



Diabetes mellitus Typ 2

Paradigmenwechsel in der Arzneimitteltherapie

Charlotte Wernicke und Knut Mai, Berlin

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine komplexe Stoffwechselstörung mit erhöhtem Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen. Das Kernziel einer Diabetestherapie besteht in der Reduktion von Morbidität und Mortalität. In den letzten Jahren haben kardiovaskuläre Endpunktstudien den Horizont der Diabetestherapie fachübergreifend erweitert und wesentliche Änderungen des Therapiealgorithmus hervorgerufen. Diese Übersicht ordnet die neuen Studiendaten in die klinische Praxis ein.

Arzneimitteltherapie 2019;37:389–401.

Die Rate an Patienten mit Typ-2-Diabetes ist in den letzten Jahren zunehmend gestiegen. Es ist aktuell davon auszugehen, dass mehr als 7 % der deutschen Bevölkerung unter Typ-2-Diabetes leiden [26]. Die Diagnose kann über den HbA_{1c}-Wert erfolgen (Tab. 1). Allerdings ist die Sensitivität im Grenzbereich zwischen 5,7 und 6,4 % (39–47 mmol/mol) nicht optimal [25], sodass bei diesen Werten weiterhin die Diagnostik mittels wiederholter Glucose-Bestimmungen oder die Durchführung eines oralen Glucose-Toleranztests erforderlich sind.

Die Vermeidung makrovaskulärer (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) inklusive der Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen sowie die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität zählen zu den vorrangigen Behandlungs- und Betreuungszielen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [5]. Die Hauptursache der Diabetes-assoziierten Mortalität stellen kardiovaskuläre Erkrankungen dar, insbesondere eine koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Komplikationen [16]. Patienten mit Typ-2-Diabetes haben zudem ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz. Eine schlechtere Blutzuckerkontrolle, ein hoher BMI (Body-Mass-Index) und eine eingeschränkte Nierenfunktion sind wichtige Prädiktoren [52]. Besteht bereits eine Herzinsuffizienz, erhöht sich die Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Nichtdiabetikern um 30 bis 50 % [33]. Eine diabetische Nephropathie betrifft etwa 40 % aller Typ-2-Diabetiker und verschlechtert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erheblich [49].

Angesichts dieser Daten kommt der Auswahl der therapeutischen Strategie und der Wirkung auf diese Spätfolgen eine

wesentliche Bedeutung zu. Im individuellen Patientenfall müssen für die Therapieplanung allerdings die Faktoren Patientenpräferenz, Alter und (Ko-)Morbidität, Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich Diabetes-bedingter Folgeerkrankungen) und UAW (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen berücksichtigt werden [13].

Weiterhin wird die Festlegung eines individuellen HbA_{1c}-Zielkorridors bei der Therapie empfohlen. Grundsätzlich erscheint hinsichtlich der Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Wert im Bereich von 6,5 bis 7,5 % (48–58 mmol/mol) sinnvoll. Obwohl mit steigendem HbA_{1c} das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Tod stetig zunimmt, und dies besonders ab einem HbA_{1c} von >6,5 % [46, 57], ist eine Senkung des HbA_{1c}-Werts auf unter 6,5 % nur zu empfehlen, wenn diese Senkung durch eine nebenwirkungsarme und sichere Therapiestrategie erreichbar ist. Hier sind in den NVL (Nationalen Versorgungsleitlinien) zum einen alleinige Änderungen des Lebensstils und zum anderen Medikamente verankert, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen wie schwere Hypoglykämien, substanziellen Gewichtsanstieg oder Herzinsuffizienz tragen, und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist. Angesichts des bei Hypoglykämien

Univ.-Prof. Dr. med. Knut Mai, Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (einschließlich Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: knut.mai@charite.de

Dr. med. Charlotte Wernicke, Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (einschließlich Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tab. 1. Diagnosekriterien des Diabetes mellitus Typ 2 (venöses Plasma; mod. nach [25])

Befund	Nüchtern-glucose	Glucose im oGTT* nach 2 h	Beliebiger Zeitpunkt	HbA _{1c}
Normalbefund	<100 mg/dl	<140 mg/dl		<5,7 % (<39 mmol/mol)
Gestörte Nüchtern-glucose	100–125 mg/dl	<140 mg/dl		–
Gestörte Glucosetoleranz	<100 mg/dl	140–199 mg/dl		5,7–6,4 % (39–47 mmol/mol)
Diabetes mellitus	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl**	≥200 mg/dl	≥6,5 % (≥48 mmol/mol)

*oGTT: oraler Glucose-Toleranztest; **zusätzliche Symptome (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, etc.)

erhöhten Risikos von kardiovaskulären Ereignissen [65] sollten hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika vermieden werden. Daher ist beispielsweise unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin eine maximale HbA_{1c}-Senkung auf 7 % (53 mmol/mol) zu empfehlen [5]. Wahrscheinlich profitieren von einer Senkung des HbA_{1c} in den Bereich von 6,5 % vor allem Patienten vor dem 65. Lebensjahr mit kurzer Diabetesdauer und fehlenden mikro- und makrovaskulären Komplikationen [10]. Daher erscheint es sinnvoll, die normnahe HbA_{1c}-Einstellung vor allem auf diese Patientengruppen zu begrenzen. Im Gegensatz dazu sollte bei älteren Patienten mit Diabetesdauer über zehn Jahren und bestehenden Komplikationen eher ein HbA_{1c}-Zielbereich um 7,5 % angestrebt werden. Bei älteren multimorbiden Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung kann ein HbA_{1c}-Ziel von 8 % (64 mmol/mol) noch tolerabel sein. Prinzipiell ist auch eine Anhebung des HbA_{1c}-Zielbereichs bei einer stark eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate (eGFR < 30 ml/min) empfohlen, um das Hypoglykämie-Risiko zu reduzieren.

Die Ergebnisse verschiedener kardiovaskulärer Endpunktstudien haben in den letzten Jahren grundlegende Veränderungen in der Therapie bewirkt. Insbesondere zeigte sich für diverse SGLT2-Hemmer und GLP-1-Analoga eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Angesichts der unterschiedlichen Ausgangslagen und Komorbiditäten sollten die vielfältigen medikamentösen Optionen hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile bei der Behandlung im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden.

Zwischenfazit

Eine Senkung des HbA_{1c}-Werts auf unter 6,5 % ist nur zu empfehlen, wenn diese Senkung durch eine nebenwirkungsarme und sichere Therapiestrategie erreichbar ist. Wahrscheinlich profitieren von einer Senkung des

HbA_{1c} in den Bereich von 6,5 % vor allem Patienten vor dem 65. Lebensjahr mit kurzer Diabetesdauer und fehlenden mikro- und makrovaskulären Komplikationen.

Metformin

Metformin stellt weiterhin die Erstlinientherapie des Typ-2-Diabetes dar. Es zeichnet sich vor allem durch die relativ gute HbA_{1c}-Senkung ohne raschen Wirkungsverlust sowie das fehlende Risiko einer Gewichtszunahme und Hypoglykämie-Entwicklung aus. Weitere Gründe sind langjährige Erfahrungswerte und die geringen Kosten im Vergleich zu anderen Therapiestrategien.

Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung
BOT	Insulin-Therapie in Kombination mit oralen Antidiabetika (basal-unterstützte orale Therapie)
CT	konventionelle Insulin-Therapie
CV	kardiovaskulär
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GIP	glucose dependent insulinotropic peptide
GLP	glucagon-like peptide
HHI	Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
ICT	intensivierte konventionelle Insulin-Therapie
MACE	major cardiovascular events
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
SGLT	sodium dependent glucose transporter

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Tab. 2. Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion [Fachinformation]

	Normale Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min)	Leichte Funktions-einschränkung (eGFR 60–89 ml/min)	Mittelgradige Funktions-einschränkung (eGFR 30–59 ml/min)	Schwere Funktions-einschränkung (eGFR 15–29 ml/min)	Terminale Niereninsuffizienz (eGFR $<$ 15 ml/min)
Metformin	max. 3000 mg p.o. (verteilt auf drei Tagesdosen)	eGFR 60 bis 89 ml/min: Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden	eGFR 45 bis 59 ml/min: max. 2000 mg p.o. (verteilt auf 2–3 Tagesdosen) eGFR 30 bis 44 ml/min: max. 1000 mg p.o. (verteilt auf 2–3 Tagesdosen) Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis	eGFR $<$ 30 ml/min: Kontraindikation	–
Pioglitazon (Actos®)	max. 45 mg 1-mal/Tag p.o.	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR $>$ 4 ml/min: Keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Dialysepatienten darf Pioglitazon nicht angewendet werden
Acarbose	max. 600 mg/Tag p.o.	Keine Angabe	Keine Angabe	eGFR $<$ 25 ml/min: Kontraindikation	
SGLT2-Inhibitoren					
Dapagliflozin (Forxiga®)	10 mg 1-mal/Tag p.o.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR $<$ 60 ml/min: keine Behandlung beginnen eGFR $<$ 45 ml/min: absetzen, wenn GFR dauerhaft erniedrigt ist	–	–
Empagliflozin (Jardiance®)	max. 25 mg 1-mal/Tag p.o.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR $<$ 60 ml/min/1,73m ² : keine Behandlung beginnen. Dosis max. 10 mg 1-mal/Tag p.o. eGFR $<$ 45 ml/min/1,73m ² : absetzen, wenn eGFR dauerhaft erniedrigt ist	–	–
Ertugliflozin (Steglujan®)	max. 15 mg 1-mal/Tag p.o.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR $<$ 60 ml/min/1,73m ² : keine Behandlung beginnen. eGFR $<$ 45 ml/min/1,73m ² : absetzen, wenn eGFR dauerhaft erniedrigt ist	–	–
GLP-1-Analoga					
Liraglutid (Victoza®)	max. 1,8 mg 1-mal/Tag s.c.	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine therapeutischen Erfahrungen, Anwendung daher nicht empfohlen
Exenatid (Byetta®)	max. 10 µg 2-mal/Tag s.c.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR: 30–50 ml/min: Die Dosisescalation von 5 µg auf 10 µg sollte konservativ erfolgen	eGFR $<$ 30 ml/min: Anwendung nicht empfohlen	–
Exenatid (Bydureon®)	max. 2 mg/Woche s.c.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR 30–50 ml/min: klinische Erfahrung begrenzt, Anwendung daher nicht empfohlen	eGFR $<$ 30 ml/min: Therapie nicht empfohlen	

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Tab. 2. Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion [Fachinformation] (Fortsetzung)

	Normale Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min)	Leichte Funktions-einschränkung (eGFR 60–89 ml/min)	Mittelgradige Funktions-einschränkung (eGFR 30–59 ml/min)	Schwere Funktions-einschränkung (eGFR 15–29 ml/min)	Terminale Niereninsuffizienz (eGFR $<$ 15 ml/min)
Dulaglutid (Trulicity®)	Monotherapie: max. 0,75 mg 1-mal/Woche s. c. Kombinationstherapie: max. 1,5 mg 1-mal/Woche s. c.	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine therapeutischen Erfahrungen, Anwendung daher nicht empfohlen
DPP4-Inhibitoren					
Sitagliptin (Januvia®)	max. 100 mg 1-mal/Tag p. o.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR \geq 45 ml/min: keine Dosisanpassung eGFR 30–44 ml/min: Dosis 50 mg 1-mal/Tag p. o.	eGFR 29–15 ml/min: Dosis 25 mg 1-mal/Tag p. o.	eGFR $<$ 15 ml/min: Dosis 25 mg 1-mal/Tag p. o.
Saxagliptin (Onglyza®)	5 mg 1-mal/Tag p. o.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR \geq 45 ml/min: keine Dosisanpassung eGFR $<$ 45 ml/min: Dosis 2,5 mg 1-mal/Tag p. o.	Dosis 2,5 mg 1-mal/Tag p. o.	Nicht empfohlen für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz
Vildagliptin (Jalra®/Galvus®)	Monotherapie: 50 mg 2-mal/Tag p. o.	Keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR \geq 50 ml/min: keine Dosisanpassung eGFR $<$ 50 ml/min: 50 mg 1-mal/Tag p. o.	50 mg 1-mal/Tag p. o.	50 mg 1-mal/Tag p. o. sollte mit Vorsicht bei diesen Patienten eingesetzt werden
Sulfonylharnstoffe und Glinide					
Glimepirid (Amaryl®)	max. 6 mg/Tag p. o.	Wegen des Risikos schwerer Hypoglykämien sollte Glimepirid bei Niereninsuffizienz vermieden werden	Wegen des Risikos schwerer Hypoglykämien sollte Glimepirid bei Niereninsuffizienz vermieden werden	Kontraindikation	Kontraindikation
Glibenclamid	max. 10,5 mg/Tag p. o.	Wegen des Risikos schwerer Hypoglykämien sollte Glibenclamid bei Niereninsuffizienz vermieden werden	Wegen des Risikos schwerer Hypoglykämien sollte Glibenclamid bei Niereninsuffizienz vermieden werden	Kontraindikation	Kontraindikation
Gliquidon (Glurenorm®)	max. 120 mg/Tag p. o.	Keine Dosisanpassung erforderlich, allerdings begrenzte Datenlage und klinische Erfahrung	Keine Dosisanpassung erforderlich, allerdings begrenzte Datenlage und klinische Erfahrung	Kontraindikation	Kontraindikation
Repaglinid (Enyglid®)	max. 16 mg/Tag p. o.	Keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch nur noch bei einer eGFR $<$ 25 ml/min verordnungsfähig	Keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch nur noch bei einer eGFR $<$ 25 ml/min verordnungsfähig	Keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch nur noch bei einer eGFR $<$ 25 ml/min verordnungsfähig	Keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch nur noch bei einer eGFR $<$ 25 ml/min verordnungsfähig

Metformin reduziert den zirkulierenden Glucosespiegel durch Hemmung der hepatischen Glucoseproduktion und Verbesserung der muskulären und insbesondere hepatischen Insulinsensitivität durch indirekte Aktivierung der AMP-Kinase. Des Weiteren scheint Metformin zu einer Veränderung in der Zusammensetzung der Darmflora zu

führen [18]. Angesichts der Unterschiede in der Mikrobiota zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus [18] und der Bedeutung der Darmflora für den Glucose-Metabolismus [61] könnte dieser Mechanismus auch hinsichtlich der Metformin-vermittelten positiven Effekte auf den Glucose-Metabolismus relevant sein. Im Sinne einer

pleiotropen Wirkung könnte Metformin darüber hinaus antikanzerogene Eigenschaften durch Effekte auf die Genexpression und das Epigenom besitzen [36].

Eine Metformin-Therapie scheint auch präventive Effekte hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zu besitzen. Im Vergleich zu den großen kardiovaskulären Endpunktstudien für GLP-1-Analoga und SGLT2-Hemmer beruht die Evidenz für Metformin allerdings auf einer eher geringen Fallzahl im Rahmen der UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Während hierbei im Metformin-Arm eine signifikante Reduktion der makrovaskulären Ereignisse (u. a. Myokardinfarkt) gezeigt wurde [15], konnte der kardiovaskuläre Benefit im Vergleich zu Placebo/keiner Therapie in einer Metaanalyse nicht bestätigt werden [24]. Allerdings könnte die kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen reduziert sein [42]. Eine Therapie mit Metformin wird von den meisten Patienten gut toleriert. Vor allem in der initialen Therapiephase kommt es jedoch häufiger zu gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust und Abdominalschmerzen. Durch eine einschleichende Dosierung lassen sich diese Beschwerden reduzieren. Eine weitere seltenere Nebenwirkung sind Geschmacksveränderungen. Vorsicht ist geboten bei einer akut eingeschränkten Nierenfunktion (Tab. 2) und bei Erkrankungen, die mit einem systemischen Hypoxie- oder Hypovolämierisiko verbunden sind. Dazu gehören Sepsis, kardiovaskuläre Ereignisse oder eine schwere Gastroenteritis. In diesen Fällen scheint das geringe Risiko von Lactatazidosen erhöht zu sein, und Metformin sollte vorübergehend pausiert werden. Bezüglich des Einsatzes von Metformin bei chronischer Niereninsuffizienz deuten jüngere Analysen darauf hin, dass bei einer eGFR bis zu 30 ml/min noch ein vertretbares Risiko für eine Lactatazidose vorliegt [35]. Daher ist entgegen früherer Empfehlungen der Einsatz bei einer eGFR zwischen 30 und 45 ml/min möglich, allerdings in reduzierter Dosis (max. 1000 mg/Tag aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen). Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion und eine gute Aufklärung der Patienten sollten in dieser Situation erfolgen.

