

„neu“,
„neuzeitig“

„mit Maß“

Moderne Antidiabetika in der nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus

Ulrich Alfons Müller

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Universitätsklinikum Jena 1979-2019

Praxis für Diabetologie und Endokrinologie Jena
Dr. med. Kielstein Ambulante Medizinische Betreuung GmbH Erfurt

Conflict of Interest

Ulrich Alfons Müller:

Interessenskonflikte:

<http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/O/M/Mueller.html>

Keine persönlichen Honorare oder Beratertätigkeit für pharmazeutische Unternehmen

Nationale VersorgungsLeitlinie

Typ-2-Diabetes

Teilpublikation der
Langfassung



2. Auflage, Version 1
AWMF-Register-Nr. nvl-001


Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

38 Fachgesellschaften
& Verbände
74 Autorinnen/Autoren

© 2021 

www.diabetes.versorgungsleitlinien.de



NVL Typ-2-Diabetes: Was ist wichtig?

Das Wichtigste der 2. Auflage im Überblick.

- Individuelle Ziele formulieren und gemeinsam entscheiden
- Therapieziele nicht erreicht?
- Nicht-medikamentöse Therapie als Grundlage der Behandlung
- Kardiovaskuläres Risiko bei Therapieauswahl berücksichtigen
- Individuelle Wirkstoffwahl

Schulung

Gemeinsam entscheiden

Empfehlungen/Statements 1-1

Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihre Ärztin/ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf **gemeinsam** individuelle Therapieziele vereinbaren und priorisieren.

(Empfehlungsgrad: hoch)



Empfehlungen/Statements 1-4

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.

(Empfehlungsgrad: hoch)

Gemeinsam entscheiden

Tabelle 3: Risikokommunikation

Grundsätze der Kommunikation von Zahlen und Wahrscheinlichkeiten	Beispiel Medikamentöse Diabetes-Therapie
Patientenrelevante Endpunkte: Vermittlung von Nutzen <i>und</i> Schaden anhand patientenrelevanter Endpunkte und priorisierter Therapieziele	z. B. Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, genitale Infektionen, Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie erfordert
Fairer Vergleich: Darstellung aller indizierten Handlungsoptionen	z. B. SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA bei entsprechender Indikation
Absolute Risikomaße: Vermittlung in absoluten Ereignishäufigkeiten in den zu vergleichenden Gruppen relative Effektstärken können durch den Vergleich absoluter Ereignisraten ausgedrückt werden.	Beispiel Empagliflozin, primärer Endpunkt: <i>Von 1 000 Behandelten hatten nach 3 Jahren einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder waren an herzbedingten Ursachen gestorben:</i> <ul style="list-style-type: none">▪ 105, die mit Empagliflozin behandelt wurden▪ 121, die ein Scheinmedikament erhalten hatten Empagliflozin hat also 16 von 1 000 Menschen vor einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder herzbedingtem Tod bewahrt.

Therapieziel nicht erreicht

Regelmäßige Evaluation der Therapieadhärenz und des individuellen Therapieziels

Individuelle Therapieziele wurden aufgrund von Non-Adhärenz nicht erreicht

Analyse von Faktoren auf Seite der Patient*innen
(für Faktoren auf Seite der Behandelnden siehe Abbildung 5)

Barrieren durch individuelle Kompetenz- und Kontextfaktoren?*

Spezifische Unterstützungsangebote*

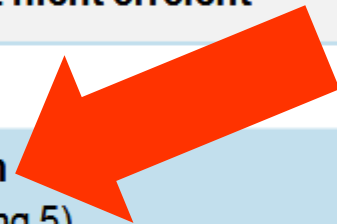
Zusätzlicher Informationsbedarf?

Informationen verständlich vermitteln und Verständnis prüfen

Psychische Komorbidität mit Relevanz für die Adhärenz?

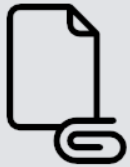
Therapieangebot bis zum bestmöglichen Ergebnis

Bewusste Ablehnung nach persönlicher Abwägung?



Gemeinsam entscheiden

Weitere Formate



Leitlinienreport

Dokumentiert die spezifische Methodik und die verwendete Evidenz.

PDF herunterladen



Weitere Dokumente

Flyer und Foliensatz (folgt)

Weiterlesen



Patientenblätter

Ergänzende Materialien zur Beratung der Patient*innen.

Weiterlesen



Patient*innen

Weitere Materialien für Patient*innen auf unserer Seite Patienten-Information.de.

Weiterlesen

Gemeinsam entscheiden

Ergänzende Materialien zur Beratung der Patient*innen



Typ-2-Diabetes – Welche
Medikamente gibt es?



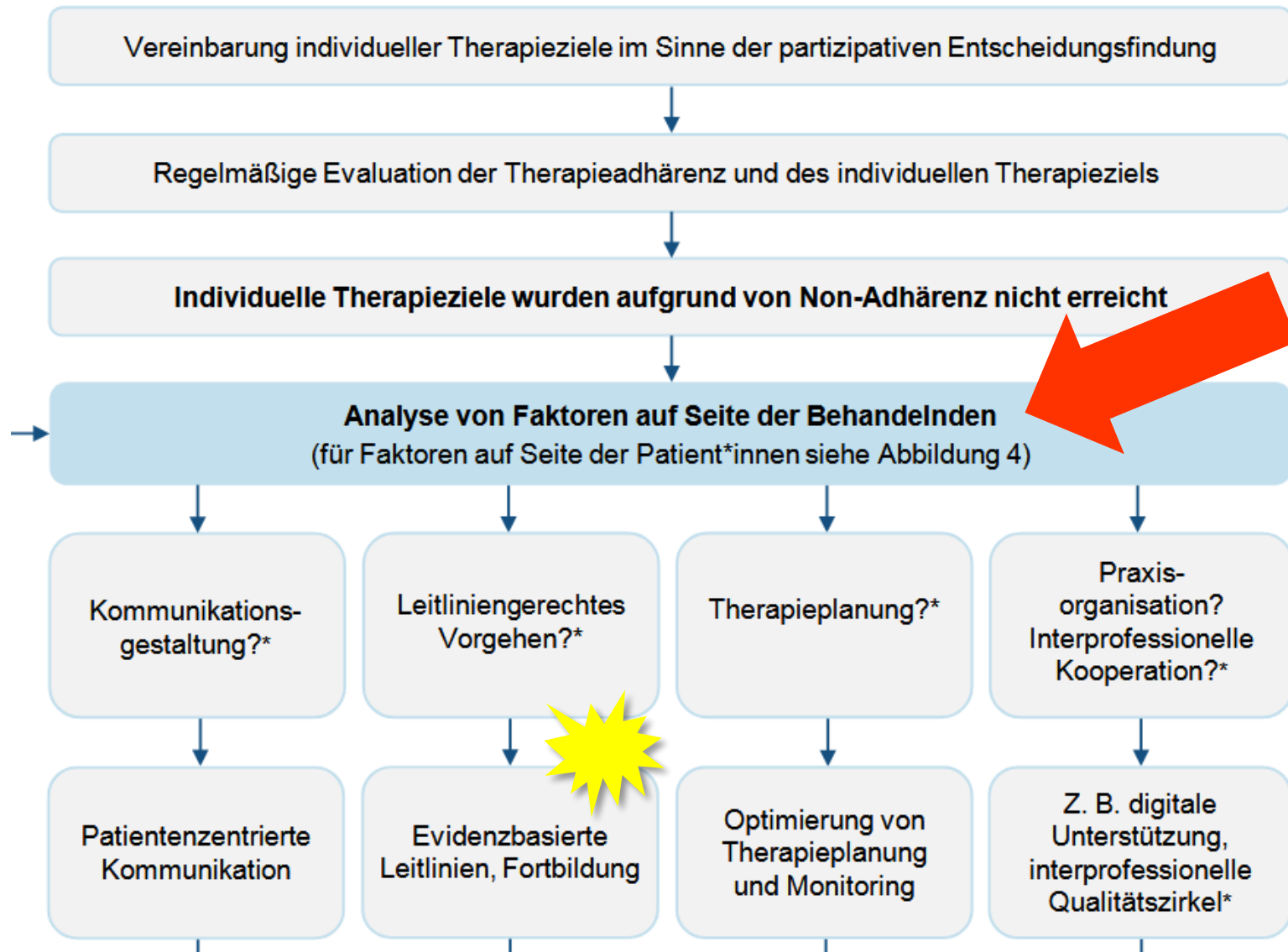
Typ-2-Diabetes – Medikamente:
Wann helfen Gliflozine oder Glutide?



Typ-2-Diabetes – Wie soll der
Blutzucker eingestellt sein?

Patientenleitlinie Diabetes-Therapie wird gerade aktualisiert

Therapieziel nicht erreicht



Welche Therapieziele bei Diabetes Typ 2?

