiger Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, Reduktion von Hypoglykämien und des Körpergewichts [243].

Efpeglenatid

Efpeglenatid ist ein exendinbasierter GLP-1-RA, der kürzlich in großen RCTs (multizentrisch und international) bei 4076 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer kardiovaskulären Krankengeschichte oder einer Niereninsuffizienz (eGFR 25,0 bis 59,9 ml/min.) und einem anderen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht wurde. Die Patienten wurden 1:1 (Efpeglenatid 4 mg; Efpeglenatid 6 mg; Placebo) randomisiert und nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,8 Jahren analysiert. Der primäre Endpunkt war MACE. Dieser wurde bei 7,0 % mit Efpeglenatid und 9,2 % mit Placebo gefunden: HR 0,73; 95 %-KI 0,58–0,92; p<0,001 für Nichtunterlegenheit; p=0,007 für Überlegenheit. Der zusammengesetzte renale Endpunkt (Verminderung der eGFR oder Makroalbuminurie) fand sich bei 13 % in der Efpeglenatid- und 18,4 % in der Placebo-Gruppe: HR 0,68; 95 %-KI 0,57–0,79; p<0,001 [244].

Die Analyse der Wirkung von Efpeglenatid in einer Kombination mit einem SGLT-2-Hemmer (zu Beginn keinen vs einen SGLT-2-Hemmer) im Vergleich zu Placebo ergab einen deutlich reduzierten MACE von HR 0,74 [95 % CI, 0,58–0,94] vs 0,70 [0,37–1,30], renaler zusammengesetzter Endpunkt HR 0,70 [0,59–0,83] vs 0,52 [0,33–0,83] und MACE oder Tod HR 0,74 [0,59–0,93] vs 0,65 [0,36–1,19]). Die Schlussfolgerung der AMPLITUDE-O-Studie ist, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Efpeglenatid unabhängig von der Begleitmedikation zu sein scheint und damit die Kombination beider Wirkprinzipien sinnvoll ist [245].

Kombinationspeptide in der nahen Zukunft (duale oder Tri-Agonisten, die mehrere Rezeptoren aktivieren können)

Tirzepatid (dualer GIP/GLP-1 Rezeptor Co-Agonist)

Tirzepatid ist ein dualer Rezeptoragonist (RA), der sowohl GIP-Rezeptoren (bevorzugt) als auch GLP-1-Rezeptoren binden und aktivieren kann [246]. Tirzepatid ist ein lineares Peptid mit 39 Aminosäuren, die entweder (bevorzugt) der Sequenz des Glukose-abhängigen insulinotropen Peptides (GIP), dem Glucagon-ähnlichen Peptid-1 (GLP-1) oder dem Exendin-4 (Carboxy-Terminus)

entlehnt sind [247]. Einige wenige Positionen sind mit Alpha-Amino-Buttersäure oder frei gewählten Aminosäuren besetzt. Tirzepatid besitzt eine Seitenkette aus einer Di-Fettsäure mit 20 C-Atomen, die ähnliche wie bei Liraglutid und Semaglutid die Bindung an Albumin vermittelt. Tirzepatid vereint die Wirkungen beider Herkunftspeptide in einem neuen Molekül [248, 249]. In den kürzlich publizierten Ergebnissen der RCT-Studie SURPASS 1 war Tirzepatid in allen Dosierungen (5 mg, n=121; 10 mg, n=121; 15 mg, n=121) im Vergleich zu Placebo (n=115) am Ende der Studie (40 Wochen) überlegen: Der mittlere HbA1c-Wert sank vom Ausgangspunkt um 1,87 % (20 mmol/mol), 1,89 % (21 mmol/mol) bzw. 2,07 % (23 mmol/mol Hb) ab. Es fand sich kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien. Unter Placebo stieg der Wert um 0,04 % (+0,4 mmol/mol Hb). Tirzepatid führte dosisabhängig zu einem Gewichtsverlust von 7,0 bis 9,5 kg [250]. Beim Vergleich der metabolischen Effekte war Tirzepatid Semaglutid nicht unterlegen, sondern überlegen in Bezug auf Reduktion des HbA1c-Werts und des Körpergewichts [251]. Als erstes Peptid einer neuen Substanzklasse steht bald eine weitere Therapieoption zur Therapie des Typ-2-Diabetes, der Adipositas und der Fettleber zur Verfügung [252, 253].

In einer vorab festgelegten („pre-specified“) kardiovaskulären Metaanalyse unter Einschluss aller 7 RCTs (SURPASS-Programm) mit Daten über eine Intervention von >26 Wochen wurde die Zeit bis zum 1. Ereignis von MACE-4 (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) zwischen Tirzepatid und den Vergleichssubstanzen (Insulin, degludec, Insulin glargin, Semaglutid (1 mg) oder Dulaglutid (1,5 oder 0,75 mg) berechnet. Die HRs waren für Tirzepatid versus Vergleichssubstanzen: MACE-4 0,80 (95 % CI, 0,57–1,11), kardiovaskulärer Tod 0,90 (95 % CI, 0,50–0,61) und für Gesamtmortalität 0,80 (95 % CI, 0,51–1,25) [254]. In den 7 RCTs, die für eine weitere Metaanalyse verwendet wurden, zeigte Tirzepatid im Vergleich zu den Vergleichstherapien eine, wenn auch relativ geringe Reduktion der mittleren Plasmaglukose, eine deutlich bessere Gewichtsabnahme im Vergleich zu GLP-1-RAs zwischen 1,7 kg (Tirzepatid 5 mg) und 7,2 kg (Tirzepatid 15 mg). Die Hypoglykämieraten waren vergleichbar mit Placebo, aber deutlich geringer als unter Basalinsulin. Speziell mit einer Tirzepatid-Dosis von 15 mg kam es zu vermehrter Übelkeit OR 5,60 [95 % CI, 3,12–10,06], Erbrechen OR 5,50 [95 % CI, 2,40–12,59] und Durchfällen OR 3,31 [95 % CI, 0,40–7,85]. Eine vorzeitige Beendigung der Tirzepatid-Therapie war daher häufiger [255].

