

Zusammenfassung: Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/SSSED) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (2023)

Arbeitsgruppe der SGED/SSSED:

Giacomo Gastaldi, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Stephanie Alder,
Markus Laimer, Michael Brändle, Peter Wiesli, Roger Lehmann (Vorsitz)

INHALT

Einleitung	2
Schrittweiser Algorithmus	2
Veränderung der Lebensgewohnheiten, Prävention von Diabetes und multifaktorielle Behandlung bei T2D	2
Chronische Nierenerkrankung (CKD) und sinkende glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	3
Herzinsuffizienz und Diabetes (HFrEF und HFpEF)	4
Gewichtsmanagement bei Typ-2-Diabetes und Adipositas	4
Differentialdiagnose verschiedener Diabetes-Subtypen und Insulinmangel	5
Zielspektrum für den Blutzucker, HbA1c-Ziel und Verringerung des Hypoglykämierisikos	6
Spezielle Überlegungen bei älteren Menschen	7
Beschränkungen in der Anwendung von Antidiabetika und unzulässige Kombinationen	8
Kosten von Antidiabetika und Kostenwirksamkeitsanalyse	8
Abschliessende Bemerkungen und Zusammenfassung der Schweizerischen Empfehlungen	9
Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten	11
Referenzen	12
Abbildungen	15
Tabellen	17

Die englische Originalversion 2023 wurde am 16. November 2022 vom Vorstand der SGED genehmigt.

Die SGED dankt ihren Platin-Kooperationspartnern für ihre Unterstützung.

Einleitung

Die Ankündigung der US-amerikanischen Federal Drug Administration (FDA) im Jahr 2008, wonach für jedes neue Antidiabetikum in einer kardiovaskulären Endpunktstudie der Nachweis für die kardiovaskuläre Sicherheit erbracht werden müsse, bewirkte **eine Revolution in der Diabetesbehandlung**. Die ersten Studien zu DPP-4-Hemmern belegten deren kardiovaskuläre Sicherheit, zusätzlicher kurzfristiger Nutzen wurde in diesen Untersuchungen jedoch nicht beobachtet [1-4]. 2015 begann die Erfolgsstory aller SGLT-2-Hemmer (SGLT-2) und GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RAs). Neu entdeckt wurde in den Studien einerseits der Nutzen, den sämtliche SGLT-2-Hemmer im Hinblick auf einen Rückgang der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz entfalten (sowohl mit reduzierter als auch mit erhaltener Auswurfsfraktion) [5], andererseits der Nutzen von allen GLP-1-RAs im Hinblick auf die Reduzierung der Schlaganfälle [6]. All diese Studien [7-15] führten zu den aktualisierten SGED/SEED-Empfehlungen (siehe Abbildung 1).

Schrittweiser Algorithmus

Abbildung 1 fasst die neuen Schweizerischen Empfehlungen für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 zusammen. Als ersten Schritt empfehlen wir eine Veränderung der Lebensgewohnheiten sowie eine multifaktorielle Behandlung. Diese Aspekte werden im nächsten Kapitel näher beschrieben. Die medizinische Erstbehandlung sollte immer aus einer Kombination aus Metformin und einem SGLT-2 bzw. einem GLP-1-RA bestehen. Metformin wird als Erstlinientherapie beibehalten, weil alle kardiovaskulären Endpunktstudien auf Grundlage einer Metforminbehandlung durchgeführt wurden und weil kein anderes Antidiabetikum die hepatische Glukoseproduktion so markant senkt. Die initiale Kombinationsbehandlung erinnert an die Richtlinien zur Hypertoniebehandlung, die als Erstbehandlung eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan unter Hinzunahme eines niedrig dosierten Sekundärmedikaments vorsehen. Wenn bei Personen mit Typ-2-Diabetes die initiale Zweifachkombination nicht ausreicht, wird eine Dreifachkombination (SGLT-2-Hemmer, GLP-1-RA und Metformin) empfohlen. Diese Dreifachkombination wurde zwar in den oben genannten kardiovaskulären Endpunktstudien nicht offiziell untersucht, jedoch belegen immer mehr Erfahrungen aus der Praxis in Europa und den USA [16, 17], dass sie im Vergleich zu anderen Kombinationen die beste Option darstellt, um 3-Punkt-MACE, Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz zu reduzieren. Wenn die Dreifachkombination nicht ausreicht, um das HbA1c auf den gewünschten Zielwert zu verringern, ist eine Insulinbehandlung erforderlich. Es ist wichtig zu beachten, dass ein Viertel aller Patienten mit Typ-2-Diabetes (manchmal fehldiagnostiziert) eine solche Insulinbehandlung benötigt. Wenn am Beginn von Typ-2-Diabetes (T2D) Insulinmangel der vorherrschende Faktor ist, muss die Reihenfolge der Medikationen umgekehrt werden (siehe Abbildung 1, blaue Pfeile): zuerst Insulin, dann Medikationen zur renalen Protektion (SGLT-2-Hemmer, GLP-1-RA und Metformin).