Therapieziele Endpunkte



Lebensverlust verringern

Änderungen nach
5-10 Jahren

Prävention von Folgeschäden der
Hyperglykämie durch nahe-
normoglykämische Stoffwechseleinstellung

Symptombfreiheit, Prävention von
Koma und Fußkomplikationen

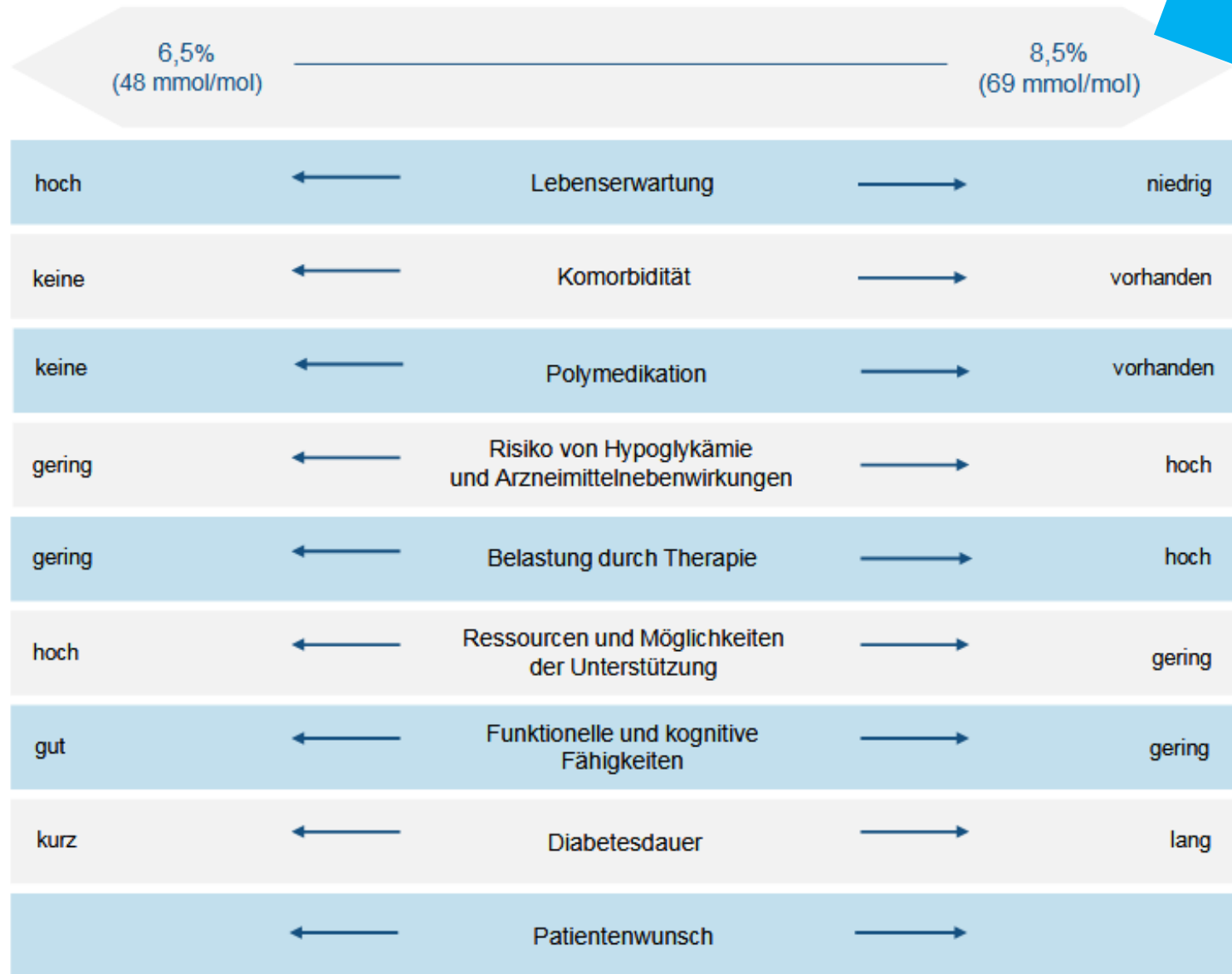
Therapieziele

Was muß ich beim Therapieziel bedenken?

- Lebenserwartung
- Komorbidität
- Polymedikation
- Risiko von Hypoglykämie und Arzneimittelnebenwirkungen
- Belastungen durch die Therapie
- Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung
- Funktionelle und kognitive Fähigkeiten
- Diabetesdauer
- Patientenwunsch



HbA1c-Zielbereich



Gemeinsam entscheiden

Typ-2-Diabetes

Wie soll der Blutzucker
eingestellt sein?



Empfehlung: Vereinbaren Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, welchen HbA1c-Wert Sie anstreben. Bedenken Sie dabei auch Begleiterkrankungen, Lebenserwartung oder mögliche Nebenwirkungen der Behandlung.

Schneiden: Ein dauerhafter zu hoher Blutzucker führt bei einigen Menschen auf lange Sicht zu ernsthaften Folgeschäden. Ein zu stark gesenkter

Wer junger und ansonsten gesund ist und die Behandlung gut verträgt, für den kommt ein niedrigerer Wert in Frage. Wer körperlich sehr eingeschränkt ist

HbA1c DMP Nordrhein 2017

Abb. 4-8: Veränderung des HbA1c in Gruppen mit unterschiedlich hohen Ausgangswerten :

2011	n	2011 Mw ± SD	2. Hj. 2017 adj. Mw (95%CI)
> 8,5	19.040	9,50 ± 0,96	8,21 (8,20–8,22)
≥ 7,5 bis ≤ 8,5	37.993	7,90 ± 0,29	7,68 (7,67–7,69)
≥ 6,5 bis < 7,5	97.831	6,92 ± 0,28	7,14 (7,14–7,15)
< 6,5	92.339	6,09 ± 0,31	6,37 (6,36–6,37)

**Einen Nutzen bei der HbA1c-Senkung
haben Patienten mit Ausgangs HbA1 >8.5%**

Therapieziel und Diagnose

Diabetes mellitus Typ 2:

Bitte beachten!

Effect of Aging on A1C Levels in Individuals Without Diabetes

Evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004

LYDIE N. PANI, MD¹
LESLIE KORENDA, MPH²
JAMES B. MEIGS, MD, MPH¹
CYNTHIA DRIVER, DRPH, RN²
SHADI CHAMANY, MD, MPH²

CAROLINE S. FOX, MD, MPH^{3,4}
LISA SULLIVAN, PHD⁵
RALPH B. D'AGOSTINO, PHD⁵
DAVID M. NATHAN, MD¹

glycemic measures, particularly as targets are set for diabetes management.

A1C levels are used globally as an index of average glycemia over the preceding 8–12 weeks (3), as a marker for risk of development of diabetes complications, and to guide therapy (4). Some reports have demonstrated an association of A1C with age (5–13), whereas others have not

OBJECTIVE — Although glycemic levels are known to rise with normal aging, the nondiabetic A1C range is not age specific. We examined whether A1C was associated with age in

HbA1c bei über 70 Jährigen ohne Diabetes 0.6% höher



HbA_{1c} and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association?

Authors

J. Roth¹, N. Müller¹, T. Lehmann², L. Heinemann³, G. Wolf¹, U. A. Müller¹

Affiliations

¹Endocrinology and Metabolic Diseases, Department Internal Medicine III, Jena University Hospital Jena, Jena, Germany

²Institute of Medical Statistics, Information Sciences and Documentation, University Hospital Jena, Jena, Germany

³Science & Co, Düsseldorf, Germany

Key words

diabetes mellitus

diagnosis of diabetes

therapy goals

Abstract

with diabetes and cut-off HbA_{1c} values for diabetes diagnosis are usually not taking the age of the respective patients into account; despite the fact

[n=1 693]; >50–60 years [n=1 523]; >60–70 years

cocorticoids, malignant neoplasm, age <18y at time of first visit and IGT were excluded. HbA_{1c} measurements were DCCT adjusted.

HbA_{1c} bei über 70 Jährigen ohne Diabetes 0.5% höher

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts

Annette Masuch^{1†}, Nele Friedrich^{1,2†}, Johannes Roth^{3,4}, Matthias Nauck^{1,2}, Ulrich Alfons Müller³ and Astrid Petersmann^{1*}

HbA1c bei über 70 Jährigen ohne Diabetes 0.7% höher



Diagnose des Diabetes mellitus 2020

Matthias Nauck, Christian Gerdes, Astrid Petersmann,
Dirk Müller-Wieland, Ulrich A. Müller, Guido Freckmann,
Lutz Heinemann, Erwin Schleicher, Rüdiger Landgraf

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Definition, Klassifikation und
Diagnostik des Diabetes
mellitus*: Update 2020

Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): 9–
17



Diagnose des Diabetes mellitus 2020

► **Tab. 4** Referenzbereiche (2,5. bis 97,5. Perzentile) für HbA1c-Werte, die in zwei großen Kollektiven in Deutschland erhoben wurden.

	Roth J et al., 2016 [5] (n = 6783)	Masuch A et al., 2019 [9] (n = 8665)
<40 J	27–41 mmol/mol (4,6–5,9 %)	20–42 mmol/mol (4,0–6,0 %)
40 < 60 J	29–44 mmol/mol (4,8–6,2 %)	21–44 mmol/mol (4,1–6,2 %)
≥ 60 J	31–46 mmol/mol (5,0–6,4 %)	25–49 mmol/mol (4,4–6,6 %)

**Altersabhängige Referenzbereiche HbA1c:
Verhinderung von Überdiagnose und Übertherapie**



HbA1c und Eisenmangel

Diabetologia (2015) 58:1409–1421

DOI 10.1007/s00125-015-3599-3

SYSTEMATIC REVIEW

The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA_{1c} analysis: a systematic review

Emma English¹ • Iskandar Idris¹ • Georgina Smith¹ • Ketan Dhatariya² •
Eric S. Kilpatrick³ • W. Garry John⁴

Received: 7 January 2015 / Accepted: 2 April 2015 / Published online: 21 May 2015

HbA1c bei Eisenmangel(anämie) 0.3 bis 2.1% höher



HbA1c und Eisenmangel

Acta
Haematologica

Original Paper

Acta Haematol 2004;112:126–128
DOI: 10.1159/000079722

Received: July 23, 2003
Accepted after revision: February 2, 2004

Hb, g/dl	10.8 ± 1.2	12.7 ± 0.96*	13.6 ± 0.9*
Hct, %	33.8 ± 3.0	39.9 ± 2.4*	41.1 ± 2.8*
MCV, fl	72.2 ± 4.9	82.2 ± 5.1*	84.4 ± 4.8*
MCH, pg	22.8 ± 2.2	31.6 ± 2.1*	32.9 ± 1.9*
Ferritin, ng/ml	3.68 ± 1.78	15.7 ± 1.88*	22.7 ± 6.3*
Fasting glucose, mg/dl	91.4 ± 9.8	92.1 ± 9.4**	89.7 ± 10.3**
Postprandial glucose mg/dl	102.6 ± 5.8	103.5 ± 6.1**	101.7 ± 6.1**
HbA1c, %	7.4 ± 0.8	6.2 ± 0.6*	5.2 ± 0.2*

HbA1c bei Eisenmangelanämie 2.2% höher

HbA1c sinkt nach Behandlung von 7.4 auf 6.2%



HbA1c-Zielbereich



hoch	←	Lebenserwartung	→	niedrig
keine	←	Komorbidität	→	vorhanden
keine	←	Polymedikation	→	vorhanden

**8% HbA1c bei 80 Jährigen
= 7.5% HbA1c bei 30 Jährigen**

hoch	←	Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung	→	gering
gut	←	Funktionelle und kognitive Fähigkeiten	→	gering
kurz	←	Diabetesdauer	→	lang
	←	Patientenwunsch	→	



Diabetesmedikamente: Wann beginnen und mit welchem?