In der ersten Cochrane-Analyse von Tirzepatid wurden 6 RCTs (n=3484 Patienten) eingeschlossen [256]. Tirzepatid hatte in dieser Analyse signifikant günstigere Effekte auf Plasmaglukose (prandial und postprandial), HbA1c, Lipidprofil und besonders eindrücklich auf die Gewichtsentwicklung im Vergleich zu Dulaglutid, Semaglutid, Insulin degludec und Insulin glargin im Zeitraum von einem Jahr. Wegen der Daten-Heterogenität und des Publikations-Bias stuften die Autoren aber die bisherigen Daten im Grading auf moderat bis niedrig ein.

Sicherheitsaspekte von GLP-1-RAs

Eine **Retinopathie** blieb unter GLP-1-RAs unverändert bis auf Semaglutid, das einen negativen Einfluss auf Augenhintergrundveränderungen aufwies (OR 1,75; 95%-KI 1,10–2,78; $p = 0,018$) [237]. Ob dies mit der raschen Optimierung des Stoffwechsels im Zusammenhang steht, wird diskutiert [257]. Im Übrigen waren nur Patienten mit vorbestehender Retinopathie betroffen. Eine entsprechende Studie zur Klärung des Retinopathierisikos unter Semaglutid wurde aufgelegt (ClinicalTrials.gov number, NCT03811561). Die Metaanalyse von Avgerinos et al. über orales Semaglutid zeigte jedoch keinen Hinweis auf eine höhere Rate von Retinopathien [231]. Die Metaanalysen von Sattar [258], von Bethel et al. [259] und Wang et al. [260] fanden kein höheres Risiko für eine Retinopathie unter GLP-1-RAs. Auch in der AngioSafe T2D-Studie bekräftigen die Autoren, dass GLP-1-RA keinen Effekt auf die Angiogenese und keine Assoziation von GLP-1-Ra-Exposition auf eine schwere Retinopathie zeigten [261].

Pankreatitis und Cholezystolithiasis sowie Neoplasien: Von 113 Studien, die in die Analyse von Monami et al. [262] eingeschlossen wurden, fanden sich in 13 Studien keine Angaben zu Pankreatitis. In 72 Studien wurden keine Pankreatitis- und Pankreaskarzinom-Ereignisse berichtet. Bei den verbliebenen Studien ($n = 28$) war die Inzidenz von Pankreatitis und Pankreaskarzinomen unter GLP-1-RAs vergleichbar mit den Vergleichsmedikationen (Pankreatitis OR 0,93; 95%-KI 0,65–1,34; $p = 0,71$; Pankreaskarzinome OR 0,94; 95%-KI 0,52–1,70; $p = 0,84$). Das Risiko für Gallensteine war jedoch erhöht (OR 1,30; 95%-KI 1,01–1,68; $p = 0,041$). In der 2020 publizierte umfangreiche Analyse von RCTs mit inkretinbasierten Therapien (SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin), EXAMINE (Alogliptin), TECOS (Sitagliptin), ELIXA (Lixisenatide) sowie Liraglutide in LEADER und Semaglutid in SUSTAIN-6) konnte im Gegensatz zu Therapien mit DPP-4-Inhibitoren keine signifikante Risikosteigerung für Pankreatitis und Pankreaskarzinome für GLP-1-RA gefunden werden [263]. In der Metaanalyse von Cao et al. fand sich ebenfalls kein Hinweis für ein erhöhtes Krebsrisiko unter der Therapie mit GLP-1-RAs [259]. In der 2018 publizierte Metaanalyse von Bethel et al. [264] fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf Pankreatitis, Pankreaskarzinom und medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Patienten unter GLP-1-RA-Therapie im Vergleich zu mit Placebo behandelten Studienteilnehmern. Auch die große multinationale populationsbasierte Kohortenstudie mit 1532 513 Patienten, die vom 1. Januar 2007 bis zum 30. Juni 2013 eingeschlossen und bis 30. Juni 2014 nachverfolgt wurden, zeigte keine Assoziation mit einem höheren Risiko für eine Pankreatitis unter inkretinbasierten Therapien im Vergleich mit anderen OADs [265]. Diese Daten passen zu den Ergebnissen einer Metaanalyse von Real-World-Daten, die ebenfalls keinen Hinweis für ein höheres Risiko für eine Pankreatitis unter inkretinbasierten Therapien fand [266].

Die Rate von Cholangiokarzinomen war unter inkretinbasierter Therapie in einer großen kürzlich erschienen Kohortenstudie nicht erhöht [267]. Auch in einer aktuellen Metaanalyse fand sich kein Hinweis für ein höheres Risiko für Mammaneoplasien unter GLP-1-RA-Therapie [268].

Inkretinbasierte Therapien und Fettleber

Nichtalkoholische Fettleber (NASH) ist ein Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes, ist häufig bei Menschen mit Typ-2-Diabetes vorhanden und ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert. In einer kürzlich erschienenen Studie mit einer Beobachtungsdauer von 72 Wochen wurden 380 Patienten mit NASH und einer Fibrose F2 und F3 randomisiert und erhielten Semaglutide s. c. (0,1 mg; $n = 80$ oder 0,2 mg; $n = 78$ oder 0,4 mg; $n = 82$) oder Placebo ($n = 80$). Im Gegensatz zu Placebo fand sich eine Rückbildung der Fettleber ohne Progredienz der Fibrose bei Semaglutide: 40 % in der 0,1-mg-Gruppe, 36 % in der 0,2-mg-Gruppe und 59 % in der 0,4-mg-Gruppe. In der Placebogruppe betrug die Verbesserung nur 17 % ($p < 0,001$ für Semaglutid 0,4 mg vs. Placebo). Neoplasien (benigne, maligne oder nicht spezifiziert) wurden jedoch bei 15 % der Patienten in der Semaglutid- und bei 8 % in der Placebo-Gruppe gefunden, wobei keine spezifischen Organmanifestationen beobachtet wurden [269].