Veränderung der Lebensgewohnheiten, Prävention von Diabetes und multifaktorielle Behandlung bei T2D

Zur Behandlung von (Prä-)Diabetes wird als Erstlinientherapie eine Veränderung der Lebensgewohnheiten in allen Altersgruppen empfohlen. Gesunde Ernährung, Gewichtskontrolle und körperliche Aktivität spielen eine Schlüsselrolle und sollten idealerweise gleichzeitig umgesetzt werden (siehe Abbildung 3). Mit diesen Massnahmen und GLP-1-RA und SGLT-2 kann die Prävention von Diabetes erreicht werden [18-22].

Folgendes ist dabei besonders wichtig:

- Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, des Blutdrucks und des Cholesterinspiegels basierend auf den jeweiligen individuellen Zielen
- Erreichen und Halten des angestrebten Körpergewichts
- Verzögerung bzw. Prävention von mit Diabetes zusammenhängenden Komplikationen (mikro- und makrovaskuläre Erkrankung)

Multifaktorielle Behandlung

Die Rolle, die eine multifaktorielle Behandlung in der Therapie von Typ-2-Diabetes spielt, wurde in der Steno-2-Studie [23] deutlich aufgezeigt. Dieser multifaktorielle Ansatz umfasst das Hyperglykämiemanagement, die Blutdruckkontrolle, das Absenken des LDL-Cholesterins sowie einen Rauchstopp.

Um einen hohen LDL-Cholesterinspiegel unter Kontrolle zu bringen, ist ein hoch potentes Statin (Rosuvastatin, Atorvastatin) erste Wahl. Werden die Ziele nicht erreicht, wird Ezetimib hinzugefügt. Sind die Werte auch dann noch nicht im Ziel, könnten – je nach den im jeweiligen Land geltenden Einschränkungen – PCSK-9-Hemmer gegeben werden [24].

Der Zielwert für den Blutdruck wird ebenfalls individuell vereinbart [24], er sollte bei 120–130/70–80 mmHg liegen. Für Personen über 65 Jahre liegt der empfohlene systolische Blutdruck hingegen bei 130–139 mmHg. Bei der Wahl der Medikamente wird gewöhnlich auf die frühzeitige Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Calciumantagonisten zurückgegriffen. Wenn der ACE-Hemmer nicht vertragen wird, kann ein ARB (Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) verschrieben werden [24]. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Aspirin oder andere Medikamente wird bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung zwar generell akzeptiert, jedoch im Allgemeinen nicht zur Primärprävention empfohlen [24].

Adhärenz und SGED/SSD-Score

Es ist zu beachten, dass die Nichteinhaltung der medizinischen Standards bei Patienten mit Diabetes ($< 2 \times \text{HbA}_{1c}$, Lipidprofil im Zielbereich, jährlich Nephropathiestatus und Besuch beim Augenarzt / bei der Augenärztin) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Hospitalisierung assoziiert ist [25, 26] (Tabelle 2). Der empfohlene Zielwert beträgt ≥ 70 von 100 Punkten bei allen Patienten mit T2D in der klinischen Praxis [26].