Gemeinsam entscheiden

Typ-2-Diabetes

Welche Medikamente gibt es?



Empfehlung: Prüfen Sie gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, welche Medikamente für Sie geeignet sind. Nehmen Sie diese wie verordnet ein und sprechen Sie Nebenwirkungen an.

Medikamente dazu. In bestimmten Abständen prüft die Ärztin oder der Arzt dann den Blutzuckerwert. Wenn ein Medikament allein nicht ausreicht, können weitere hinzukommen:

Durch Gliflozine scheidet der Körper mehr Zucker über den Urin aus. Das senkt den Blutzuckerspiegel. Gliflozine können außerdem einige vorzeitige Todesfälle und Schäden an Herz und Nieren ver-

NVL Medikamentöse Therapie

Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

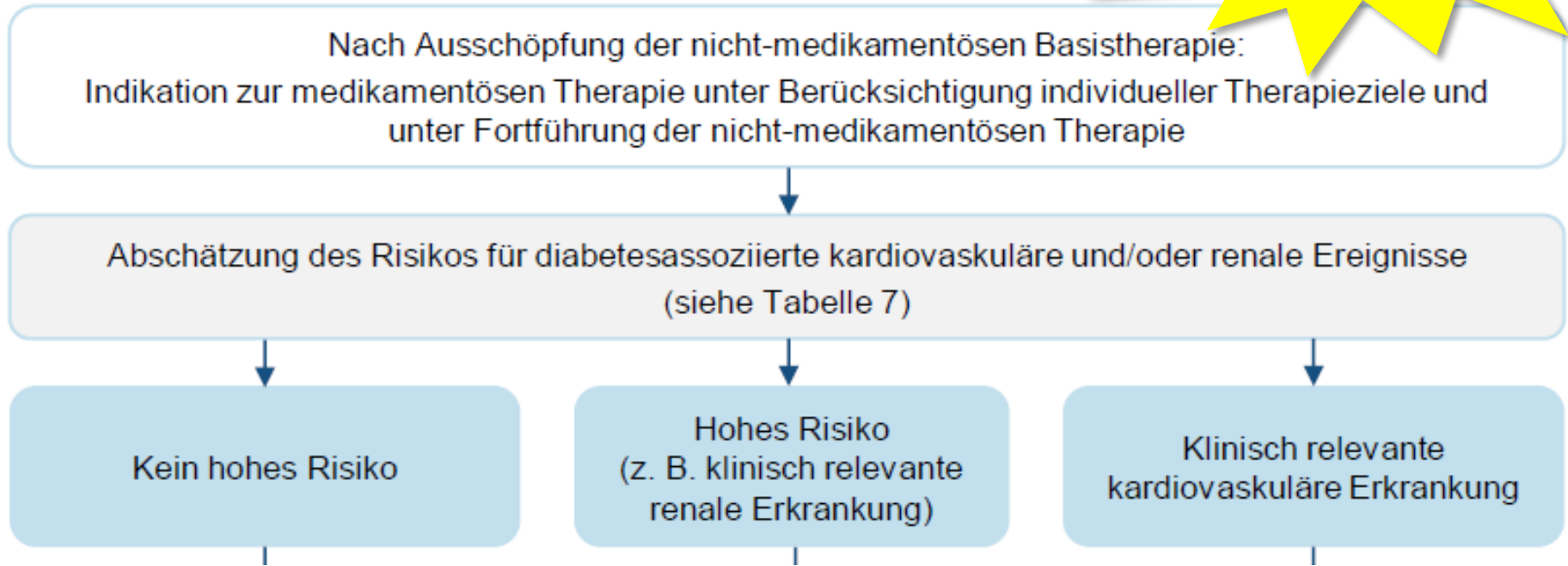
Schulung

Nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie:
Indikation zur medikamentösen Therapie unter Berücksichtigung individueller Therapieziele und unter Fortführung der nicht-medikamentösen Therapie

NVL Medikamentöse Therapie

Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Schulung



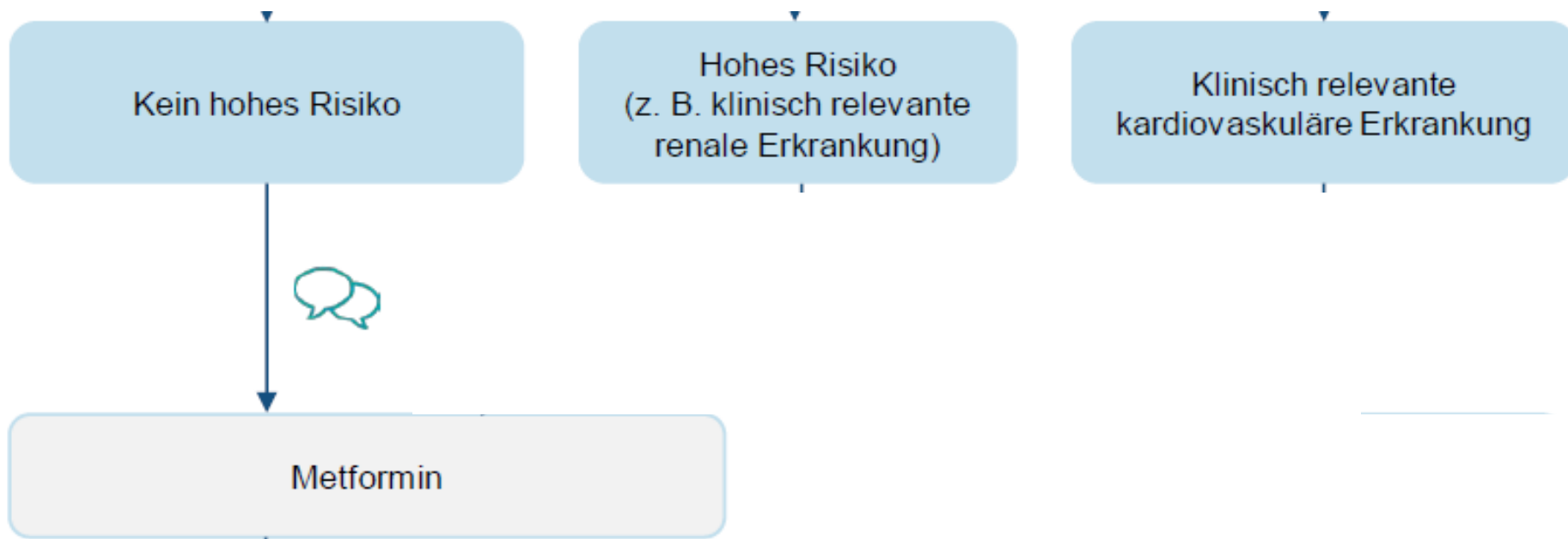
NVL Medikamentöse Therapie

Tabelle 7: Integrierende Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)

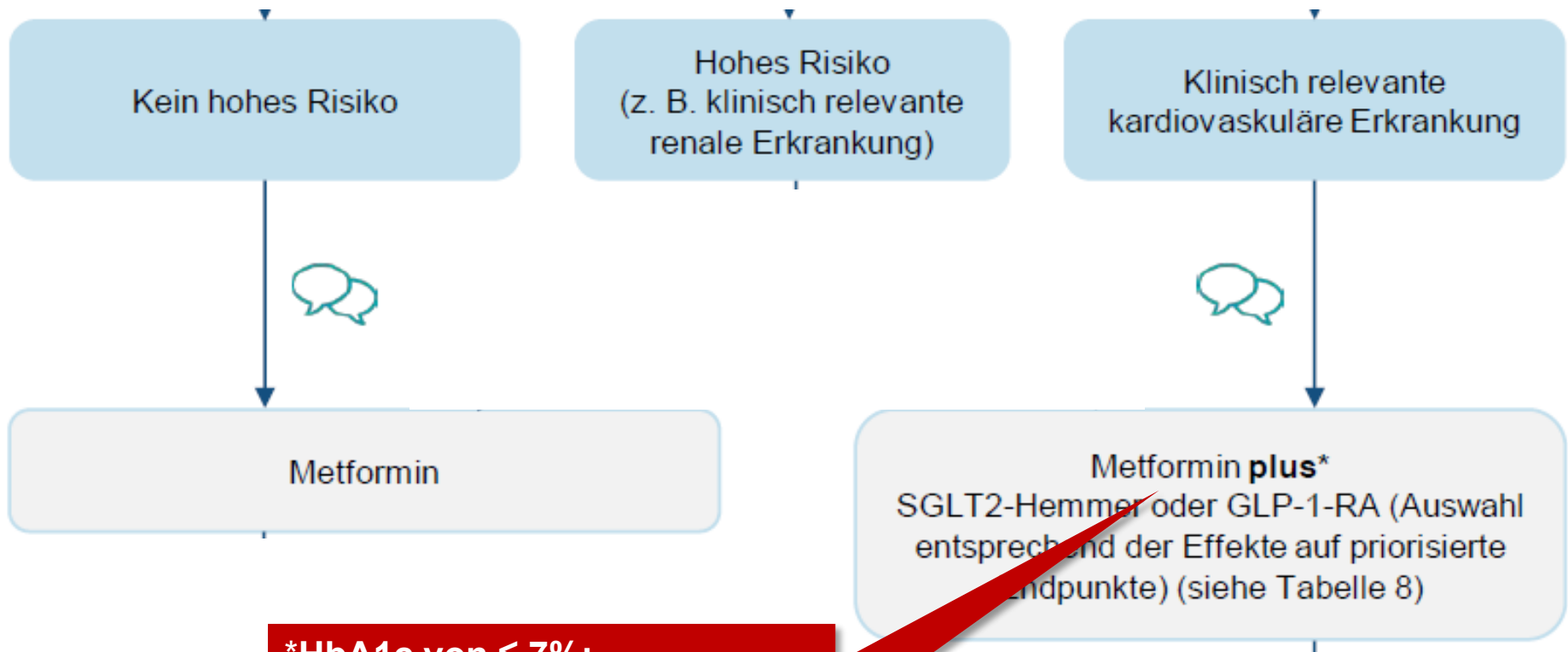
- (biologisches) Alter
- Geschlecht (männlich > weiblich)
- Diabetesdauer
- Lebensstil/Ernährung/Bewegungsmangel
- familiäre/genetische Disposition
- Hypertonie
- Dyslipidämie
- Adipositas
- Niereninsuffizienz
- Albuminurie
- Raucherstatus
- starke Stoffwechsellinstabilität und schwere Hypoglykämien
- linksventrikuläre Hypertrophie
- subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung



NVL Medikamentöse Therapie

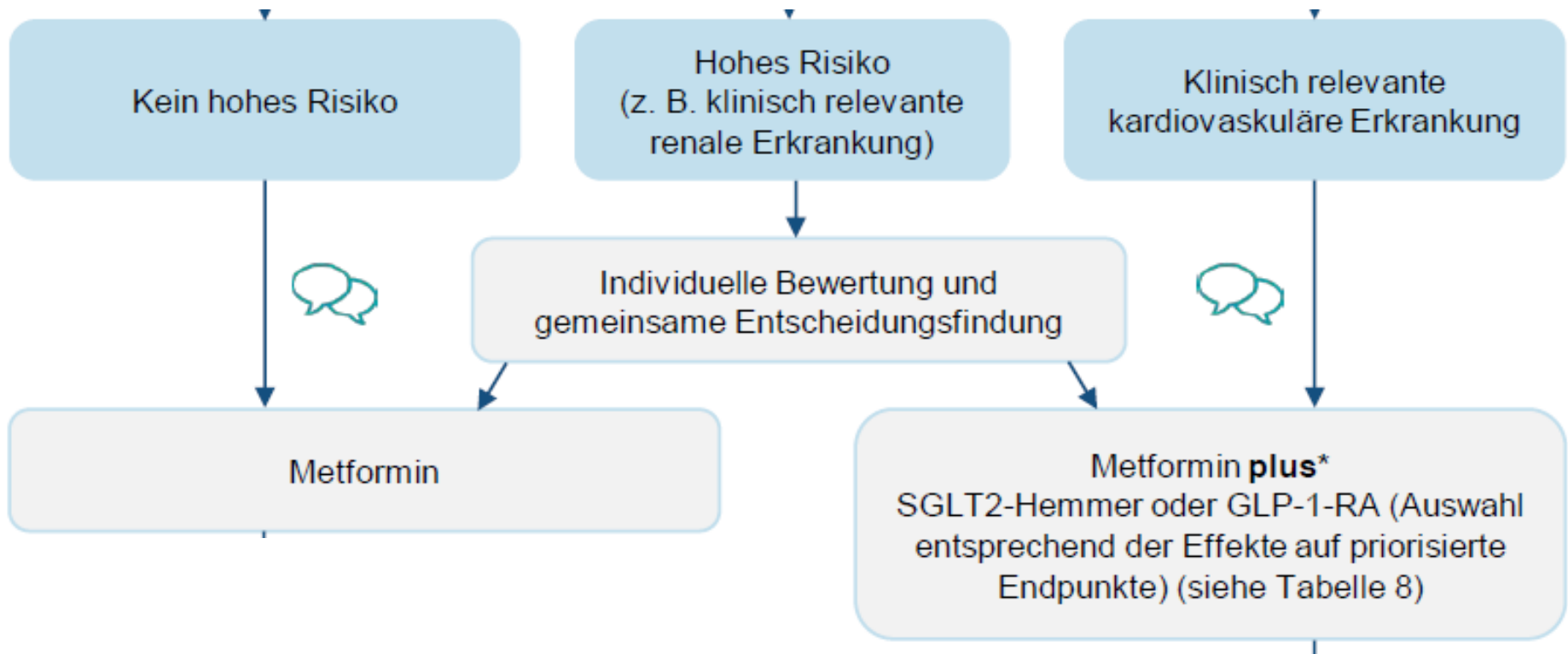


NVL Medikamentöse Therapie



***HbA1c von $\leq 7\%$:**
keine Daten für die Wirksamkeit
einer Kombinationstherapie bei
Menschen mit Typ-2-Diabetes
ohne Herzinsuffizienz vor.

NVL Medikamentöse Therapie



Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung

Gemeinsam entscheiden

Typ-2-Diabetes

Medikamente: Wann helfen
Gliflozine oder Glutide?



Empfehlung: Prüfen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, welche Art der Behandlung bei Ihnen geeignet ist, wenn Medikamente zum Einsatz kommen sollen. Besprechen Sie gemeinsam die Vor- und Nachteile.

**SGLT2-Hemmer
= Gliflozine**

SGLT2-Hemmer

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht
Empagliflozin	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: ↓ senkt	k. A.	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓
Canagliflozin	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k. A.: Retinopathie, Neuropathie Amputationen 0 bis ↑	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓
Dapagliflozin	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k. A.: Retinopathie, Neuropathie; Amputationen: 0.	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓

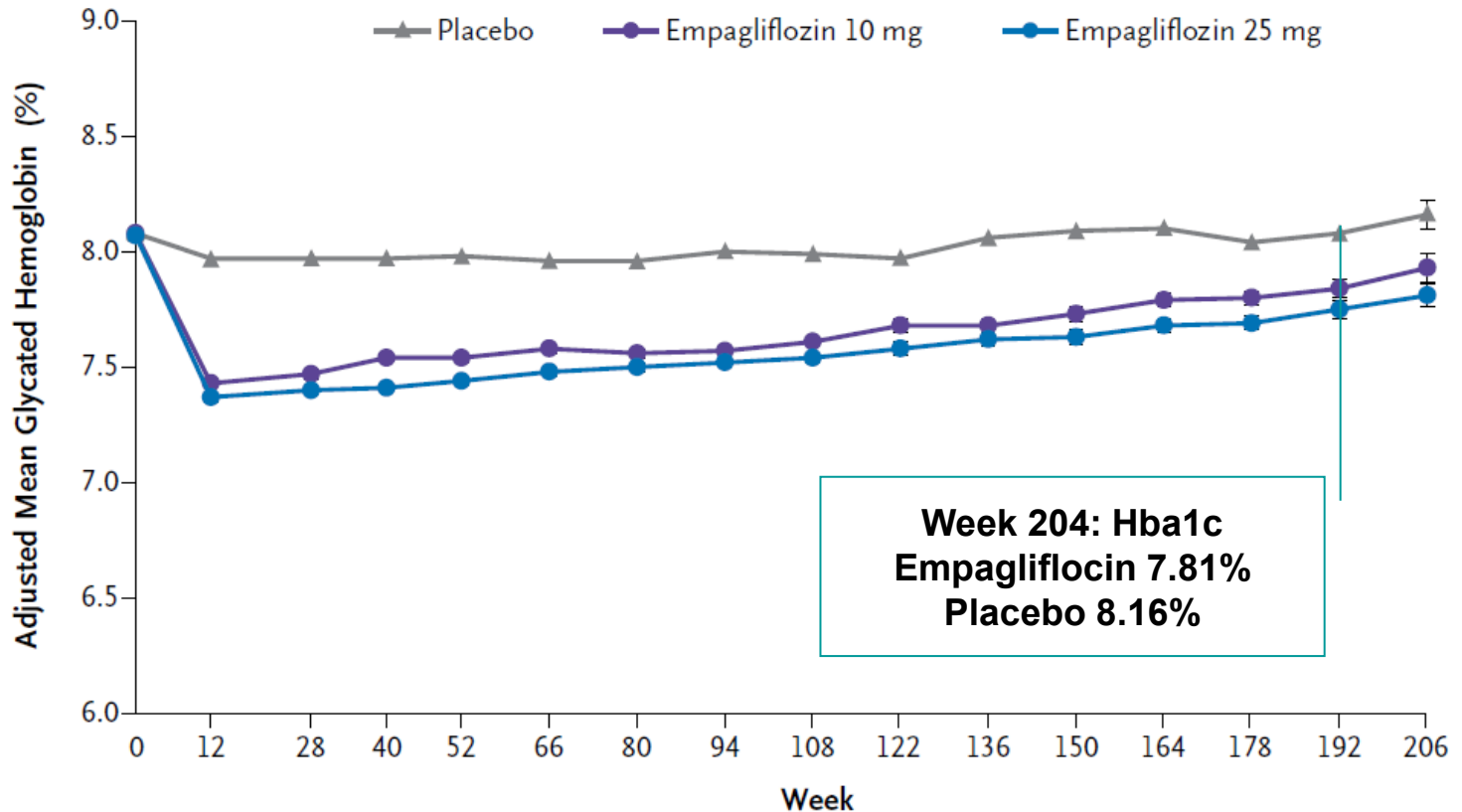
SGLT2-Hemmer

EMPAREG Outcome - Sicherheitsstudie

- 7.020 Teilnehmer
- Diabetes mellitus Typ 2
- 3,1 Jahre mittlere Nachbeobachtungsdauer
- 63 Jahre, mittleres Alter
- manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
- Empagliflozin oder Placebo add-on