In einer Substudie der SURPASS-3-Studie wurden 296 Patienten randomisiert für eine Therapie mit Tirzepatid 5 mg, $n = 71$; Tirzepatid 10 mg, $n = 79$; Tirzepatid 15 mg, $n = 72$; und Insulin degludec, $n = 74$ teilzunehmen. Die Ausgangsdaten (demographisch und klinisch) waren ähnlich. Der Ausgangsfettgehalt der Leber (LFC) betrug 15,7 %. Nach 52 Wochen wurden die Daten der Patienten mit Tirzepatid 10 und 15 mg gepoolt (LFC: -8,1 %) und mit der Gruppe unter Insulin degludec (LFC: 3,4 %) verglichen. Der Unterschied von -4,7 % war signifikant (95 % CI -6,72–-2,70; $p < 0,0001$). Es fand sich unter Tirzepatid auch eine Reduktion des viszeralen Fetts, des abdominellen subkutanen Fetts und des Körpergewichts. Diese Änderungen waren jedoch nicht signifikant [270]. In der kürzlich aktualisierten S2k-Leitlinie Nichtalkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde Folgendes mit starkem Konsens empfohlen [271]:

- Aufgrund der günstigen Effekte auf die NASH sollten bei nicht-zirrhotischen NAFLD-Patienten mit Typ-2-Diabetes (Metformin plus) Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Analoga, z. B. Liraglutid oder Semaglutid, eingesetzt werden.
- Der Einsatz von Sodium dependent glucose transporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren, z. B. Empagliflozin und Dapagliflozin oder des Thiazolidindions Pioglitazone kann bei diesen Patienten erwogen werden.
- Patienten mit NASH-assoziiierter Leberzirrhose und Typ-2-Diabetes können bei kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A und normaler Nierenfunktion Metformin erhalten.

Kombination von GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Inhibitoren

Verglichen mit einer GLP-1-RA-Monotherapie war bei 7 analysierten Studien ($n = 1913$ Patienten) der HbA_{1c}-Wert um 0,61 % (95%-KI -1,09 % bis -0,14 %, 4 Studien) niedriger, die Körpergewichtsreduktion betrug (-2,59 kg, -3,68 bis -1,51 kg, 3 Studien) und die Senkung des systolischen Blutdrucks (-4,13 mmHg, -7,28 bis -0,99 mmHg, 4 Studien). Die Monotherapie mit SGLT2-Hemmern führte zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 0,85 %,

–1,19 % bis –0,52 %, 6 Studien) und des systolischen Blutdrucks (–2,66 mmHg, –5,26 bis –0,06 mmHg, 6 Studien). Das Körpergewicht war in 5 analysierbaren Studien unverändert (–1,46 kg, –2,94 bis 0,03 kg). Die Kombinationstherapie führte nicht zu vermehrten schweren Hypoglykämien. Daten zu klinischen Endpunkten waren unzureichend [272]. In drei Fall-Kontrollstudien wurde die Assoziation einer Therapie mit SGLT-2-Hemmer, GLP-1-Ras und deren Kombination mit dem Risiko für MACCE (schwere kardiovaskuläre, Herzinsuffizienz und cerebrale Ereignisse) untersucht. Die Daten stammen aus England und Wales (primary care data from the Clinical Practice Research Datalink and Secure Anonymised Information Linkage Databank with linkage to hospital and mortality records), Jeder Patient mit einem MACCE wurde gematcht mit bis zu 20 Kontrollpersonen. Von den 336.334 Personen mit Typ-2-Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankungen entwickelten 5,5 % einen MACCE. In einer Typ-2-Diabetes-Kohorte mit 411.206 Personen ohne Herzinsuffizienz (HF) hatten 4,4 % eine HF. Verglichen mit anderen Therapieregimes fanden sich adjustierte gepoolte OR (95 % CI) für MACCE mit SGLT-2-Hemmer 0.82 (0.73, 0.92), mit GLP-1-RAs 0.93 (0.81, 1.06) und mit der Kombination aus SGLT-1-Inhib. Plus SGLT-2-RA 0.70 (0.50, 0.98). Vergleichbare Daten erhielt man für die HF: SGLT-2-Inhibitoren 0.49 (0.42, 0.58), GLP-1-RA 0.82 (0.71, 0.95), und SGLT2i/GLP-1-RA 0.43 (0.28, 0.64) [273].

Insuline

Bei den vielfältigen Möglichkeiten der oralen antidiabetischen Therapie mit oder ohne Kombination mit GLP-1-RAs kann eine Insulintherapie in vielen Fällen in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Eine notwendige Insulingabe sollte dann jedoch nicht – wie teilweise zu beobachten – um Jahre verzögert werden [274]. Dabei ist die Insulintherapie gut mit anderen Antidiabetika kombinierbar, und die Vielzahl der Insuline und Injektionshilfen erleichtert eine Individualisierung der Therapie.

Eine umfangreiche Diskussion über neue Insuline würde jedoch den Rahmen dieser Praxisempfehlungen bei Weitem sprengen. Aber als Beitrag zu 100 Jahre Insulin wurden umfangreiche Reviews publiziert [275–277].

In den Praxisempfehlungen haben sich die Autoren auf wenige Aspekte neuer Insulinpräparationen konzentriert.

Basalinsulin-Analoga

Insulin degludec (n = 3818) ist Insulin glargin 100 (n = 3819) in der Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Hinblick auf MACE nicht unterlegen. Die HbA_{1c}-Werte waren in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren identisch (7,5 ± 1,2 %), die Nüchtern-Plasmaglukosewerte waren aber unter Insulin degludec signifikant niedriger. Die Hazard Ratio betrug 0,91 (95 %-KI 0,78–1,06) für den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall). Dagegen war die Rate schwerer Hypoglykämien (sekundärer Endpunkt) unter Insulin degludec (4,9 %) signifikant niedriger als unter Insulin glargin 100 (6,6 %) (HR 0,60; 95 %-KI 0,48–0,76; p < 0,001). Die Rate schwerer Nebenwirkungen wie benigne und maligne Neoplasien war vergleichbar (DEVOTE Study [278]). In der DEVOTE-Studie

konnte erneut gezeigt werden, dass nachgewiesene schwere Hypoglykämien in einem Zeitraum von 15–365 Tagen vor dem klinischen Endpunkt mit einer erhöhten Rate der Gesamtmortalität assoziiert waren [279].