Zwischenfazit

Metformin senkt den HbA_{1c}-Wert rasch und ohne Gewichtszunahme oder Hypoglykämie-Entwicklung. Eine Metformin-Therapie scheint einen gewissen präventiven Effekt hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zu besitzen. In der initialen Therapiephase kommt es häufiger zu gastrointestinalen Beschwerden.

SGLT2-Hemmer

Für die Therapie des Typ-2-Diabetes sind in Deutschland Dapagliflozin und Empagliflozin aus der Gruppe der Hemmer des Natrium-abhängigen Glucose-Transporters 2 (SGLT2) sowohl als Einzelsubstanzen (Forxiga® bzw. Jardiance®) als auch in der Fixkombination mit Metformin (Xigduo® bzw. Synjardy®) verfügbar. Des Weiteren ist Ertugliflozin als Kombinationspräparat mit Sitagliptin (Steglujan®) erhältlich. Unter der Therapie mit SGLT2-Hemmern kommt es durch Blockade des renalen Glucose-Rücktransports zu einer vermehrten Glucosurie und damit zur Reduktion der zirkulierenden Glucose-Spiegel. Der Effekt ist abhängig von der Nierenfunktion: Die blutzuckersenkende Wirkung lässt mit abnehmender eGFR nach. Im Mittel ist eine HbA_{1c}-Senkung von 0,4 bis 0,6 Prozentpunkten möglich. Dabei ist das fehlende Hypoglykämierisiko unter SGLT2-Hemmern allein oder in Kombination mit Metformin vorteilhaft. Der durch die Glucosurie induzierte Energieverlust ermöglicht einen moderaten Gewichtsverlust von etwa 1,5 bis 1,7 kg in 12 bis 26 Wochen. Mit diesen Veränderungen ist eine geringe Senkung der Triglyceride und ein Anstieg des HDL-Cholesterin-Spiegels assoziiert [43]. Die SGLT2-Hemmung bedingt ebenfalls eine erhöhte Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung. Dies könnte unter anderem für die zu beobachtende Senkung des systolischen Blutdrucks von 2 bis 4 mm Hg und die protektiven reno-kardialen Effekte bedeutsam sein [7, 43].

Inzwischen liegen für Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin (in Deutschland nicht verfügbar) große kardiovaskuläre Endpunktstudien (EMPA-REG, DECLARE, CANVAS) vor, welche kürzlich in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden [63]. Für den primären Composite-Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Schlaganfall oder nichttödlichem Herzinfarkt (major cardiovascular events, MACE), ergab die Metaanalyse eine Risikoreduktion von 11 %. Für Dapagliflozin war die Reduktion allerdings nicht signifikant [62]. Der positive Effekt für die Reduktion von MACE ließ sich in der weiteren Subanalyse bei den Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) belegen, wohingegen keine Ereignisreduktion bei den Patienten mit ausschließlich multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren für Canagliflozin und Dapagliflozin gezeigt werden konnte [63].

Hervorzuheben ist der konsistente Nachweis einer deutlichen Reduktion des sekundären kombinierten Endpunkts aus Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung (HHI) oder kardiovaskulärem (CV) Tod von im Mittel 23 %. Insbesondere konnte durch alle Substanzen die HHI um durchschnittlich 31 % gesenkt werden. Bei vergleichbaren Effekten bezüglich dieser Endpunkte ist Empagliflozin die einzige Substanz der Klasse, für die eine signifikante Reduktion des CV-Todes von 38 % sowie der Gesamtmorta-

lität von 32 % gezeigt werden konnte [64]. Möglicherweise vermitteln SGLT2-Inhibitoren daher ihre günstigen Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte insbesondere durch eine Reduktion Herzinsuffizienz-assoziiierter Ereignisse [31].

SGLT2-Hemmer konnten in diesen Studien auch die Entstehung und Verschlechterung einer Nephropathie verzögern (relative Risikoreduktion des Composite-Endpunkts von 24 bis 40 % je nach Substanz), wobei die Progression der Makroalbuminurie reduziert werden konnte und sich ein günstigerer GFR-Verlauf als unter Placebo zeigte [20]. Die CREDENCE-Studie [50] mit Canagliflozin untersuchte das renale Outcome erstmals als primären Endpunkt und schloss ausschließlich Typ-2-Diabetiker mit Albuminurie bei diabetischer Nephropathie (eGFR 30–90 ml/min, 60 % < 60 ml/min) ein. Es zeigte sich eine Reduktion von 30 % des renalen Composite-Endpunkts, bestehend aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Creatinins und Tod durch renale oder kardiovaskuläre Erkrankung. Selbst in der Subgruppe mit einer eGFR von 30 bis 45 ml/min betrug die Risikoreduktion 25 %. Es wird aktuell angenommen, dass die Reduktion der Hyperfiltration und die assoziierte Senkung des intraglomerulären Drucks durch SGLT2-Inhibition einen wesentlichen Mechanismus der nephroprotektiven Wirkung darstellt [7].

Während für die EMPA-REG-Studie mit Empagliflozin eine etablierte ASCVD ein Einschlusskriterium war, wurde in den nachfolgenden Studien ein zunehmender Anteil von Patienten ohne ASCVD untersucht (CANVAS-Programm mit Canagliflozin etwa 34 %, DECLARE-TIMI 58 mit Dapagliflozin etwa 59 %). Erstaunlicherweise zeigte sich ein signifikanter Benefit hinsichtlich des Composite-Endpunkts aus HHI oder CV-Tod sowie renalem Outcome *unabhängig* von einer vorbestehenden ASCVD, Herzinsuffizienz oder diabetischen Nephropathie, sodass SGLT2-Inhibitoren neben der Sekundärprävention zunehmende Bedeutung in der Primärprävention erlangen könnten.

Bemerkenswert ist das bereits sehr früh nach Studienbeginn zu beobachtende Auseinanderweichen der kardiovaskulären Outcome-Kurven, was wahrscheinlich weniger durch die unter SGLT2-Hemmern zu beobachtende Blutzuckersenkung verursacht wird. Die Tatsache, dass SGLT2-Hemmer einen kardiovaskulären und renalen Benefit unabhängig von der basalen Nierenfunktion zeigen, unterstreicht dies erneut. Das Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen ist aktuell Gegenstand fachübergreifender Studien. Beispielsweise wird die Wirkung von SGLT2-Hemmern bei Herzinsuffizienz- und Niereninsuffizienz-Patienten mit und ohne Diabetes untersucht. Prospektiv ist demnach auch bei Nicht-Diabetikern sowie bei diabetischer Nephropathie bis zu einer eGFR von 30 ml/min ein gezielter Einsatz zur Verbesserung des kardiovaskulären und renalen Outcomes denkbar.