Chronische Nierenerkrankung (CKD) und sinkende glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Bei Patienten mit CKD (beeinträchtigte GFR und/oder Albuminurie) sollte eine antidiabetische Behandlung unabhängig von der Blutzuckerkontrolle SGLT-2 umfassen, da letztere bei Personen mit Diabetes und selbst bei Personen ohne Diabetes überaus günstige kardioresnale Effekte gezeigt haben [27]. SGLT-2 reduzieren bei Patienten mit CKD nicht nur die renalen und kardiovaskulären Endpunkte, sondern auch die Mortalität [27]. Obwohl bei deutlich verminderter GFR die blutzuckersenkende Wirksamkeit von SGLT-2 reduziert ist oder ganz fehlt, bleiben die nephroprotektiven Effekte erhalten. Wir empfehlen deshalb, mit SGLT-2 auch dann fortzufahren, wenn die GFR unter 30 ml/min fällt. GLP-1-RAs haben ebenfalls nephroprotektive Effekte, jedoch nicht im selben Umfang wie SGLT-2. GLP-1-RAs können bei Patienten (mit BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$) ohne Dosisanpassung eingesetzt werden, selbst wenn ihre GFR stark vermindert ist oder sie sich einer Dialyse unterziehen müssen. DPP-4i weisen kurzfristig zwar keine nephroprotektiven Effekte auf [1-4], können jedoch als Alternative zu GLP-1-RAs gegeben werden (z. B. bei

Patienten, die einen BMI $< 28 \text{ kg/m}^2$ aufweisen oder GLP-1-RAs nicht vertragen). DPP-4i sind bei Patienten mit verminderter GFR sicher in der Anwendung, doch die Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden (ausser bei Linagliptin). Sulfonylharnstoffe einschliesslich Gliclazid sollten bei Patienten mit eGFR $< 30 \text{ ml/min}$ aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht eingesetzt werden. Bei Patienten, die mit Insulin behandelt werden, ist bei sich verschlechternder Nierenfunktion der Insulinbedarf reduziert und das Hypoglykämierisiko erhöht. Deshalb sind bei Patienten mit verminderter GFR Insulinregimes und -präparate zu bevorzugen, die das geringste Hypoglykämierisiko aufweisen. Für den nicht-steroidalen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten Finerenon wurde gezeigt, dass er bei Personen mit Typ-2-Diabetes mit chronischer Nierenerkrankung den Funktionsabbau um 22 % vermindert. Zudem reduzierte er den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt um 14 % [28-30].

Herzinsuffizienz und Diabetes (HFrEF und HFpEF)

Herzinsuffizienz (HF, heart failure) ist eine häufige Komplikation des Diabetes (Abbildung 2) mit einer Prävalenz von bis zu 30 % bei Patienten mit Diabetes im Alter über 65 Jahre, selbst bei Patienten ohne sonstige kardiovaskuläre Risikofaktoren [31, 32]. Typische HF-Symptome sind Kurzatmigkeit, Orthopnoe, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Erschöpfung, Müdigkeit und Knöchelschwellungen. Wenn ein klinischer Verdacht besteht und im EKG Anomalien vorhanden sind, wird die Bestimmung folgender Marker empfohlen: natriuretische Peptide (Natriuretisches Peptid Typ B [BNP] oder N-terminales Pro-BNP [NT-proBNP]) mindestens jährlich [33].