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass **Insulin glargin 300** ein flacheres Wirkprofil besitzt, dass die Wirkung etwas länger anhält und die Tag-zu-Tag-Variabilität geringer ist als unter Insulin glargin 100. Die metabolischen Kontrollen waren unter beiden Insulinen vergleichbar, während die Rate nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin glargin 300 signifikant niedriger war als unter Insulin glargin 100 [280–282].

Im DELIVER-PROGRAMM wurden die elektronischen Gesundheitsdaten (Real-World-Daten) von Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin glargin 300 erhielten, verglichen mit denen, die mit Insulin glargin 100, Insulin detemir oder Insulin degludec behandelt wurden [283]. Gla-300 zeigte wie Insulin degludec eine bessere blutglukosesenkende Effektivität im Vergleich zu Gla-100 oder Insulin detemir und signifikant niedrigere Hypoglykämieraten. Damit fanden sich unter Real-World-Bedingungen die gleichen positiven metabolischen Effekte wie bei RCTs.

Insulin glargin 100-Biosimilar: Pharmakokinetik und -dynamik sind für Insulin glargin 100 und Insulin glargin 100-Biosimilar bei Menschen ohne und mit Typ-2-Diabetes vergleichbar [284, 285]. In der Metaanalyse von Yamada et al. [286] fanden sich keine Unterschiede zwischen Biosimilar-Insulinen und den Original-Insulinen in Bezug auf HbA_{1c}-Wert, Fasten-Plasmaglukose, Hypoglykämien, Injektionsstellenreaktionen, Insulin-Antikörper, allergische Reaktionen und Mortalität.

Beim Vergleich verschiedener Insulinanaloga (Insulin glargin und Insulin degludec) mit Humaninsulin fand sich in einer großen Kohortenstudie aus Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden und Großbritannien kein Hinweis für ein erhöhtes Karzinomrisiko, weder für Insulin glargin noch für Insulin degludec im Vergleich zu Humaninsulin für die 10 untersuchten Karzinome in einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren [287].

Kombinationen von langwirkendem Insulin plus GLP-1-RA

Die fixe Kombination von langwirkendem Insulin plus GLP-1-RA oder freie Kombinationen simultan oder konsekutiv haben Vorteile im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie mit prandialem und basalem Insulin in Bezug auf Therapieadhärenz, Rate von Unterzuckerungen, den Gewichtsverlauf und den Verbrauch von Insulin. Im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie traten mit GLP-1-RA jedoch häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf [288–290]. In einer aktuellen Metaanalyse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Kombinationen von Basalinsulin mit langwirkenden GLP-1-RA in Bezug auf Gewichtsreduktion, HbA_{1c}-Wert-Senkung, niedrigere Nüchternplasmaglukosewerte und Vorteilen in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen den Kombinationen von Basalinsulin mit kurzwirksamen GLP-1-RA überlegen waren [291].

In einer Vergleichsstudie von Insulin glargin 100 mit dem GLP-1-RA Lixisenatid (iGlar-Lixi) mit der Kombination von biphasischen Insulin aspart 30 (30 % Insulin aspart und 70 % Insulin aspart Protamin) über 26 Wochen war iGlar-Lixi der Insulin-Fixkombina-

tion überlegen: HbA_{1c}-0,2 % [97.5 %, CI -0,4–0,1], Körpergewicht -1.9 kg [95 % CI, -2,3–1,4]). Die Inzidenz und die Rate an Hypoglykämien (Grad 1 und 2) war unter iGlar-Lixi signifikant niedriger [292].

Die erste in Deutschland zugelassene Fixkombination ist Insulin glargin (100 I.E./ml) und Lixisenatid (s. o.).

Schnellwirkende Insulin-Analoga

Insulin lispro 200 zeigt potenzielle Vorteile eines höher konzentrierten Insulins vor allem bei starker Insulinresistenz (z. B. Adipositas), da weniger Volumen bei gleicher Menge Insulin injiziert werden muss. Im Vergleich zu Insulin lispro 100 zeigte Insulin lispro 200 signifikante Verbesserungen der Variabilität der Nüchternblutglukose, des HbA_{1c}-Werts, der Hypoglykämierate und der Zufriedenheit mit der Therapie. Gleichzeitig konnten 20 % Insulin eingespart werden [293].

Das **ultraschnelle Insulin aspart** hat infolge rascherer Absorption eine doppelt so schnelle Anflutung im Blut und damit insbesondere in den ersten 30 Minuten nach Injektion eine etwa 50 % höhere Insulinwirkung mit signifikant niedrigeren postprandialen Blutglukosewerten. Wegen des schnelleren Wirkungseintritts ist es noch besser steuerbar, insbesondere bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und solchen mit einer Insulinpumpentherapie [294]. Ultraschnelles Insulin aspart zeigte im Vergleich zu Insulin aspart bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (ONSET 2 Trial) eine vergleichbare Reduktion des HbA_{1c}-Werts (Beobachtungszeit 26 Wochen); die Glukosewerte 1 Stunde postprandial waren nach Injektion von schnellem Insulin aspart signifikant niedriger, aber nicht die 2–4 Stunden nach einer Testmahlzeit. Die Gesamtraten schwerer Hypoglykämien waren nicht unterschiedlich zwischen den beiden Insulinpräparationen. Das relative Risiko von Hypoglykämien 0–2 Stunden postprandial war unter schnellem Insulin aspart jedoch signifikant höher (RR 1,60; 95 %-KI 1,13–2,27) [295].

Die Insulinwirkung von ultraschnell wirkendem Insulin lispro (URLI = Ultra Rapid Lispro Insulin) führte zu einer deutlich besseren postprandialen Glukosekontrolle, ganz gleich ob dieses Insulin vor, während oder nach der Mahlzeit (-15 bis +15 Minuten) s. c. gespritzt wurde [296]. Die postprandialen Glukose-Exkursionen über 5 Stunden wurden mit URLI um 29 % bis 105 % gesenkt. Aktuelle Daten zur günstigeren Pharmakokinetik und -dynamik von URLI im Vergleich zu Insulin lispro wurden für die subkutane Injektion und die kontinuierliche Gabe für Patienten mit Typ-1-, wie Typ-2-Diabetes publiziert [297].