Unter Therapie mit SGLT2-Hemmern ist an das nahezu verdoppelte Risiko einer diabetischen Ketoazidose zu denken. Diese ist aufgrund der atypischen Manifestation (z. B. relativ niedrige Blutzuckerwerte) schwer zu erkennen. Risikofaktoren für die Ketoazidose unter SGLT2-Hemmer-Therapie sind ein ausgeprägter relativer Insulinmangel bei langer Dauer des Diabetes mellitus Typ 2, ein Diabetes vom Typ „Late-onset Autoimmune Diabetes of the Adult“ (LADA) mit rascher Entwicklung eines Insulinmangels, Fastenzustände, die postoperative Phase oder eine schwere Allgemeinerkrankung [54]. Die bisher erfasste Inzidenz ist jedoch gering (< 1 pro 1000 Patienten pro Jahr) [63]. Zur Risikominimierung werden eine gute Patientenschulung sowie ein vorübergehender Einnahmestopp ähnlich der Empfehlungen zu Metformin empfohlen [13]. Eine erhöhte Amputations- und Frakturrate zeigte sich nur unter Canagliflozin in der CANVAS-Studie [45], konnte aber in der CREDENCE-Studie nicht bestätigt werden [50]. Dennoch sollte bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom diesbezüglich Vorsicht geboten sein. Im Rahmen der Glucosurie besteht ein erhöhtes Risiko für genitale Pilzinfektionen, beispielsweise waren unter Empagliflozin 4,6 % der Männer und 10,8 % der Frauen versus 1,5 % bzw. 2,6 % unter Placebo betroffen [64]. Die Patienten sollten daher auf die Wichtigkeit einer guten Körperhygiene hingewiesen werden. Limitiert wird der Einsatz dieser Substanzklasse aktuell noch bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (Neubeginn nur bei eGFR \geq 60 ml/min, Beendigung einer laufenden Therapie bei eGFR \leq 45 ml/min).

Sotagliflozin (Zynquista® 200/400 mg) und Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg) sind inzwischen auch für Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Insulintherapie und einem BMI \geq 27 kg/m² zugelassen. Sotagliflozin führt als kombinierter SGLT1/2-Hemmer neben der Glucosurie durch SGLT2-Inhibition auch zu einer SGLT1-vermittelten Hemmung der Glucose-Absorption im Darm. Neben dem bekannten Vorteil der reno-kardialen Protektion ermöglicht der additive Einsatz eine Reduktion notwendiger Insulindosen und eine damit assoziierte Senkung der Hypoglykämierate [48, 53]. Der verschreibende Arzt sollte jedoch gut über das erhöhte Risiko einer diabetischen Ketoazidose aufklären und Spezialist in der Therapie des Typ-1-Diabetes sein.

Zwischenfazit

Möglicherweise vermitteln SGLT2-Inhibitoren ihre günstigen Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte insbesondere durch eine Reduktion Herzinsuffizienz-assoziiierter Ereignisse. SGLT2-Hemmer konnten in Studien auch die Entstehung und Verschlechterung einer Nephropathie verzögern.

Unter Therapie mit SGLT2-Hemmern ist an das Risiko einer diabetischen Ketoazidose zu denken. Im Rahmen der Glucosurie besteht ein erhöhtes Risiko für genitale Pilzinfektionen.

GLP-1-Analoga

Unter dem Einfluss von GLP-1 kommt es zu einer gesteigerten Insulinfreisetzung aus den Betazellen bei gleichzeitiger Hemmung der Alphazell-vermittelten Glucagon-Freisetzung. Dieser Effekt ist vom Vorhandensein erhöhter Blutglucose-Spiegel abhängig, sodass die Wirkung bei sinkenden Glucose-Werten und Erreichen einer Normoglykämie abnimmt. Dies begründet, warum GLP-1-Analoga kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko aufweisen. Die inhibierende Wirkung auf Magenentleerung und Hungergefühl führt zu einer Reduktion der Nahrungszufuhr mit einer Gewichtsabnahme von 1,5 bis 6 Kilogramm nach ungefähr 30 Wochen und je nach Substanz [1, 30]. Liraglutid (Victoza®) ist als Saxenda® auch zur medikamentösen Adipositas-Therapie zugelassen, wobei die Kosten nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Neben der Verbesserung der glykämischen Kontrolle und der Gewichtsabnahme bewirken GLP-1-Analoga günstige Effekte auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutdruck (Reduktion um 4 bis 5 mm Hg) und Lipidprofil. Der positive Effekt auf den HbA_{1c} beträgt abhängig von der Substanz und dem Ausgangs-HbA_{1c} 0,6 bis 1,6 Prozentpunkte.

Liraglutid (Victoza®) zeigte in der LEADER-Studie eine Reduktion des kardiovaskulären Composite-Endpunkts (MACE) von 13%. Außerdem waren die CV-Mortalität (-22%) sowie die Gesamtmortalität (-15%) reduziert [40]. Der überwiegende Anteil der Patienten wies eine kardiovaskuläre und/oder renale Grunderkrankung auf. Ein deutlicher Effekt wurde bei Patienten mit eingeschränkter eGFR beobachtet [37, 40].

Dulaglutid (Trulicity®) bietet gegenüber Liraglutid den Vorteil eines wöchentlichen Applikationsintervalls und erwies sich in der REWIND-Studie bezüglich des kardiovaskulären Composite-Endpunkts mit ähnlicher Effektstärke (-12%) gegenüber Placebo überlegen. Dieser Effekt wurde durch die Senkung der Rate von nichttödlichen Schlaganfällen getrieben. Die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität wurden nicht reduziert. Im Gegensatz zu den Daten der Leader-Studie zeigte sich der kardiovaskuläre Benefit in den weiteren Subanalysen unabhängig vom Vorliegen einer ASCVD [21].

In Zukunft wird mit Semaglutid (Ozempic®) ein weiteres GLP-1-Analogon mit wöchentlicher Applikation in Deutschland verfügbar sein. In der SUSTAIN-6-Studie zeigte Semaglutid mit einer relativen Risikoreduktion für den kar-

diovaskulären Composite-Endpunkt von 26% eine deutlich stärkere Effektivität. Dieser Effekt wurde ebenfalls durch die signifikante Senkung der nichttödlichen Schlaganfallrate getrieben [39]. Semaglutid scheint nicht nur in seiner kardiovaskulären Wirksamkeit, sondern auch bezüglich der HbA_{1c}, Gewichts- und Blutdruckreduktion den anderen GLP-1-Analoga überlegen zu sein. Damit einhergehend sind aber auch mehr Nebenwirkungen berichtet worden [2]. Für Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid zeigte sich außerdem ein Nutzen bezüglich des sekundären, renalen Composite-Endpunkts aus Neuauftreten oder Progression einer diabetischen Nephropathie (Risikoreduktion von 22%, 15% bzw. 36%). Die Reduktion der Albuminurie stellte jeweils den entscheidenden Effekt dar [22, 38, 39]. Die Endpunktstudien zum Einsatz von Exenatid und Lixisenatid (Lixisenatid in Deutschland außer Vertrieb) zeigten keinen kardiovaskulären Nutzen gegenüber Placebo [28, 51].

Im Vergleich zu dem wahrscheinlich eher auf die Herzinsuffizienz abzielenden Effekt der SGLT2-Inhibitoren scheinen GLP-1-Analoga vor allem auf atherosklerotisch bedingte Ereignisse Einfluss zu nehmen [31]. Gute Effekte versprechen auch neue GLP-1-basierte Therapieoptionen. So war in einer Phase-II-Studie eine Therapie mit einem dualen GIP- und GLP-1-Analogon (LY3298176) hinsichtlich Gewichtsreduktion und Blutzuckersenkung einer Dulaglutid-basierten Therapie deutlich überlegen [19].

Zu den Nebenwirkungen der GLP-1-Analoga gehören initial Übelkeit und Erbrechen, sodass eine einschleichende Dosierung empfohlen wird. Im Gegensatz zu initialen Berichten fand sich in jüngeren Metaanalysen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Pankreatitiden und Pankreaskarzinomen mehr [3, 44]. Der Einsatz von Dulaglutid und Liraglutid ist bis zu einer eGFR von 15 ml/min möglich, für Semaglutid sind die Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz begrenzt.