Bei NT-proBNP $> 125 \text{ pg/ml}$ bzw. BNP $> 35 \text{ pg/ml}$ führt eine transthorakale Echokardiographie zu der Diagnose HF. Dies wird jedoch nicht als routinemässiges Screening für alle Patienten mit Diabetes empfohlen [34]. SGLT-2 eignen sich für die Prävention bzw. Behandlung sämtlicher Formen von HF (HFpEF, HFmEF, HFrEF) mit und ohne Diabetes mellitus [5, 35-38]. Eine Meta-Analyse zu GLP-1-RAs lässt darauf schliessen, dass diese Gruppe nicht nur Schlaganfälle, 3-Punkt-MACE und Mortalität vermindert, sondern auch die HF-Endpunkte signifikant verbessert [39].

Nimmt man alle kardiovaskulären Endpunktstudien zusammen, ist klinisch erwiesen, dass SGLT-2 für HF eine effektive Behandlungsoption darstellen, unabhängig des HbA1c-Werts und ob Diabetes vorliegt oder nicht. Sie sollten deshalb zur Behandlung bzw. Prävention von HF so schnell wie möglich eingeführt werden. Wenn zusätzlich der Blutzucker eingestellt werden muss, wird der Einsatz eines GLP-1-RA zusammen mit Metformin empfohlen. Insulin sollte dann hinzugefügt werden, wenn eine Dreifachkombination aus SGLT-2, GLP-1 RA und Metformin nicht ausreicht, um die individuell vereinbarten Blutzuckerziele zu erreichen.

Gewichtsmanagement bei Typ-2-Diabetes und Adipositas

60–90 % aller Personen mit Typ-2-Diabetes sind adipös [40]. Neben der Prävention mikro- und makrovaskulärer Komplikationen besteht ein Hauptziel der Diabetesbehandlung deshalb darin, das Körpergewicht zu reduzieren [41]. Eine Gewichtsabnahme sowie eine aktive Lebensweise mit körperlicher Betätigung und Krafttraining sind folglich von grösster Wichtigkeit. Bei einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ wird die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten in der T2D-Therapie – in Kombination mit Metformin oder als Monotherapie, wenn Metformin nicht vertragen wird – von den Krankenkassen erstattet. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass diese Medikamentengruppe den Blutzucker zwar auch bei einem BMI unter 28 reduziert, die Krankenkassen in der Schweiz die Kosten dann aber nicht erstattet.

Potenz von GLP-1-RAs und GLP-1/GIP-RAs

Die Potenz von GLP-1-RAs und GLP-1/GIP-RAs ist zwischen einzelnen GLP-1-RAs und Dosierungen im Hinblick auf die Gewichtsabnahme unterschiedlich. GLP-1-RAs mit hoher Potenz sind Semaglutid oder in höheren Dosierungen Liraglutid und Dulaglutid. Die besten Resultate einer Gewichtsabnahme wurden bisher mit Semaglutid in einer Dosis von 2,4 mg sowie mit dem neuen GLP-1/GIP-RA Tirzepatid (in der Schweiz kurz vor der Markteinführung) erzielt. Die kardiovaskulären Endpunktstudien zu diesen Behandlungen laufen allerdings noch [20, 21, 41, 42]. Aus diesem Grund sind GLP-1-Rezeptoragonisten (wie Semaglutid, Liraglutid oder Dulaglutid) in geringerer Dosierung, die kardiovaskuläre Outcomes nachweislich reduzieren, derzeit die bevorzugte Behandlungsoption für die grosse Mehrzahl an T2D-Fällen.

Im Gegensatz zu SGLT-2-Hemmern bewirken GLP-1-Rezeptoragonisten eine substanziellere Gewichtsabnahme und sollten daher bei adipösen Typ-2-Diabetikern Priorität gegenüber SGLT-2-Hemmern geniessen [7-15]. Die grösste Einschränkung der GLP-1-Rezeptoragonisten sind die Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen. Diese treten hauptsächlich in den ersten Tagen bis Wochen der Therapie auf. Manchmal können eine bewusste Ernährung und das Vermeiden grosser Portionen die Übelkeitssymptome positiv beeinflussen. Obwohl GLP-1-Rezeptoragonisten auch bei Niereninsuffizienz höheren Grades angewendet werden können, wirkt sich eine verstärkte Übelkeit manchmal einschränkend aus, insbesondere bei Niereninsuffizienz im Endstadium. SGLT-2-Hemmer haben ebenfalls einen gewichtsreduzierenden Effekt, allerdings in geringerem Umfang. Die auf Herzinsuffizienz und Nephroprotektion erweiterte Indikation von SGLT-2-Hemmern macht es auch möglich, letztere bei Patienten mit und ohne T2D bei verschiedenen Indikationen zu kombinieren [27, 37, 38].