Literatur

[1] Lawall H, Huppert P, Rümenapf G et al. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Register Nr. 065–003 2015; gültig bis 29.11.2020, in Überarbeitung
 [2] Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109 063.
 [3] Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes 2016. Im Internet: www.leitlinien.de/nvl/html/netz.hautkomplikationen; Gültigkeit abgelaufen

[4] Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen 2018. Im Internet: www.leitlinien.de/nvl/diabetes/fusskomplikationen; wird überprüft, da Gültigkeit abgelaufen

[5] Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. S2k-Leitlinie: Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen 2015. AWMF-Register Nr. 021–025

[6] Wang R, Song Y, Yan Y et al. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 254: 193–199

[7] Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage. Im Internet: www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz

[8] Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung, Version 6. Im Internet: www.leitlinien.de/themen/khk

[9] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S175–S184

[10] The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–154

[11] Unick JL, Gaussoin SA, Hill JO et al. Objectively assessed physical activity and weight loss maintenance among individuals enrolled in a lifestyle intervention. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 1903–1909

[12] The Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with longterm cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913–921

[13] Gregg EW, Lin J, Bardenheier B et al. Impact of Intensive Lifestyle Intervention on Disability-Free Life Expectancy: The Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1040–1048

[14] Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI; Look AHEAD Research Group et al. Weight change 2 years after termination of the intensive lifestyle intervention in the Look AHEAD Study. *Obesity* 2020; 28: 893–890

[15] Yang D, Yang Y, Li Y et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: from mechanism to orientation. *Ann Nutr Metab* 2019; 74: 313–321

[16] Tarp J, Støle AP, Blond K et al. Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019; 62: 1129–1142

[17] Liu Y, Ye W, Chen Q et al. Resistance exercise intensity is correlated with attenuation of HbA_{1c} and insulin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: E140

[18] Thomsen S, Westergaard Kristensen GD, Weigelt N et al. Maintaining changes in physical activity among type 2 diabetics – A systematic review of rehabilitation interventions. *Scand J Med Sci Sports* 2021; 31: 1582–1591

[19] Jansson AK, Chan LX, Lubans DR et al. Effect of resistance training on HbA_{1c} in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diab Res Care* 2022; 10: e002 595.

- [20] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54: 353–368
- [21] Balducci S, Haxhi J, Sacchetti M et al. Relationships of Changes in Physical Activity and Sedentary Behavior With Changes in Physical Fitness and Cardiometabolic Risk Profile in Individuals With Type 2 Diabetes: The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES_2). *Diabetes Care* 2022; 45: 213–221.
- [22] www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html
- [23] Lazarus B, Wu A, Shin JI et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function. A community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 903–910
- [24] Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ et al. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1620–1629
- [25] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 313–324
- [26] Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA et al. Metformin and second- or third generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD012368
- [27] Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J* 2021; 42: 2574–2576
- [28] Rena G, Mordi IR, Lang CC. Metformin: still the sweet spot for CV protection in diabetes? *Curr Opin Pharmacol* 2020; 54: 202–208
- [29] Gonzalez-Gonzalez JG, Solis RC, Gonzalez-Colmenero AD et al. Effect of metformin on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109821
- [30] Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D et al. Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2021; 44: 2775–2782
- [31] Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 409–419
- [32] Thakur S, Daley B, Klubo-Gwiedzinska J. The role of the anti-diabetic drug metformin in the treatment of endocrine tumors. *J Mol Endocrinol* 2019; 63: R17-R35
- [33] De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Curr Probl Cancer* 2020; 44: 100488
- [34] Rahmani J, Manzari N, Thompson J et al. The effect of metformin on biomarkers associated with breast cancer outcomes: a systematic review, meta-analysis, and dose-response of randomized clinical trials. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 37–49
- [35] Fong W, To KKW. Drug repurposing to overcome resistance to various therapies for colorectal cancer. *Cell Mol Life Sci* 2020; 76: 3383–3406
- [36] Aljofan M, Riethmacher D. Anticancer activity of metformin: a systematic review of the literature. *Future Sci OA* 2019; 5: FSO410
- [37] Feng Z, Zhou X, Liu N. et al. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14955
- [38] Park YMM, Bookwalter DB, O'Brien KM et al. A prospective study of type 2 diabetes, metformin use, and risk of breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 351–359
- [39] Lv Z and Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol* 2020; 11: 191
- [40] Prodromidou A, Lekka S, Fotiou A et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50: 102164
- [41] Wang Q, Shi M Effect of metformin use on the risk and prognosis of colorectal cancer in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Anti-cancer Drugs* 2022; 33: 191–199
- [42] Wensink MJ, Lu Y, Tian L. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring. A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 665–673
- [43] Khunti K, Knighton P, Zaccardi F et al. Prescription of glucose lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 293–303
- [44] Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical Management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 786–98
- [45] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 546–550
- [46] Wargny M, Potier L, Gourdy P et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia* 2021; 64: 778–794
- [47] Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 695–697
- [48] Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 11–30
- [49] Oshima M, Jun M, Ohkuma T et al. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia* 2019; 62: 1988–1997
- [50] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- [51] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE on behalf of the CAROLINA Investigators et al. Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155–1116
- [52] Rados DV, Pinto LC, Remonti LR et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med* 2016; 13: e1001992
- [53] Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: A methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40: 706–714