Zwischenfazit

GLP-1-Analoga weisen kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko auf. Neben der Verbesserung der glykämischen Kontrolle und der Gewichtsabnahme bewirken sie günstige Effekte auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutdruck und Lipidprofil. GLP-1-Analoga scheinen vor allem auf atherosklerotisch bedingte Ereignisse Einfluss zu nehmen.

DPP4-Hemmer

Neben den GLP-1-Analoga gibt es mit der Klasse der DPP4-Inhibitoren eine weitere Substanzgruppe, die in das Inkretinsystem eingreift. Die auf Placebo-Niveau liegende

Hypoglykämie-Rate, der orale Applikationsweg und die im Allgemeinen gute Verträglichkeit haben zum häufigen Einsatz dieser Substanzklasse in der Diabetologie beigetragen, auch wenn der Effekt auf das Gewicht neutral ist. Aktuell sind Sitagliptin (Januvia®), Saxagliptin (Onglyza®) und Vildagliptin (Jalra®/Galvus®) die in Deutschland verfügbaren Vertreter dieser Substanzklasse. Kombinationspräparate mit Metformin sind für alle Substanzen vorhanden. Das Blutzucker-senkende Potenzial liegt bei 0,5 bis 0,8 Prozentpunkten HbA_{1c}-Senkung.

Eine Dosisanpassung ist erst bei Erreichen einer eGFR < 45 ml/min erforderlich. Von Bedeutung für die klinische Praxis ist die Einsatzmöglichkeit von Sitagliptin und Vildagliptin auch bei terminaler Niereninsuffizienz.

Mittlerweile existieren kardiovaskuläre Endpunktstudien für Sitagliptin und Saxagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko. Hierbei fand sich trotz Reduktion diverser kardiovaskulärer Risikofaktoren und nachgewiesener kardiovaskulärer Sicherheit in beiden Studien keine Überlegenheit hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes [23, 56]. Unter Saxagliptin kam es sogar zu einer signifikant höheren Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienzen. Zudem müssen akute Pankreatitiden als mögliche unerwünschte Wirkung beachtet werden, auch wenn die Inzidenz sehr gering ist [59].

Zwischenfazit

DPP4-Hemmer sind oral verfügbar, zeigen eine gute Verträglichkeit und Hypoglykämie-Raten auf Placebo-Niveau. Allerdings sind sie gewichtsneutral und führen zu keiner Verbesserung kardiovaskulärer Endpunkte.

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Neben Metformin und Insulin stellen die Sulfonylharnstoffe mit dem in Deutschland am häufigsten verordneten Vertreter Glimperid (Amaryl®) eine der am längsten etablierten medikamentösen Therapiestrategien in der Diabetologie dar. Trotzdem werden sie unterschiedlich bewertet. Von Vorteil sind die geringen Kosten, eine breite Verfügbarkeit und eine effiziente HbA_{1c}-Senkung [27]. Nachteilig sind neben dem Sekundärversagen durch Erschöpfung der Betazell-Sekretionskapazität ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko sowie ein negativer Effekt auf die Gewichtsentwicklung. Wichtig ist vor allem die Kenntnis von protrahierten Hypoglykämien (insbesondere unter Glibenclamid aufgrund der langen Wirkdauer). Vor allem bei älteren Menschen mit eingeschränkter eGFR (< 60 ml/min) und Polypharmazie ist hier Vorsicht geboten. Gene-

rell ist die fehlende Einsatzmöglichkeit bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Ausnahme Gliquidon) eine wesentliche Einschränkung.

In der Vergangenheit wurden Sulfonylharnstoffe in Metaanalysen mit einem erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalitätsrisiko im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika assoziiert [58], auch wenn die Daten aus der UKPDS-Studie eine Reduktion von mikrovaskulären Spätschäden unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin zeigen [32]. Die einzelnen Sulfonylharnstoffe wiesen durchaus Unterschiede in ihren pharmakologischen Eigenschaften auf. Beispielsweise wurde unter Glibenclamid ein höheres kardiovaskuläres und Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu Gliclazid und Glimperid gezeigt, wobei insbesondere Gliclazid das geringste Risiko aufwies [58]. Insgesamt ist die Datenlage hierzu aber noch uneinheitlich, sodass sich in einer weiteren Metaanalyse keine erhöhte Mortalität von Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika aufzeigen ließ [60].

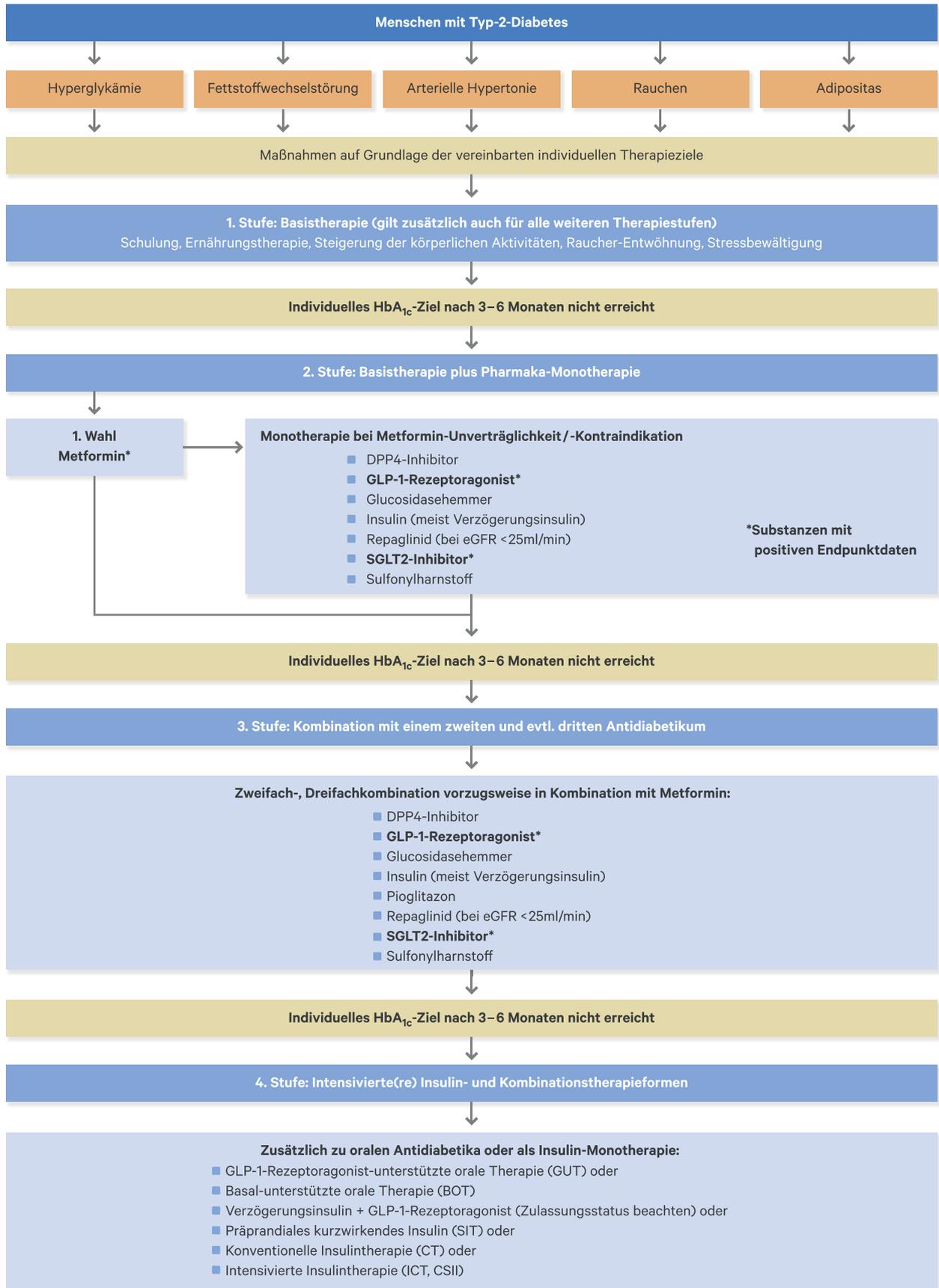
Repaglinid (Enyglid®) ist aus der Substanzklasse der Glinide aktuell das einzige verordnungsfähige Präparat in Deutschland, jedoch lediglich bei einer eGFR < 25 ml/min, sofern keine andere orale oder Insulin-Therapie möglich ist. Einer der wesentlichen Gründe ist das Fehlen von klinischen Endpunktstudien zu dieser Substanzklasse.