SGLT2-Hemmer

Empagliflozin HbA1c



HbA1c-Senkung.
-0.35% Empagliflozin vs. Placebo

SGLT2-Hemmer

Empagliflozin HbA1c

Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall

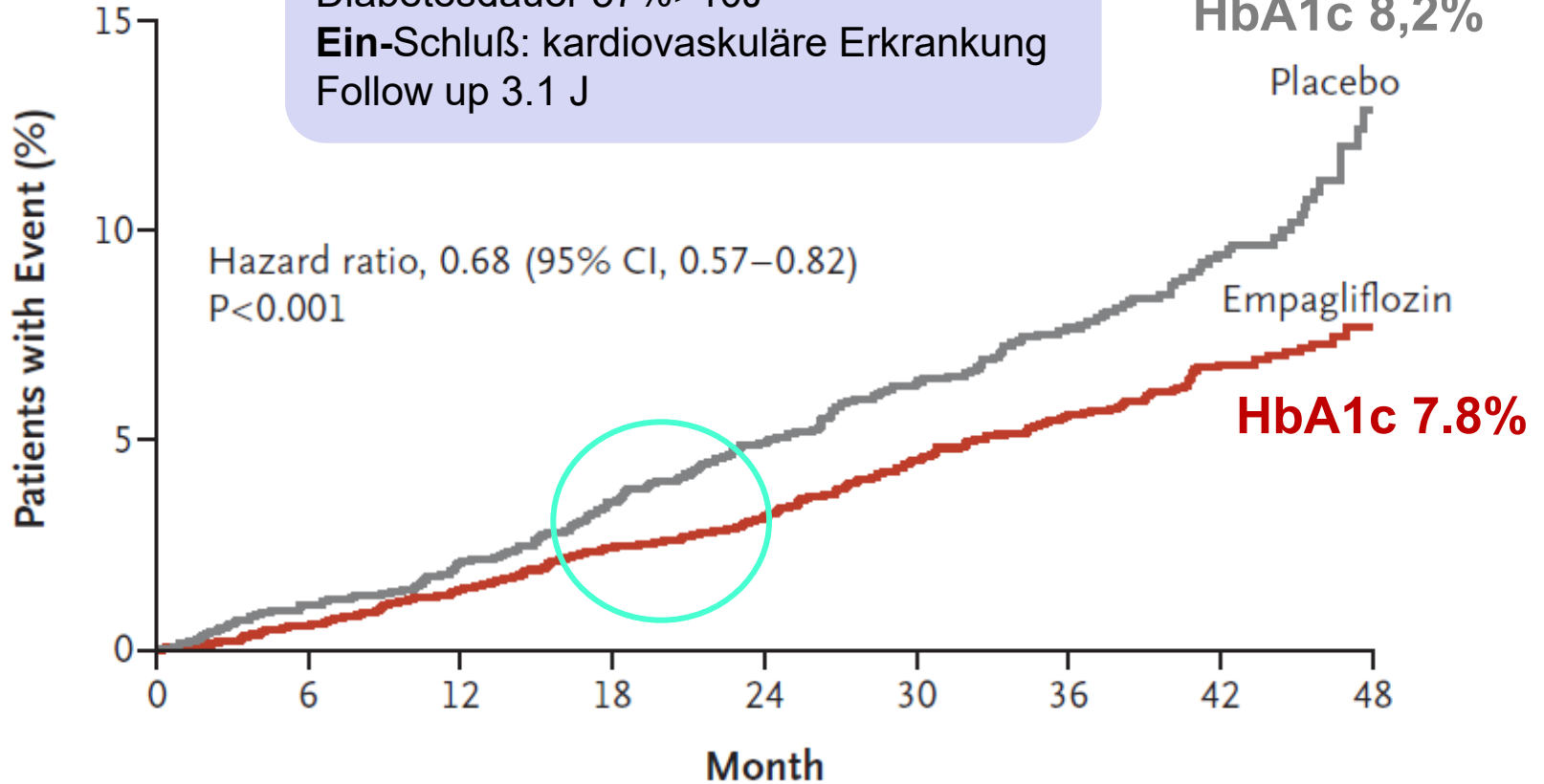
	ARR	NNT
Primärer Endpunkt*	1.6	63
Kardiovaskulärer Tod	2.2	46
Tod	2.6	39
Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz	1.4	72

Deutliche Senkung der Sterblichkeit bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen



Mortalität Empagliflozin

Death from Any Cause

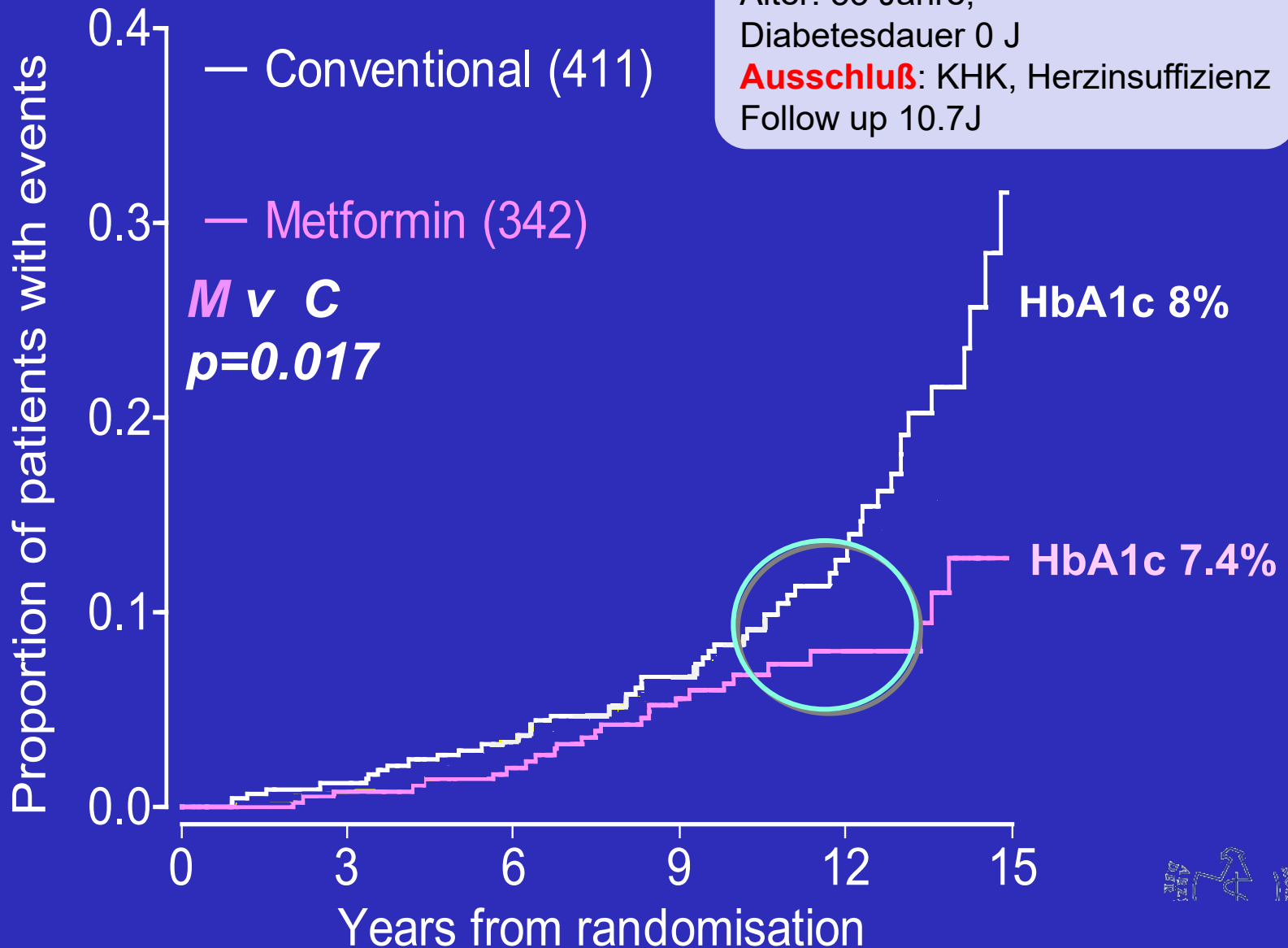


No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Mortalität mit Metformin

Overweight patients



Gemeinsam entscheiden

Tabelle 3: Risikokommunikation bei Empagliflozin

Absolute Risikomaße:

Von 1000 Behandelten hatten nach 3 Jahren einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder waren an herzbedingten Ursachen gestorben:

- 105, die mit Empagliflozin behandelt wurden
- 121, die ein Scheinmedikament erhalten hatten

Empagliflozin hat also 16 von 1 000 Menschen vor einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder herzbedingtem Tod bewahrt.



GLP1-Rezeptor-Agonisten = Glutide

GLP1-Rezeptor-Agonisten

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht
Liraglutid	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	Retinopathie: 0 k. A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓
Exenatid	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Neuropathie Amputationen: 0	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓
Semaglutid s.c.	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: ↑ k. A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓
Semaglutid oral	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen	k. A.	k. A.	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓
Lixisenatid	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Amputationen, Neuropathie	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓
Albiglutid	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: k. A.	Retinopathie: 0 k. A.: Neuropathie, Amputationen	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓
Dulaglutid	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: 0 k. A.: Amputationen, Neuropathie	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓

GLP1-Rezeptor-Agonisten

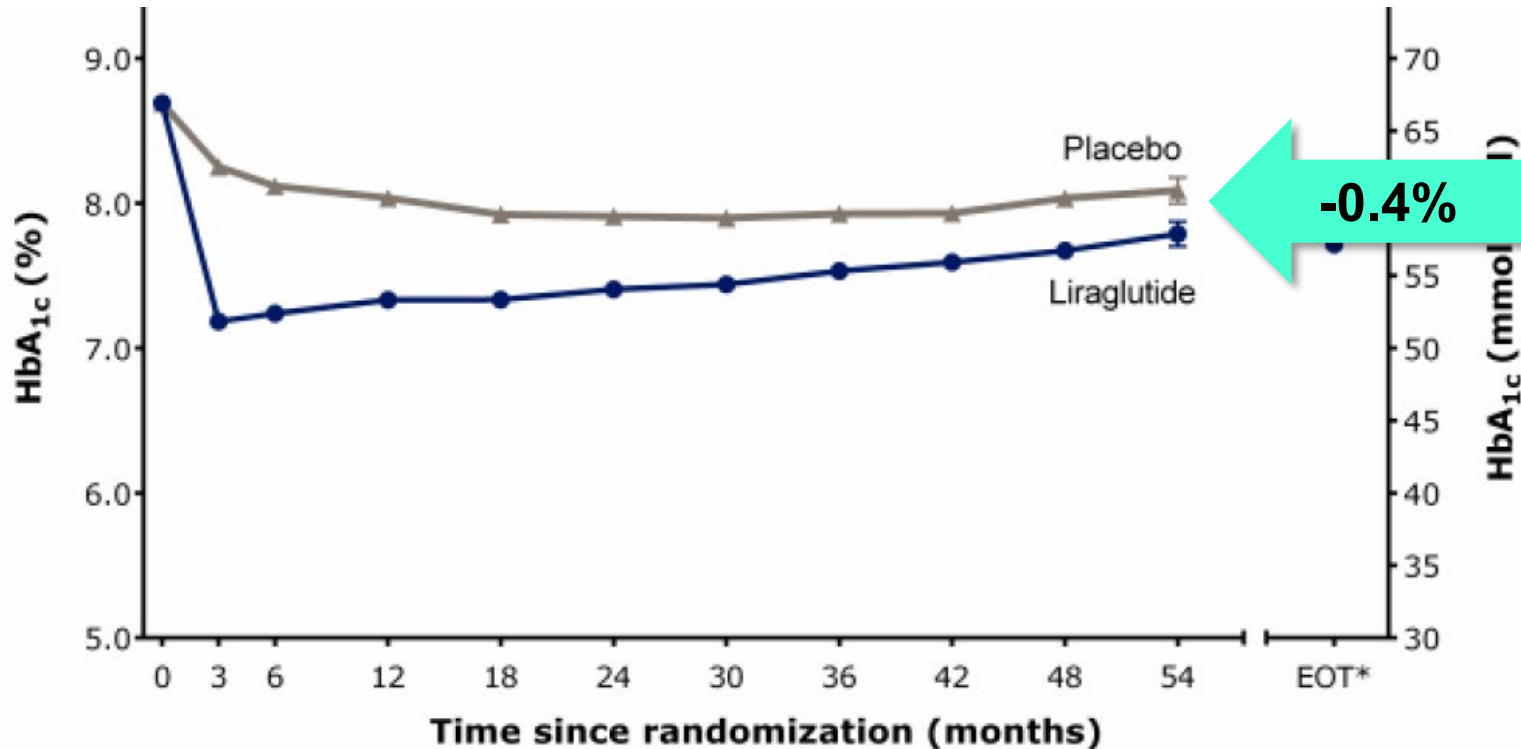
LEADER- Sicherheitsstudie

- 9340 Teilnehmer
- Diabetes mellitus Typ 2 seit 12.8 Jahren
- 3,8 Jahre mittlere Nachbeobachtungsdauer
- 64,3 Jahre, mittleres Alter
- manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder mehrere Risikofaktoren
- Liraglutid oder Placebo add-on



GLP1-Rezeptor-Agonisten

HbA1c



Number of patients at each visit

Liraglutide	4668	4402	4355	4295	4135	4034	3877	3810	2349	809	101	3705
Placebo	4672	4413	4355	4235	4030	3905	3742	3640	2303	756	87	3561

The prespecified analysis at 36 months showed a mean difference between the liraglutide group and the placebo group of -0.40 percentage points (95% CI, -0.45 to -0.34).



GLP1-Rezeptor-Agonisten

Liraglutid Nutzen und Schaden

Nach 3.8 Jahren Therapie mit Liraglutide

0.4% niedrigerer HbA1c

2.3 kg weniger Körpergewicht

1.2 mmHg niedrigerer syst. Blutdruck

1.4% weniger Gesamttodesfälle NNT 71

1.4% weniger kardiovaskulärer Tod NNT 77

1.5% weniger Albuminurie

0.9% weniger schwere Hypoglykämien

1.2% mehr Adverse events

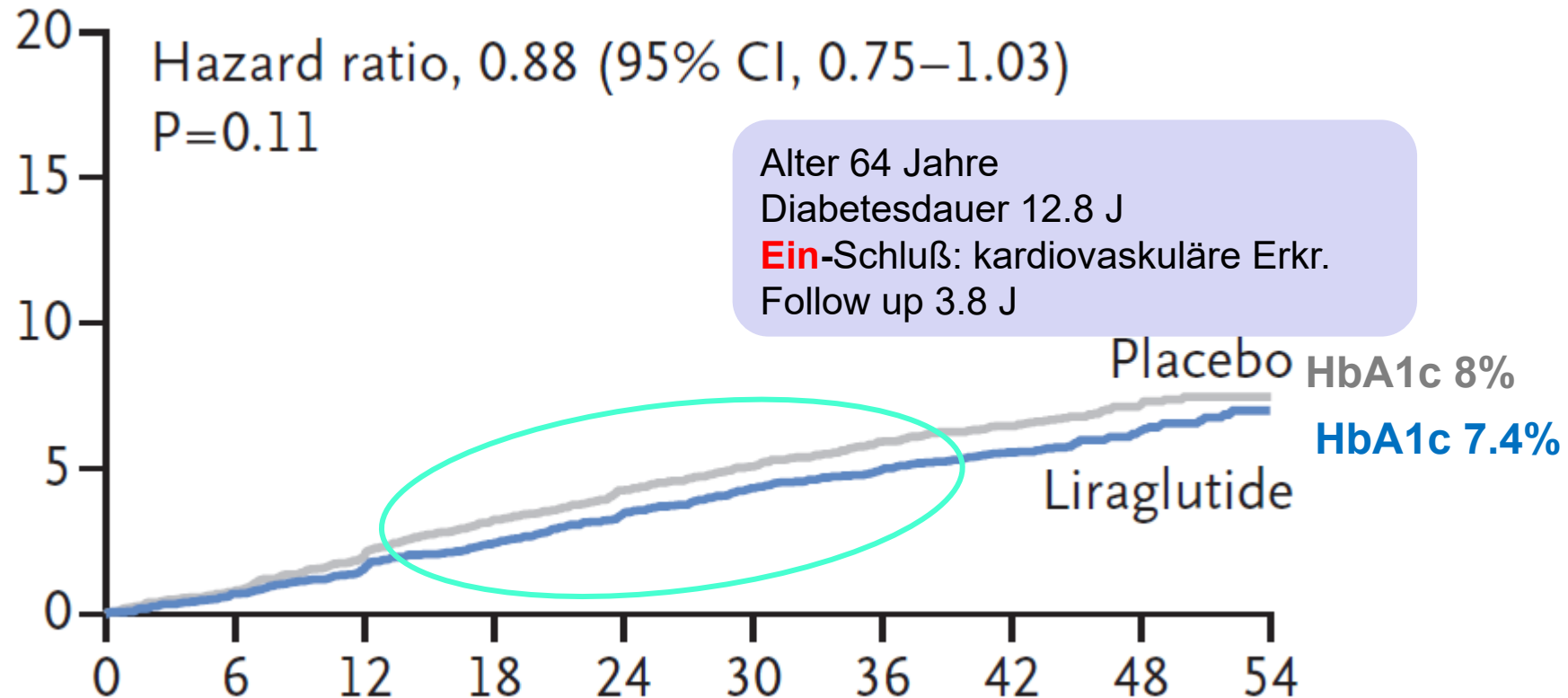
0.3% mehr Retinopathie n.s.

0.2% mehr Pankreaskarzinom n.s. $p=0.06$



Mortalität mit Liraglutid

E Death from Any Cause



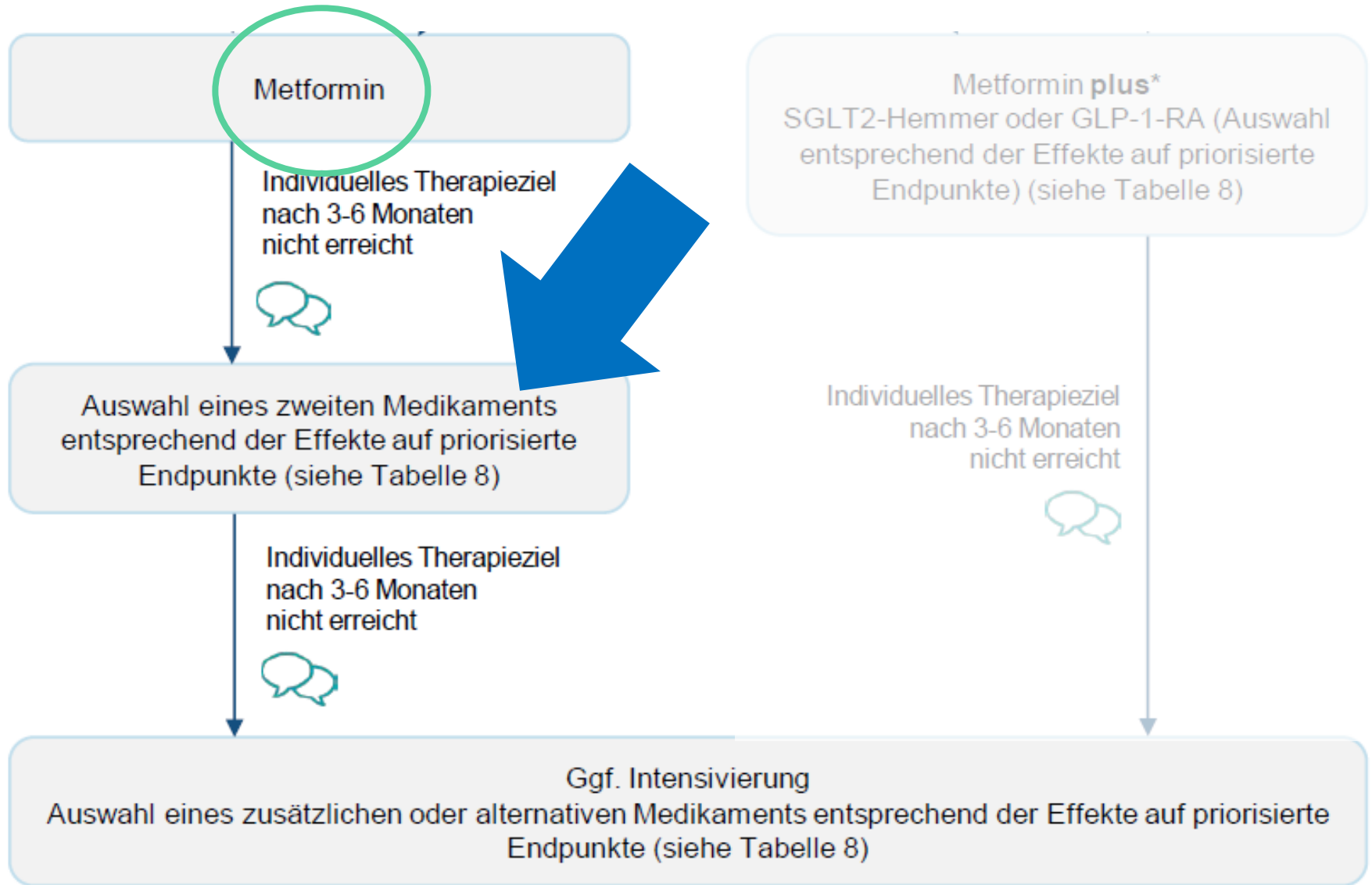
No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4268	1709	465