- [54] Bain S, Druyts E, Balijepalli C et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 329–335
- [55] Zhuang XD, He X, Yang DY et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166 371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 79
- [56] Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-analysis of sulphonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther* 2018; 9: 1431–1440
- [57] Simpson SH, Lee J, Choi S et al. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 43–51
- [58] Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009 008
- [59] Hemmingsen B, Schroll JB, Jorn Wetterslev J et al. Sulphonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2: E162-E175
- [60] Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci M et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomized, multicenter trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887–897
- [61] Ogundipe O, Mazidi M, Chin KL et al. Real-world adherence, persistence, and in-class switching during use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis involving 594,138 patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2021; 58: 39–46
- [62] Khan MS, Solomon N, DeVore AD. Clinical Outcomes With Metformin and Sulphonylurea Therapies Among Patients With Heart Failure and Diabetes. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 198–210
- [63] Chen K, Kang D, Yu M et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1029–1033
- [64] Patorno E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan C et al. Using real world data to predict findings of an ongoing phase IV cardiovascular outcome trial: Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride. *Diabetes Care* 2019; 42: 2204–2210
- [65] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326
- [66] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335
- [67] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242
- [68] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular Events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79
- [69] Perkovic V, Toto R, Cooper ME et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1803–1812
- [70] Monami M, Ahrén B, Dicembrini I et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 112–120
- [71] Xu S, Zhang X, Tang L et al. Cardiovascular effects of dipeptidylpeptidase-4 inhibitor in diabetic patients with and without established cardiovascular disease: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med* 2017; 129: 205–215
- [72] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–1591
- [73] Ling J, Cheng P, Ge L et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 249–272
- [74] Li L, Li S, Deng K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016; 352: i610
- [75] Guo WQ, Li L, Su Q et al. Effect of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on heart failure: A network meta-analysis. *Value Health* 2017; 20: 1427–1430
- [76] Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849–870
- [77] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8–16
- [78] Xie Y, Bowe B, Gibson AK et al. Comparative Effectiveness of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and Sulphonylureas on Risk of Kidney Outcomes: Emulation of a Target Trial Using Health Care Databases. *Diabetes Care* 2020; 43: 2859–2869
- [79] Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10: CD013 650.
- [80] Dougherty J, Guirguis E, Thornby KA et al. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Pharmacotherapy* 2021; 55: 65–79
- [81] Kumar J, Memon RS, Shahid I et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 44–51.
- [82] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025

- [83] Koufakis T, Mustafa OG, Zebekakis P et al. Oral antidiabetes agents for the management of inpatient hyperglycaemia: so far, yet so close. *Diabet Med* 2020; 37: 1418–1426
- [84] Du H, Wang DW, Chen C. The potential effects of DPP-4 inhibitors on cardiovascular system in COVID-19 patients. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 10 274–10 278
- [85] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2021; 44:1379–1386
- [86] Yang Y, Cai Z, Zhang J. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0251 916.
- [86a] Khunti K, Knighton P, Zaccardi F et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 293–303
- [87] Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 284–286
- [88] Pinto LC, Rados DV, Barkann SS et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 782
- [89] Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 1238
- [90] Overbeek JA, Bakker M, van der Heijden AAWA et al. Risk of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on site specific cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34: e3004
- [91] Dicembrini I, Monterege C, Nreu B et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159: 107 981
- [92] Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018; 360: k872
- [93] Li G, Crowley MJ, Tang H et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and risk of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2019; 42: e119–e121
- [94] Radel JA, Pender DN, Shah SA. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Inflammatory Bowel Disease Risk: A Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 697–704
- [95] Storgaard H, Gluud LL, Bennett C et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166 125
- [96] Monami M, Liistro F, Scatena A et al. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1213–1222
- [97] Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 495–502
- [98] Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA et al. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018; 44: 112–120
- [99] Seidu S, Kunutsor SK, Cos X et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12: 265–283
- [100] Rådholm K, Wu JH, Wong MG et al. Effects of sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes – A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 140: 118–128
- [101] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8–16
- [102] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–1591
- [103] Aronson R, Frias J, Goldman A et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1453–1460
- [104] Hollander P, Hill J, Johnson J et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on Metformin. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1335–1343
- [105] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39
- [106] Zaman M, Memon RS, Amjad A et al. Effect of ertugliflozin on glycemic levels, blood pressure and body weight of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2020; 19: 1873–1878
- [107] Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116–2124
- [108] Täger T, Atar D, Agewall S et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 1421–1435
- [109] Liu L, Shi FH, Xu H et al. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2022; 12: 752 440
- [110] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100: e26 431

- [111] Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386: 2024–2034
- [112] Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018; 55: 503–514
- [113] Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2394–2404
- [114] Dave CV, Schneeweiss S, Patorno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 434–438
- [115] McGovern AP, Hogg M, Shields BM et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e001 238
- [116] Engelhardt K, Ferguson MCK, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 543–548
- [117] Yang JY, Wang T, Pate V et al. Real-world evidence on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use and risk of Fournier's gangrene. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e000 985
- [118] Silverii GA, Dicembrini I, Monami M et al. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 272–275
- [119] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657
- [120] Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 Individuals. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2348–2355
- [121] Bai Y, Jin J, Zhou W et al. The safety outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with different renal function: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 1365–1374.
- [122] Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J* 2021; 42: 1728–1738
- [123] Ruanpeng D, Ungrprasert P, Sangtian J et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: e2903
- [124] Tang HL, Li DD, Zhang JJ et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 1199–1206
- [125] Li X, Li T, Cheng Y et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3170
- [126] Hidayat K, Du X, Shi BM. Risk of fracture with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in real-world use: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2019; 30: 1923–1940
- [127] Zhuo M, Hawley CE, Paik JM et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors With Fracture Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2130 762
- [128] Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 2300–2303
- [129] Monami M, Nreu B, Zannoni S et al. Effects of SGLT2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53–60
- [130] Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017; 60: 1385–1389
- [131] Liu J, Li L, Li S et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1619–1627
- [132] Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2133–2145
- [133] Thiruvankatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N. et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2019; 123: 27e36
- [134] Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and perioperative considerations. *Anaesthesia* 2018; 73: 1008–1018
- [135] Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2019; 846: 23–29
- [136] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357
- [137] Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A. et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606–617
- [138] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139: 2516–2527
- [139] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528–2536
- [140] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008
- [141] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27: 1954–1960
- [142] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22–31