Zwischenfazit

Sulfonylharnstoffe sind günstig und senken effizient den HbA_{1c}. Allerdings können sie durch die erhöhte Insulinfreisetzung die Betazell-Sekretionskapazität erschöpfen und das Gewicht erhöhen. Das Hypoglykämie-Risiko ist erhöht, das kardiovaskuläre Risikoprofil unklar.

Pioglitazon

Aktuell ist Pioglitazon (Actos®) das einzige zugelassene Glitazon in Deutschland. Es ist aber nicht mehr erstattungsfähig. Das geringe Hypoglykämie-Risiko und die effiziente Blutzuckersenkung sind Vorteile dieser Substanz. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist insgesamt jedoch kritisch zu werten, da die unter Therapie zu beobachtende Gewichtszunahme, erhöhte Frakturrate und Flüssigkeitsretention eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtern kann. Bei fortgeschrittener bzw. terminaler Niereninsuffizienz (nach Ausschluss einer Herzinsuffizienz) ist Pioglitazon eines der wenigen oralen Antidiabetika, die eingesetzt werden können. Positive Effekte von Pioglitazon konnten auch bei nichtalkoholischer Fettleber und Typ-2-Diabetes gefunden werden [11].



Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Abb. 1. Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes (angelehnt an Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2018 [14])

Acarbose

Acarbose besitzt als prandial wirksames Therapieprinzip eine schwache blutzuckersenkende Wirkung. Aufgrund seiner meist ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen (Meteorismus, Flatulenz) ist die Verträglichkeit gering, daher sollte einschleichend dosiert werden. Vorteilhaft sind das niedrige Hypoglykämie-Risiko und die Gewichtsneutralität. Bei Patienten mit gestörter Glucose-Toleranz führt es zu einer 25%igen Reduktion der Diabetesentstehung [8], zudem konnte das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse als sekundärer Endpunkt reduziert werden [9]. Daher erscheint nach Ansicht der Autoren der Versuch einer Therapie mit Acarbose als alternatives Therapiekonzept im individuellen Fall sinnvoll.

Kombinationstherapie

Grundsätzlich wird in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung und als Basis jeder weiteren Therapiestufe eine Lebensstiländerung empfohlen, bei unzureichender Einstellung unter dieser Therapiestrategie bleibt danach Metformin das Mittel der Wahl. Der Beginn einer Metformin-Therapie kann jedoch in Abhängigkeit des initialen HbA_{1c}-Werts bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sinnvoll sein. Eine Erweiterung der Therapie sollte, wenn möglich, immer mit einer Fortsetzung der Metformin-Therapie verbunden bleiben. Prinzipiell weisen die anderen Substanzklassen unterschiedliche Vor- und Nachteile auf, sodass eine individuelle Therapieauswahl in Abhängigkeit des patientenrelevanten Nutzens und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz getroffen werden muss. Angesichts der in den letzten Jahren publizierten kardiovaskulären Endpunktstudien wird der Therapiealgorithmus der DDG/DGIM bzw. DEGAM/AkdÄ von 2013, der eine freie (DDG/DGIM) bzw. präferenzielle Kombinationstherapie mit Insulin, Sulfonylharnstoff oder DPP4-Hemmer (DEGAM) empfahl, überdacht. Eine Überarbeitung der NVL erfolgt aktuell. Die aktualisierte Leitlinie wird voraussichtlich 2020 erscheinen. Das Positionspapier der ADA/

EASD von 2018 hat basierend auf den neuen kardiovaskulären Endpunktdaten einen modifizierten Therapiealgorithmus eingeführt, welcher bereits Eingang in die Praxisempfehlungen der DDG gefunden hat [13, 14]. Dieser bestimmt innerhalb der Substanzauswahl (Abb. 1) nun die Reihenfolge eines sinnvollen Einsatzes. Der Paradigmenwechsel in der Diabetestherapie besteht in der zentralen Gewichtung einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung. Eine Übersicht über vorrangige Therapieoptionen in Abhängigkeit des individuell vorliegenden klinischen Problems gibt **Abbildung 2**.

In Anbetracht der positiven Endpunktdaten sollten SGLT2-Hemmer und GLP-1-Analoga mit belegtem kardiovaskulärem Nutzen demzufolge bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bekannter ASCVD die erste Wahl in Kombination mit Metformin darstellen. Für Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz oder eine chronische Nierenerkrankung im Vordergrund stehen, sollten vorrangig SGLT2-Inhibitoren mit diesbezüglich belegter Evidenz eingesetzt werden. Im Fall einer Kontraindikation für SGLT2-Hemmer (z. B. eGFR < 60 ml/min) stellen GLP-1-Analoga mit nachgewiesener nephroprotektiver Wirkung eine gute Alternative dar. Eine orale Dreifachtherapie kann individuell sinnvoll sein, sofern eine orale Zweifachtherapie mit einem GLP-1-Analogen oder Insulin noch nicht indiziert ist oder nicht der Patientenpräferenz entspricht. Eine Dreifachkombination aus Metformin, einem DPP4-Inhibitor und einem SGLT2-Hemmer stellt zum Beispiel eine sichere und effektive Methode dar [55]. Bei der Auswahl des dritten Medikaments werden grundsätzlich die gleichen patientenspezifischen Kriterien (kardiovaskuläres Risiko, Gewicht, Hypoglykämiegefahr) angewandt. Interaktionen und potenziell vermehrte Nebenwirkungen müssen beachtet werden. Daher sollte unter dieser Therapie eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin wird bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen vorzugsweise Empagli-

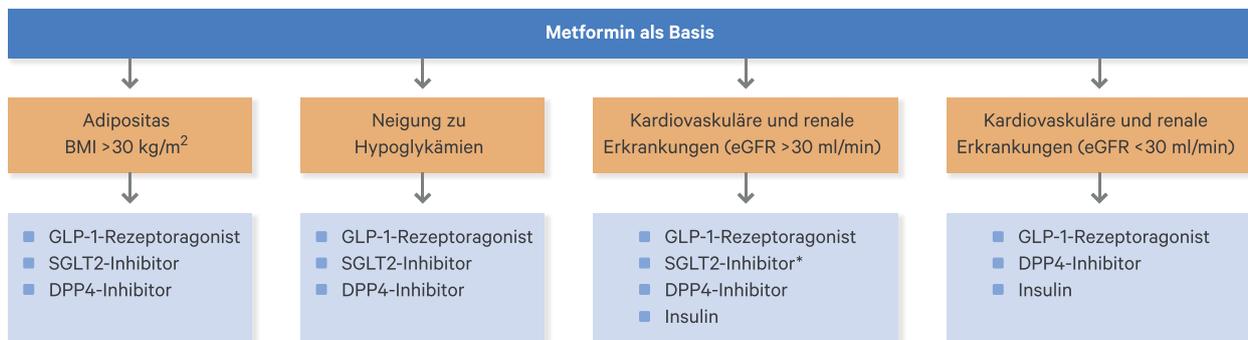


Abb. 2. Vorrangige Therapieoptionen bei besonderen klinischen Problemen (angelehnt an Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft [DDG] 2018 [14]). * absetzen bei eGFR < 45 ml/min

flozin empfohlen [12]. Bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min) oder Kontraindikation für SGLT-2-Inhibitoren kann angesichts der LEADER- bzw. REWIND-Studie Liraglutid oder Dulaglutid empfohlen werden. DPP4-Hemmer stellen als Monotherapie für geriatrische Patienten aufgrund des fehlenden Hypoglykämiepotenzials, der guten Verträglichkeit und Einsatzmöglichkeit auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eine sinnvolle Alternative im Fall einer Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikation dar, sofern die kardiovaskuläre und renale Protektion nicht im Vordergrund stehen. Prinzipiell ist bei geriatrischen Patienten auch eine Kombination aus DPP4-Hemmer und SGLT2-Hemmer unter Beachtung der Kontraindikationen möglich.