Nichtalkoholische Fettleber und Steatohepatitis (NAFLD, NASH)

NAFLD ist die weltweit häufigste Lebererkrankung [43]. Bei Diabetes beträgt die Prävalenz sogar 50–70 % und von NASH 30–40 % [44]. Das Management von T2D bei Patienten mit NAFLD/NASH sollte eine Änderung der Lebensgewohnheiten mit dem Ziel der Gewichtsreduktion enthalten, was bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Leberfibrose insbesondere bedeutet, auch medikamentöse und/oder chirurgische Ansätze in Erwägung zu ziehen.

Bei GLP-1-RAs gibt es Evidenz für einen Nutzen.

Für SGLT2i wurde zwar gezeigt, dass sie bei NAFLD-Patientinnen und -Patienten einen erhöhten Leberenzymspiegel und Leberfettgehalt reduzieren, für SGLT-2 als Behandlungsoption für NASH liegen derzeit jedoch weniger Evidenzen vor. NAFLD und NASH sind zudem mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert (Abbildung 3) [41].

Neben einer medikamentösen Therapie sollte auch eine bariatrische OP in Erwägung gezogen werden. Ein solcher Eingriff wird bei schwer zu kontrollierendem T2D mit HbA1c > 8 % und einem BMI > 30 kg/m² als therapeutisch effektiv bewertet.

Allerdings wird der Unterschied zwischen einem bariatrischen Eingriff und hoch dosiertem Semaglutid oder Tirzepatid in Bezug auf die Gewichtsabnahme immer kleiner [20, 21, 41, 42].

Differentialdiagnose verschiedener Diabetes-Subtypen und Insulinmangel

In bestimmten Situationen kann Insulin die bevorzugte Substanz für ein Absenken des Blutzuckers sein, speziell bei schwerer Hyperglykämie (HbA1c > 10 %) und insbesondere, wenn diese bei untergewichtigen Personen mit den typischen Anzeichen eines Insulinmangels wie Gewichtsverlust oder Ketonurie/Ketose oder mit akuter glykämischer Dysregulation assoziiert ist (z. B. während einer

Hospitalisierung, eines chirurgischen Eingriffs oder einer akuten Erkrankung), oder wenn im Rahmen der Diagnose Diabetes Typ 1 vermutet wird [41]. Unter diesen Umständen ist die Gabe von Insulin niemals falsch, und nach Wiederherstellung der Euglykämie ist es möglich, bei bestimmten Personen mit Typ-2-Diabetes die Insulinbehandlung zu beenden.

T2D ist keine uniforme Erkrankung [45]. Als allgemeine Regel gilt, dass zwei pathogenetische Faktoren, wie Insulinresistenz und relativer Insulinmangel, im Vordergrund stehen. Jeder dieser beiden Faktoren kann dominant sein und je vor dem anderen auftreten. Insulinresistenz ist im Allgemeinen mit viszeraler Adipositas und körperlicher Inaktivität verbunden. Bei extremer Insulinresistenz reicht das produzierte Insulin möglicherweise nicht aus, um eine normale Glukosehomöostase zu erreichen, selbst wenn sich die Insulin- und C-Peptidwerte im Normalbereich befinden.

Behandeln Ärzt:innen Personen mit T2D, sollten sie sich immer bewusst sein, dass 25 % der Patienten einen Insulinmangel aufweisen und manchmal fälschlicherweise als Typ-2-Diabetiker diagnostiziert werden (Typ-1-Diabetes, monogener Diabetes, mitochondrialer Diabetes bzw. pankreatischer Diabetes [chronische Pankreatitis]) [45, 46]. Der Anteil von Typ-1-Diabetes und der spezifischen Formen von Diabetes beträgt je 5 %.