Patienten ohne klinische relevante kardiovaskuläre Erkrankung

NVL Medikamentöse Therapie



NVL Medikamentöse Therapie

Tabelle 8: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Endpunkte
- Mikrovaskuläre Endpunkte¹
- Renale Endpunkte
- Hypoglykämien
- HbA1c, Gewicht
- Ausgewählte Sicherheitshinweise



NVL Medikamentöse Therapie

Tabelle 8: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)

Medikament	Gesamt-mortalität
Metformin	(↓)
SGLT2-Inhibitoren	
Empagliflozin	↓ senkt*
Canagliflozin	0
Dapagliflozin	0*

Medikament	Gesamt-mortalität
GLP-1-RA	
Liraglutid	↓ senkt*
Exenatid	↓ senkt*
Semaglutid s.c.	0*
Semaglutid oral	↓ senkt*
Lixisenatid	0*
Albiglutid	0*
Dulaglutid	0

Medikament	Gesamt-mortalität
Sulfonylharnstoffe	(0)
DPP-4-Inhibitoren	(0)

Sind Sulfonylharnstoffe nicht gefährlich?



Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies

Thomas Forst¹, Markolf Hanefeld², Stephan Jacob³,
Guido Moeser⁴, Gero Schwenk⁴, Andreas Pfützner¹ and Axel Haupt⁵

In conclusion, patients receiving SU treatment had increased all-cause and CV mortality risks

of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who received sulphonylurea (SU) treatment, when compared to any other diabetes treatment. Only studies reporting raw data on mortality during SU treatment were included. Data were combined using random-effects (RE) models. Unadjusted odds ratios (ORs) are presented. Of 4991 publication titles and

Diabetes & Vascular Disease Research
0(0) 1–13

© The Author(s) 2013

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1479164112465442

dvr.sagepub.com



Sulfonylharnstoffe

Funding: This study was funded by Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany.

Acknowledgements Karin Helsberg (PhD), Trilogy Writing and Consulting, Frankfurt, Germany, provided **medical writing support** for this article.

Renate Barharn, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, supported **the literature search**.

Heiko Moryson, masem Research Institute supported data validation.

Statistical analyses were programmed at the masem Research Institute GmbH, Wiesbaden.

Conflict of interest

Axel Haupt is an **employee of Lilly Deutschland GmbH**, Bad Homburg, Germany.

Thomas Forst and Andreas Pfutzner serve as consultants for Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany.

Guido Moeser and Gero Schwenk are researchers of the masem Research Institute GmbH, Wiesbaden, Germany.

Markolf Hanefeld has no duality of interest with respect to the metaanalysis. He has worked as Steering committee member for RCTs sponsored by GSK and Sanofi-Aventis. He received **honoraria** as speaker from Bayer, Takeda, GSK, Sanofi-Aventis, Novartis and Novo Nordisk.

Stephan Jacob has received **honoraria** from Abbott, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Essex, EuMeCom, GSK, LighterLife, Lilly, Merck, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schwarz UCB, Solvay, Takeda and Viatrix.



Sulfonylharnstoffe

Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus (Review)

Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal TP

Second generation sulphonylureashowed no statistically significant effects regarding all-cause mortality or cardiovascular mortality. Or non-fatal macrovascular outcomes.



CAROLINA - Vergleichsstudie

Research

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes The CAROLINA Randomized Clinical Trial

Julio Rosenstock, MD; Steven E. Kahn, MB, ChB; Odd Erik Johansen, MD, PhD; Bernard Zinman, MD; Mark A. Espeland, PhD; Hans J. Woerle, MD; Egon Pfarr, MSc; Annett Keller, MSc, PhD; Michaela Mattheus, MSc; David Baanstra, MSc, MBA; Thomas Meinicke, MD; Jyothis T. George, MBBS, PhD; Maximilian von Eynatten, MD; Darren K. McGuire, MD, MHSc; Nikolaus Marx, MD; for the CAROLINA Investigators

IMPORTANCE Type 2 diabetes is associated with increased cardiovascular risk. In placebo-controlled cardiovascular safety trials, the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin demonstrated noninferiority, but it has not been tested against an active comparator.

OBJECTIVE This trial assessed cardiovascular outcomes of linagliptin vs glimepiride (sulfonylurea) in patients with relatively early type 2 diabetes and risk factors for or established atherosclerotic cardiovascular disease.

- [+ Visual Abstract](#)
- [+ Editorial](#)
- [+ Related article](#)
- [+ Supplemental content](#)



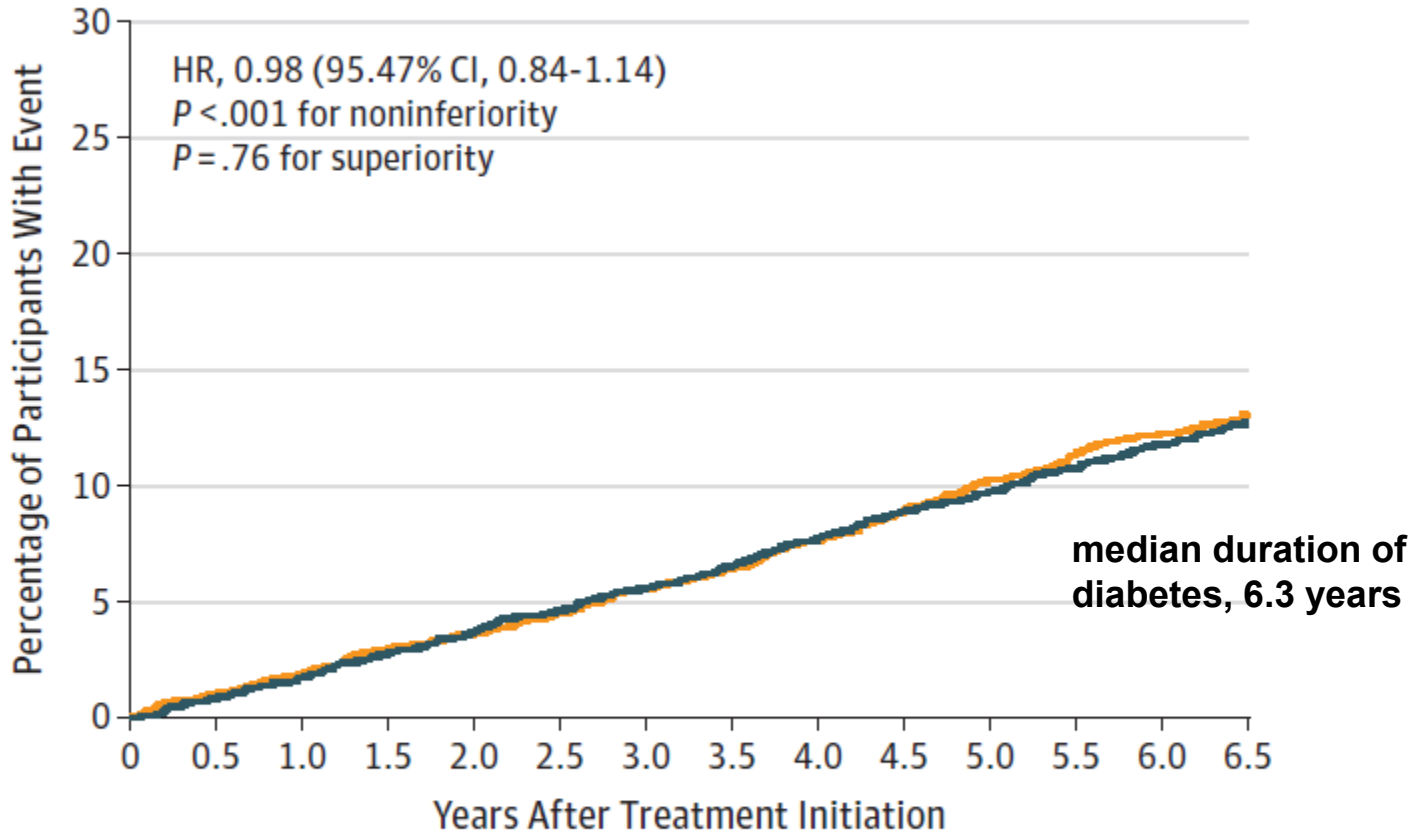
CAROLINA - Vergleichsstudie

- 6.033 Teilnehmer
- Diabetes mellitus Typ 2
- Initiales HbA1c 7.2%
- 6,3 Jahre mittlere Nachbeobachtungsdauer
- 63 Jahre, mittleres Alter
- hohes kardiovaskuläres Risiko, 42 % manifeste Erkrankung
- Linagliptin oder Glimperid

Profitieren diese
Patienten von einer
HbA1c Senkung?