Insulin

Eine katabole Stoffwechselsituation, sehr hohe HbA_{1c}-Werte (> 10%) oder hyperglykämie Beschwerden stellen eine absolute Indikation für eine Insulintherapie dar, welche nach Betazell-Rekompensation häufig wieder auf eine orale Therapie umgestellt werden kann. Neben Hinweisen für eine Reduktion mikrovaskulärer Folgekomplikationen belegen die verfügbaren Daten jedoch keinen Benefit einer Insulintherapie bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte und betonen die Nachteile des hohen Hypoglykämie-Risikos und der Gewichtszunahme [17].

Sollte im Verlauf der Therapieeskalation die Notwendigkeit einer Insulin-Therapie gegeben sein, stehen mehrere Optionen zu Verfügung. Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer basal unterstützten Insulin-Therapie in Kombination mit oralen Antidiabetika (BOT) oder einem GLP-1-Analogen, einer reinen prandialen Insulin-Applikation oder einer Kombination dieser beiden Therapiestrategien. Letztere kann in Form einer festen Insulinmischung im Sinne einer konventionellen Insulin-Therapie mit Mischinsulin (CT), einer freien Kombination mit separater Applikation von prandialem und basalem Insulin (intensivierte konventionelle Insulin-Therapie; ICT) bzw. in Form einer kontinuierlichen subkutanen Insulin-Infusion mittels Insulin-Pumpentherapie (CSII) durchgeführt werden.

Die Datenlage hinsichtlich einer eventuellen Überlegenheit eines Therapieregimes ist nicht einheitlich und Endpunktdaten, welche eine Überlegenheit einer ICT hinsichtlich mikroangiopathischer Schäden suggerierten, liegen nur in einer kleineren japanischen Kohorte vor [46].

Oft erfolgt in der klinischen Praxis der Beginn einer Insulin-Therapie additiv mit einem Verzögerungsinsulin. Hierbei spielen wahrscheinlich die Einfachheit der BOT, die teilweise beschriebene höhere Gewichtszunahme und initial erhöhte Hypoglykämie-Rate unter einer prandialen Insulintherapie eine Rolle [4, 29].

Bezüglich der Stoffwechselkontrolle scheint sich eine BOT jedoch nicht wesentlich von einer CT oder ICT zu unterscheiden [4, 29]. So sind es vor allem auch die individuellen Patientenkriterien (vorzugsweise Basalinsulin-Therapie bei problematischen Nüchternblutzuckerwerten, prandiale Insulin-Applikation bei vorrangig postprandialen Hyperglykämien), die darüber entscheiden, welche der vorgestellten Strategien die sinnvollste ist. Metaanalysen zeigen, dass eine Kombination aus GLP-1-Analogen und Verzögerungsinsulin im Vergleich zu einer ICT eine vergleichbare Stoffwechselkontrolle ohne wesentliche Steigerung des Hypoglykämie-Risikos, einen geringeren Insulinverbrauch sowie einen günstigeren Gewichtsverlauf bewirkt [6]. Zudem lässt sich so der Beginn einer doch komplexeren ICT häufig hinauszögern.

Die blutzuckersenkende Effizienz einer Insulintherapie scheint nicht von der Auswahl des verwendeten Verzögerungsinsulins abhängig zu sein [34, 41]. Praxisrelevant dürfte aber das signifikant höhere Risiko für insbesondere nächtliche Hypoglykämien unter NPH-Insulinen sein [47]. Zudem sind das in Deutschland wieder erhältliche Insulin degludec (Tresiba®) und das Insulin glargin 300 (Toujeo®) im Vergleich zu Insulin glargin (Lantus®) mit flacherem Wirkprofil und längerer Wirkdauer sowie einer weiteren Reduktion der Hypoglykämie-Rate (schwere bzw. nächtliche) assoziiert [34, 41].

Wird die Intensivierung einer BOT notwendig, sollte sich die Entscheidung zwischen ICT und CT aufgrund fehlender evidenzbasierter Endpunktdaten vor allem an den individuellen Lebensbedingungen des Patienten orientieren. Patienten mit einem regelmäßigen Tagesablauf und festen Mahlzeiten, bei denen eine ausgeglichene körperliche Belastung vorliegt, profitieren aufgrund der vereinfachten Anwendung eher von einer CT. Eine ICT erfordert häufige Blutzuckermessungen, einen äußerst gut geschulten Patienten und initial eine sorgfältige Therapieanpassung an den interindividuell unterschiedlichen Insulinbedarf. Sind diese Voraussetzungen gegeben, bietet eine ICT im Alltag mehr Flexibilität.

Die Initiierung einer Pumpentherapie kann bei Typ-2-Diabetikern sinnvoll sein, wenn das Therapieziel unter ICT nicht erreicht werden konnte. Die sichere Beherrschung einer ICT ist hierfür jedoch eine wichtige Bedingung. Jeder Patient unter Insulintherapie sowie bestenfalls mehrere Angehörige benötigen ungeachtet des verwendeten Therapieregimes eine umfassende Schulung zu Hypoglykämien und deren Vermeidung.

Zwischenfazit

Die verfügbaren Daten weisen auf einen positiven Effekt einer Insulintherapie hinsichtlich mikrovaskulärer

Schäden, jedoch nicht bzgl. bezüglich makrovaskulärer Endpunkte hin und betonen die Nachteile des hohen Hypoglykämie-Risikos und der Gewichtszunahme. Vor allem die individuellen Patientenkriterien entscheiden darüber, welche Strategie bei einer indizierten Insulintherapie die sinnvollste ist.

Fazit

SGLT2-Hemmer und GLP-1-Analoga haben das Spektrum der zunehmend individualisierten Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wesentlich erweitert. Neben der Blutzuckerkontrolle können begleitende kardiovaskuläre Risikofaktoren nun gezielter eingestellt und somit eine relevante Prognoseverbesserung hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Endpunkte erreicht werden.

Interessenkonflikterklärung

CW: keine Interessenkonflikte
KM: keine Interessenkonflikte

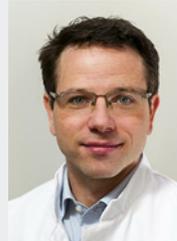
Diabetes mellitus type 2: drug therapy

Diabetes mellitus type 2 is a complex disorder with increased macro- and microvascular complications. Treatment aims for reduction of diabetes-associated morbidity and mortality. In recent years cardiovascular outcome trials interdisciplinary expanded the horizon of diabetes therapy and lead to relevant changes in treatment algorithms. This review aims to integrate those novel study data into current praxis.

Key words: Diabetes mellitus type 2, drugs, treatment

Literatur

1. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2255–63.
2. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab* published online January 4, 2019.
3. 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;6:105–13.
4. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073–84.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014.
6. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, et al. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3082.
7. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587–97.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072–7.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–94.
10. Control G, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–98.