- [143] Waijjer SW, Vart P, Cherney DZI et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia* 2022; 65: 1085–1097
- [144] Kawai Y, Uneda K, Yamada T et al. Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183: 109146
- [145] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845–854
- [146] Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174: 108737
- [147] Bae JH, Park EG, Kim S et al. Comparative Renal Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Individual Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36: 388–400
- [148] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA 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 randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573
- [149] Kaze AD, Zhuo M, Seoyoung C, Kim SC et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 47
- [150] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
- [151] Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH et al. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3025–3035
- [152] McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 949–959
- [153] Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334
- [154] Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 610–621
- [155] Verma S, Mazer CD, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: sub-analysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomized trial. *Diabetologia* 2018; 61: 1712–1723
- [156] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424
- [157] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461
- [158] Packer M, Butler J, Zannad F et al. for the EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 1531–1533
- [159] Butler J, Milton Packer M, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43, 416–426
- [160] https://www.gba.de/downloads/40-268-4342/2017-04-20_DMPARL_Aenderung-Anlage-1_DMP-Diabetes-mellitus_TrG.pdf
- [161] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–1435
- [162] Rosenstock J, Frias J, Páll D et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 520–529
- [163] Hollander P, Liu J, Hill J et al. Ertugliflozin Compared with Gliclazide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 193–207
- [164] Cherney DZI, Heerspink HJL, Frederich R et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials. *Diabetologia* 2020; 63: 1128–1140
- [165] Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial; VERTIS CV Investigators. *Diabetologia* 2021; 64: 1256–1267
- [166] Marrs JC, Anderson SL. Ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Context* 2020; 9: 2020–7-4
- [167] Dagogo-Jack S, Pratley RE, Cherney DZI et al. Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: an analysis from the VERTIS CV randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9: e002484
- [168] Zhao LM, Huang JN, Qiu M et al. Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27362
- [169] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306
- [170] Yu J, Li J, Leaver PJ et al., Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS Program and CRE-DENCE trial. *Cardiovasc Res* 2021; 118: 1103–1114
- [171] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117–128

- [172] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B et al. for SCORED investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–139
- [173] Avgerinos I, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Sotagliflozin for patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 106–114
- [174] Zou CY, Liu XK, Sang YQ et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e18245
- [175] Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis update. *Am Heart J* 2021; 233: 86–91
- [176] Qiu M, Ding L, Zhou H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine* 2021; 100: e25121
- [177] Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 14
- [178] Li CX, Liang S, Gao L et al. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0244689
- [179] Lin FJ, Wang CC, Hsu CN et al. Renoprotective effect of SGLT-2 inhibitors among type 2 diabetes patients with different baseline kidney function: a multi-center study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 203
- [180] Lin DS, Lee JK, Hung CS et al. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021; 64: 2676–2686
- [181] Teo YH, Yoong CSY, Syn NL et al. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 1453–1464
- [182] Teo YH, Teo YN, Syn NL et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019463
- [183] Barbarawi M, Al-Abdoh A, Barbarawi O et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 951–960
- [184] Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 236
- [185] Giugliano D, Longo M, Caruso P et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1672–1676
- [186] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26431
- [187] Kaze AD, Zhuo M, Kim SC et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 47
- [188] Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59: 1333–1339
- [189] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E et al. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „thrifty substrate“ hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108–1114
- [190] Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure. *Heart Failure Reviews* 2021; 26: 603–622
- [191] Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61: 2098–2210
- [192] Yurista SR, Chong CR, Badimon JJ et al. Therapeutic Potenzial of Ketone Bodies for Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1660–1669
- [193] Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 123–139
- [194] Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ et al. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 2011; 60: 1561–1565
- [195] Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1263–1273
- [196] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240–1250
- [197] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239
- [198] Fudim M, White J, Pagidipati NJ et al. Effect of Once-weekly exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus with and without heart failure and heart failure-related outcomes. Insights from the EXSCEL trial. *Circulation* 2019; 140: 1613–1622
- [199] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Effects of exenatide long-acting release on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 1051–1060
- [200] Jabbour SA, Frías JP, Ahmed A et al. Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 2528–2536

- [201] Bethel MA, Patel RA, Merrill P et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105–113
- [202] van der Aart – van der Beek AB, van Raalte DH, Guja C et al. Exenatide once weekly decreases urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and elevated albuminuria: Pooled analysis of randomized active controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1556–1566
- [203] Inaishi J, Saisho Y. Exenatide Once Weekly for Management of Type 2 Diabetes: A Review. *Clin Pharmacol* 2022; 14: 19–26
- [204] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257
- [205] Home P, Blonde L, Kalra S et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2179–2188
- [206] Ferrannini E, Niemoeller E, Dex T et al. Fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide (iGlarLixi) improves β -cell function in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1159–1165
- [207] Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med* 2021; 384: 1719–1730
- [208] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [209] Verma S, Bhatt DL, Bain SC et al. Effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and polyvascular disease. *Circulation* 2018; 137: 2179–2183
- [210] Marso SP, Nauck MA, Monk Fries T et al. Myocardial infarction subtypes in patients with type 2 diabetes mellitus and the effect of liraglutide therapy (from the LEADER Trial). *Am J Cardiol* 2018; 121: 1467–1470
- [211] Duan CM, Wan TF, Wang Y et al. Cardiovascular outcomes of liraglutide in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98: e17860
- [212] Mann JFE, Ørsted DD, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839–848
- [213] Shaman AM, Bain SC, Bakris GL et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022; 145: 575–585.
- [214] Heller SR, Geybels MS, Iqbal A et al. A higher non-severe hypoglycaemia rate is associated with an increased risk of subsequent severe hypoglycaemia and major adverse cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes in the LEADER study. *Diabetologia* 2022; 65: 55–64
- [215] Unger J, Allison DC, Kaltoft M et al. Maintenance of glycaemic control with liraglutide versus oral antidiabetic drugs as add-on therapies in patients with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone: A randomized clinical trial in primary care (LIRA-PRIME). *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 204–211
- [216] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–785
- [217] Liu J, Li L, Deng K et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357: j2499
- [218] Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B et al. Use of glucagon like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43: 1326–1335
- [219] Mac Isaac RJ. Dulaglutide and Insulin: How can the AWARD studies help guide clinical practice? *Diabetes Ther* 2020; 11: 1627–1638
- [220] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130
- [221] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131–138
- [222] Dagenais GR, Rydén L, Leiter LA et al. Total cardiovascular or fatal events in people with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors treated with dulaglutide in the REWIND trial: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 199
- [223] Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J* 2021; 42: 2565–2573.
- [224] Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR et al. Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2019; 45: 102–109
- [225] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al., STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989
- [226] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al.; STEP 3 Investigators Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1403–1413
- [227] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M et al.; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1414–1425
- [228] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [229] Leiter LA, Bain SC, Hramiak I et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 73
- [230] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851