Sulfonlharnstoffe Glimепирид

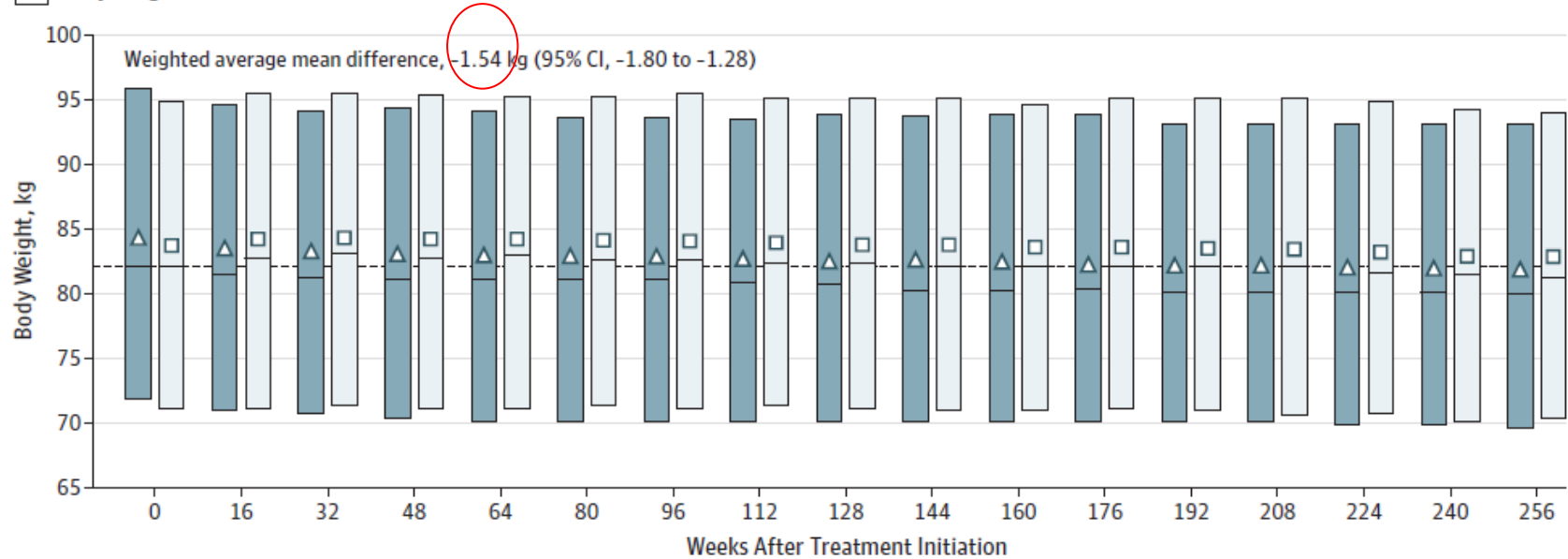
A Time to 3P-MACE end point



Kein Unterschied im 3 P MACE zwischen Linagliptin und Glimепирид: **Sulfonlharnstoff ist sicher!**

Gewichtszunahme Glimepirid

B Body weight



No. of participants

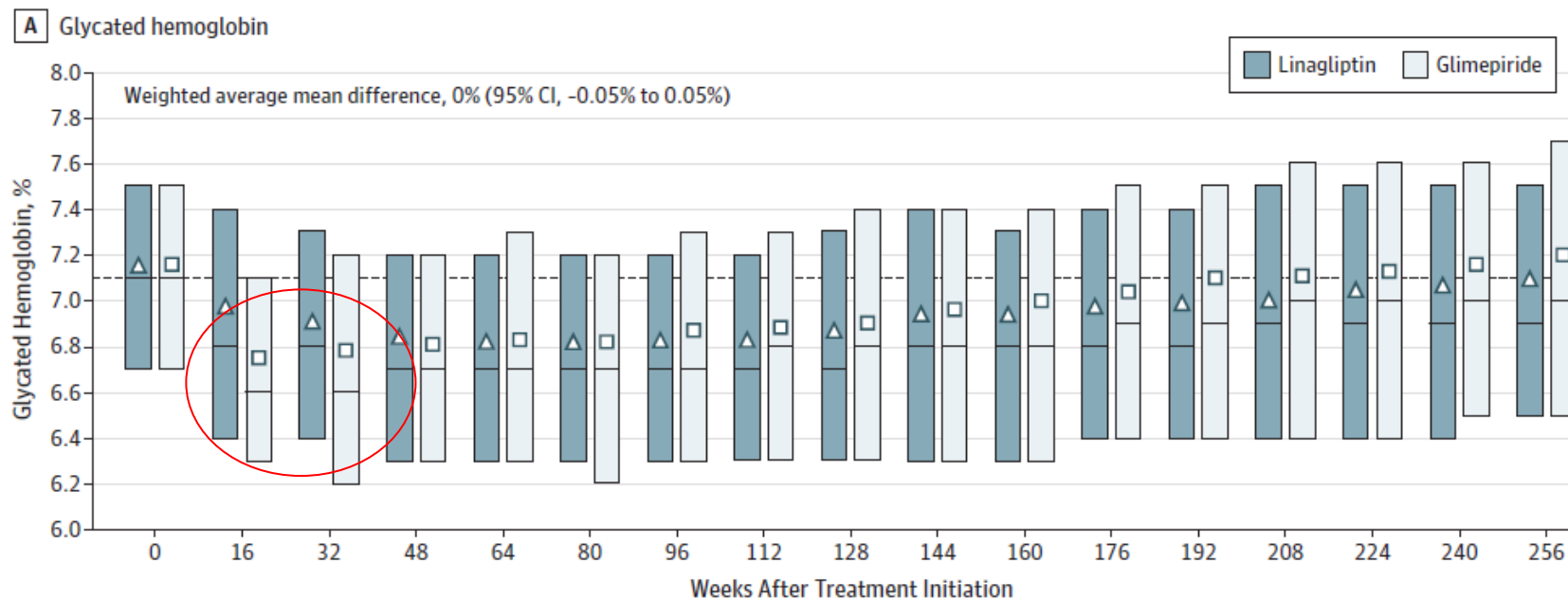
Glimepiride	2998	2933	2814	2740	2682	2621	2572	2534	2498	2434	2398	2341	2291	2257	2229	2193	2178
Linagliptin	3014	2936	2822	2741	2674	2620	2546	2522	2466	2433	2426	2378	2326	2280	2280	2236	2221
Total in follow-up analysis	6033	6021	5995	5979	5953	5929	5901	5879	5856	5826	5787	5752	5702	5662	5629	5592	5551

Glimepirid 1.5 kg mehr Gewichtszunahme in 6.3 Jahren als Linagliptin



HbA1c Glimepirid

Figure 3. Glycated Hemoglobin (HbA_{1c}) and Weight Over Time by Treatment Groups



HbA_{1c}-Senkung: kein Unterschied Glimepirid vs. Linagliptin über 6.3 Jahre

Stärkere HbA_{1c}-Senkung durch Glimepirid im ersten ¾ Jahr



Hypoglykämie Glimepirid

Table 3. Adverse Events of Participants in a Study of the Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

Adverse Events ^a	Linagliptin (n = 3023)		Glimepiride (n = 3010)	
	No. (%)	Rate/100 Patient-Years	No. (%)	Rate/100 Patient-Years
Hypoglycemic adverse events ^b				
≥1 Investigator-reported episode of hypoglycemia	320 (10.6)	2.3	1132 (37.7)	11.1
≥1 Investigator-reported episode of symptomatic hypoglycemia with plasma glucose ≤70 mg/dL or severe hypoglycemia	195 (6.5)	1.4	927 (30.9)	8.4
≥1 Investigator-reported episode of severe hypoglycemia ^f	10 (0.3)	0.1	65 (2.2)	0.5
≥1 Episode of hospitalized hypoglycemia	2 (0.1)	<0.1	27 (0.9)	0.2

In 6.3 Jahren hatten 11% der Patienten mit Linagliptin und 38% der Pat. mit Glimepirid mindestens eine Unterzuckerung.

Die Häufigkeit von Unterzuckerungen mit Glimepirid war 11.1 auf 100 Patienten pro Jahr, d.h. 1 pro Patient pro Jahr



Sulfonylharnstoffe

„Ärzte können weiterhin zur Behandlung der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes kostengünstige Sulfonylharnstoffe zusätzlich zu Metformin verwenden. Dies mit dem Wissen um ihre Wirksamkeit zur Reduzierung mikrovaskulärer Komplikationen und ihrer kardiovaskulären Sicherheit.“

Deborah J. Wexler, Harvard Medical School



NVL Diabetes Typ 2

- Entscheidungen gemeinsam mit dem Patienten
- Glykämie: individualisierte Therapieziele (niedriger ist nicht immer besser)
- Vorsicht mit HbA1c zur Diabetesdiagnose (Alter, Anämie)
- Metformin weiterhin Basistherapie
- Behandlung der Hyperglykämie: weiterhin Sulfonylharnstoffe
- Bei manifester kardiovaskulärer oder renaler Erkrankung frühzeitig
SGLT2-Hemmer oder GLP1-Rezeptoragonisten

Allgemeinmedizin

up2date

**Diabetes mellitus Typ 2:
Diagnose,
Behandlungsziele und
Therapie**

DOI 10.1055/a-1162-2028
Allgemeinmed up2date 2020; 1: 99–118

Aktuelle Informationsquellen



**Seit Mai 2021
Im Handel!**

Information im Internet



Moderne Patientenschulung leicht gemacht!

Nutzen Sie viele Vorteile für Ihre Praxis:

<https://www.patientenschulungsprogramme.de>

<https://www.patientenschulungsprogramme.de/#Diabetes> Zugriff 050121

„mit Maß“

Moderne Antidiabetika in der nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus

Danke für Ihr Zuhören!