Univ.-Prof. Dr. med. Knut Mai,
Medizinische Klinik für Endkri-
nologie und Stoffwechselmedizin
(einschließlich Arbeitsbereich
Lipidstoffwechsel), Charité – Uni-
versitätsmedizin Berlin, Charité-
platz 1, 10117 Berlin,
E-Mail: knut.mai@charite.de



Dr. med. Charlotte Wernicke,
Medizinische Klinik für Endkri-
nologie und Stoffwechselmedizin
(einschließlich Arbeitsbereich
Lipidstoffwechsel), Charité – Uni-
versitätsmedizin Berlin, Charité-
platz 1, 10117 Berlin

11. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305–15.
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–701.
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–701.
14. Deutsche Diabetes Gesellschaft (Hrsg.). Therapie des Typ-2-Diabetes – Praxisempfehlungen. *Diabetologie* 2018;13(Suppl 2):S144–65.
15. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet* 1998;352:854–65.
16. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83.
17. Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2016;16:39.
18. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015;528:262–6.
19. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:2180–93.
20. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, et al. SGLT2 inhibitors: Nephroprotective efficacy and side effects. *Medicina (Kaunas)* 2019;55. pii: E268; doi: 10.3390/medicina55060268.
21. 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;394:121–30.
22. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131–8.
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
24. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620–9.
25. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. Use of HbA_{1c} for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glu-

- cose values and effects of gender, race, and age. *Metab Syndr Relat Disord* 2014;12:258–68.
26. Heidemann C, Du Y, Paprott R, et al. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997–1999 and 2008–2011. *Diabet Med* 2016;33:1406–14.
 27. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:973–84.
 28. 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;377:1228–39.
 29. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736–47.
 30. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:524–36.
 31. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the „MACE“ in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits versus heart failure benefits. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1780–9.
 32. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet* 1998;352:837–53.
 33. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dise Res* 2018;15:494–503.
 34. 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;10:273–84.
 35. 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;178:903–10.
 36. Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:409–19.
 37. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;138:2908–18.
 38. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839–48.
 39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
 40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
 41. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–32.
 42. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740–51.
 43. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22,528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:pii: e004007; doi: 10.1161/JAHA.116004007.
 44. 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;19:1233–41.
 45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
 46. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–17.
 47. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100 U/ml or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:57–65.
 48. Pafili K, Maltezos E, Papanas N. Dapagliflozin for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:873–81.
 49. Palsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:273–80.
 50. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
 51. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57.
 52. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633–44.
 53. Rendell MS. Efficacy and safety of sotagliflozin in treating diabetes type 1. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:307–15.
 54. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638–42.
 55. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 2015;38:376–83.
 56. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
 57. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–11.
 58. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:43–51.
 59. Tkac I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with glipitins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:284–6.
 60. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, 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.
 61. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913–6.e7.
 62. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
 63. 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;393:31–9.
 64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
 65. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410–8.



Diabetes mellitus Typ 2

Fragen zum Thema

1. Welche Diagnose stellen Sie? Nüchtern-glucose

92 mg/dl, Glucose nach 2 Stunden im oralen Glucose-Toleranztest 173 mg/dl, HbA_{1c} 6,1 %.

- A. Normalbefund
- B. Gestörte Nüchtern-glucose
- C. Gestörte Glucosetoleranz
- D. Diabetes mellitus

2. Senkung des HbA_{1c}. Was ist falsch?

- A. Unter Sulfonylharnstoffen ist eine Senkung unter 7% nicht zu empfehlen
- B. Unter Insulin ist eine Senkung unter 7% nicht zu empfehlen
- C. Patienten über 65 Jahre sollten streng auf einen Zielbereich von 6,5% eingestellt werden
- D. Bei einer stark eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate ist eine Anhebung des Zielbereichs zu empfehlen

3. Metformin. Was ist korrekt?

- A. Die Evidenz für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse beruht bei Metformin auf einer sehr großen Fallzahl
- B. In der initialen Therapiephase kommt es unter Metformin häufiger zu gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust und Abdominalschmerzen
- C. Metformin sollte unter einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 45 ml/min nicht mehr eingesetzt werden
- D. Unter Metformin kommt es verstärkt zur Entwicklung von Hypoglykämien

4. SGLT2-Hemmer. Welche Antwort ist falsch?

- A. Die blutzuckersenkende Wirkung von SGLT2-Hemmern lässt mit abnehmenden GFR-Werten nach
- B. SGLT2-Inhibitoren zeigen einen nephroprotektiven Effekt
- C. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch SGLT2-Hemmer lässt sich insbesondere bei Patienten mit atherosklerotischer Vorerkrankung belegen
- D. Dapagliflozin ist die einzige antidiabetische Substanz, für die eine Reduktion des kardiovaskulären Todes und der Gesamtmortalität belegt werden konnte

5. GLP-1-Analoga. Was ist richtig?

- A. GLP-1-Analoga fördern die Magenentleerung
- B. Dulaglutid wird wöchentlich appliziert
- C. Liraglutid ist in Europa zur medikamentösen Gewichtsreduktion bei Adipositas bei den gesetzlichen Krankenkassen erstattungsfähig
- D. In der LEADER-Studie wurde zwar die kardiovaskuläre Mortalität unter Liraglutid reduziert, die Gesamtmortalität konnte jedoch nicht verbessert werden

6. DPP4-Hemmer. Was ist falsch?

- A. Saxagliptin reduzierte in der SAVOR-TIMI-53-Studie die kardiovaskuläre Sterblichkeit in der Gesamtpopulation
- B. DPP4-Hemmer greifen in das Inkretinsystem ein
- C. Die Hypoglykämierate unter DPP4-Hemmern liegt auf Placebo-Niveau
- D. Eine Dosisanpassung unter Sitagliptin ist erst ab einer GFR < 45 ml/min erforderlich

7. Glitazone. Was ist falsch?

- A. Pioglitazon ist in Deutschland das einzige zugelassene Glitazon
- B. Glitazone haben ein schlechtes Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgrund des hohen Hypoglykämie-Risikos
- C. Pioglitazon kann bei terminaler Niereninsuffizienz eingesetzt werden
- D. Liegt zusätzlich zum Typ-2-Diabetes eine nichtalkoholische Fettleber vor, kann Pioglitazon positive Effekte haben

8. Acarbose. Was ist richtig?

- A. Unter Acarbose reduziert sich nicht das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse
- B. Acarbose hat ein niedriges Hypoglykämierisiko
- C. Acarbose zeigt eine starke blutzuckersenkende Wirkung
- D. Acarbose führt in seltenen Fällen zu gastrointestinalen Nebenwirkungen

9. Kombinationstherapie. Was ist richtig?

- A. Sollte eine initiale Metformin-Therapie nicht ausreichend wirksam sein, wird empfohlen, zunächst auf ein anderes Antidiabetikum in Monotherapie zu wechseln
- B. Bei einer Neigung zu Hypoglykämien eignet sich zum Beispiel eine Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Empfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft [DDG])
- C. Bei Vorliegen einer Adipositas eignet sich zum Beispiel eine Kombination aus Metformin plus Insulin (Empfehlung der DDG)
- D. SGLT2-Hemmer und GLP-1-Analoga sollten bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) die erste Wahl als Kombinationspartner für Metformin darstellen (Empfehlung der DDG)

10. Insulin. Was ist falsch?

- A. Eine Kombination aus GLP-1-Analogen und Verzögerungsinsulin bewirkt einen günstigeren Gewichtsverlauf als eine intensiviertere konventionelle Insulin-Therapie (ICT)
- B. Eine ICT sollte bei der Insulin-Therapie bevorzugt durchgeführt werden, da die Überlegenheit hinsichtlich mikroangiopathischer Schäden eindeutig belegt ist
- C. Insulin degludec und glargin 300 sind im Vergleich zu Insulin glargin mit einer weiteren Reduktion der Hypoglykämierate assoziiert
- D. Die Initiierung einer Pumpentherapie kann bei Typ-2-Diabetes sinnvoll sein, wenn das Therapieziel unter ICT nicht erreicht werden konnte

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?
Die Fragen können Sie online bis zum 15. Dezember 2019 beantworten unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 1-2/2020

Auflösung aus Heft 9/2019: 1C, 2D, 3A, 4D, 5D, 6A, 7D, 8B, 9C, 10A

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2018/334; 1.1.2019–15.1.2020) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.