- [231] Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 335–345
- [232] Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645617
- [233] Aroda VR, Bauer R, Christiansen E. Efficacy and safety of oral semaglutide by subgroups of patient characteristics in the PIONEER phase 3 programme. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1338–1350
- [234] Husain M, Bain SC, Holst AG et al. Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 156
- [235] Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645566
- [236] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–1591
- [237] Dicembrini I, Nreu B, Scatena A et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54: 933–941
- [238] Mann JFE, Hansen T, Idorn T et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 880–893
- [239] Hammerman A, Moore CM, Aboalhasan E. Usefulness of Empagliflozin Versus Oral Semaglutide for Prevention of Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2022; 170: 128–131
- [240] Home PD, Ahrén B, Reusch JEB et al. Three-year data from 5 HARMONY phase 3 clinical trials of albiglutide in type 2 diabetes mellitus: Longterm efficacy with or without rescue therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 131: 49–60
- [241] Ahrén B, Carr MC, Murphy K et al. Albiglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An integrated safety analysis of the HARMONY phase 3 trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126: 230–239
- [242] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Harmony outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529
- [243] Rosenstock J, Nino A, Soffer J et al. Impact of a Weekly Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist, Albiglutide, on Glycemic Control and on Reducing Prandial Insulin Use in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Multiple Insulin Therapy: A Randomized Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 2509–2518
- [244] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Epeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 896–907
- [245] Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH. Epeglenatide and Clinical Outcomes With and Without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2022; 145: 565–574
- [246] Coskun T, Sloop KW, Loghin C et al: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18: 3–14
- [247] Zhao F, Zhou Q, Cong Z et al: Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nat Commun* 2022; 13: 1057
- [248] Frias JP, Nauck MA, Joanna Van DO J et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 938–946
- [249] Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 525–544
- [250] Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–155
- [251] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes; SURPASS-2 Investigators. *N Engl J Med* 2021; 385: 503–515
- [252] Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 1352–1355
- [253] Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2451–2459
- [254] Sattar N, McGuire DK, Pavo I. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; 28: 591–598.
- [255] Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022; 17: 1–11
- [256] Dutta D, Surana V, Singla R et al. Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; 25: 475–489
- [257] Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889–897
- [258] Sattar N, Lee MMY, Kristensen S et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–662

- [259] Bethel MA, Diaz R, Castellana N. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care* 2021; 44: 290–296
- [260] Wang F, Mao Y, Wang H et al. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2022; 42: 17–28
- [261] Gaborit B, Julla JB, Besbes S et al. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists, Diabetic Retinopathy and Angiogenesis: The AngioSafe Type 2 Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105: dgz069
- [262] Monami M, Nreu B, Scatena A et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1233–1241
- [263] Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 699–704
- [264] Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2019; 66: 157–165
- [265] Azoulay L, Filion KB, Platt RW et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1464–1473
- [266] Wang T, Wang F, Gou Z et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324 515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 32–41
- [267] Ueda P, Wintzell V, Melbye M et al. Use of incretin-based drugs and risk of cholangiocarcinoma: Scandinavian cohort study. *Diabetologia* 2021; 64: 2204–2214
- [268] Piccoli GF, Mesquita LA, Stein C et al. Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 912–921
- [269] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113–1124
- [270] Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 393–406
- [271] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025
- [272] Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1857–1868
- [273] Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 909–918
- [274] Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 488–496
- [275] Landgraf R, Aberle J. Hundert Jahre – Insulin bleibt aktuell und notwendig. *Diabetologie* 2021; 16: 1–13
- [276] Retnakaran R, Zinman B. The ongoing evolution of basal insulin therapy over 100 years and its promise for the future. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24 (Suppl. 1): 17–26.
- [277] Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P et al. One-hundred years evolution of prandial insulin preparations: From animal pancreas extracts to rapid-acting analogs. *Metabolism* 2022; 126: 154935
- [278] Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2017; 377: 723–732
- [279] Pieber TR, Marso SP, McGuire DK et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018; 61: 58–65
- [280] Lau IT, Lee KF, So WY et al. Insulin glargine 300 U/mL for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 273–284
- [281] Ritzel R, Roussel R, Giaccari A et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 541–548
- [282] Bonadonna RC, Renard E, Cheng A et al. Switching to insulin glargine 300 U/mL: Is duration of prior basal insulin therapy important? *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 19–25
- [283] Blonde L, Bailey T, Sullivan SD et al. Insulin glargine 300 units/mL for the treatment of individuals with type 2 diabetes in the real world: A review of the DELIVER programme. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1713–1721
- [284] Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963 016 insulin glargine and EU and US-approved versions of lantus insulin glargine in healthy subjects: Three randomized euglycemic clamp studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 2226–2233
- [285] Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963 016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, doubleblind controlled trial (ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metabol* 2015; 17: 734–741
- [286] Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K et al. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1787–1792
- [287] But A, De Bruin ML, Bazelier MT et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 1691–1703
- [288] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. Insulin and glucagon-like peptide1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017; 40: 614–624
- [289] Guja C, Frías JP, Somogyi A et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1602–1161

- [290] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2291–2301
- [291] Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Metaanalysis. *Diabetes Care* 2020; 43: 2303–2312
- [292] Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L et al; for the SOLIMix Trial investigators. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 2361–2370
- [293] Gentile S, Fusco A, Colarusso S et al. A randomized, open-label, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin U-100 versus concentrated lispro insulin U-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment adherence. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 445–450
- [294] Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 682–688
- [295] Bowering K, Case C, Harvey J et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The ONSET 2 trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 951–957
- [296] Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R et al. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra-rapid lispro. *Diabetes Obes Metab* 2022: 1–13
- [297] Leohr J, Kazda C, Liu R et al. Ultra-rapid lispro shows faster pharmacokinetics and reduces postprandial glucose excursions versus Humalog® in patients with type 2 diabetes mellitus in a randomized, controlled crossover meal test early phase study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 187–195