Zielspektrum für den Blutzucker, HbA1c-Ziel und Verringerung des Hypoglykämierisikos

Das wichtigste Ziel der Diabeteskontrolle besteht darin, den HbA1c-Wert so normal wie möglich zu halten und Hypoglykämie zu vermeiden. Bei den meisten Patienten ist dies ein HbA1c-Wert von 7,0 %. Bei jüngeren Personen mit einer kurzen Vorgeschichte mit Diabetes bzw. bei Patienten mit mikrovaskulären Komplikationen sollte dieses Ziel auf 6,5 % reduziert werden, wenn dies ohne signifikante und repetitive Hypoglykämie zu erreichen ist. In Bezug auf Hypoglykämie oder kardiovaskuläre Komplikationen ist ein HbA1c-Spiegel < 6,5 % nicht gefährlich, sofern kein Insulin oder Sulfonylharnstoff verwendet wird.

Für ältere Patienten, für Personen mit schwerer Hypoglykämie in der Anamnese, Patienten mit Komorbiditäten (Sehstörungen, Osteoporose, neurologische Erkrankungen wie z. B. autonome Neuropathie) oder Personen mit eingeschränkter Lebenserwartung ist ein höheres HbA1c-Ziel von 7–8 % sinnvoll. In allen Fällen sollte jedoch ein HbA1c-Spiegel > 8,0 % vermieden werden, weil die damit assoziierten Komplikationen den möglichen Nutzen eines höheren HbA1c aufwiegen.

Es hat sich gezeigt, dass Hypoglykämie mit schlechteren Outcomes und höherer Mortalität assoziiert ist. Angesichts der Tatsache, dass GLP-1-RAs und SGLT-2-Hemmer, wie weiter oben erwähnt, nicht mit einem Hypoglykämierisiko assoziiert sind und sie den Blutzucker wirksam reduzieren, stellen sie für die gleichzeitige Gabe mit Metformin die Medikation der ersten Wahl dar.

Der Einsatz der mit Hypoglykämie assoziierten Sulfonylharnstoffe ist zwar in den letzten Jahren zugunsten neuerer Medikationen deutlich zurückgegangen, trotzdem werden sie in bestimmten Fällen noch angewendet, (z. B. bei MODY 1 und 3 [«Maturity-onset Diabetes of the Young»: Erwachsenenendabetes, der bereits bei Kindern und Jugendlichen auftritt]). Das höchste Risiko besteht bei lang wirksamen Sulfonylharnstoffen mit aktiven Metaboliten (Glibenclamid, Glimepirid).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt empfehlen wir lediglich Gliclazid, weil bei diesem spezifischen Molekül das Risiko einer Hypoglykämie aufgrund der kürzeren Halbwertszeit und fehlender aktiver Metaboliten sehr niedrig ist. Wenn das HbA1c-Ziel nach Gabe eines GLP-1-RA, SGLT-2-Hemmers oder von Metformin nicht erreicht ist, ziehen wir ein Basalinsulin einem Sulfonylharnstoff vor. Das mit den neueren

ultralang wirksamen Insulinen (degludec und Glargin 300) verbundene höhere Hypoglykämierisiko ist nur wenig ausgeprägt, wenn sie als Monotherapie verabreicht werden. Dieses Hypoglykämierisiko steigt allerdings, wenn eine intensive Therapie zum Einsatz kommt (Basis-Bolus-Regime). In diesen Fällen wird empfohlen, einen Glucagon-Nasenspray (Baqsimi®) zu verschreiben. Für eine Patientin oder einen Patienten mit schwerer Hypoglykämie könnte die Anwendung von Glucagon dadurch wesentlich einfacher werden. Es hat sich gezeigt, dass mit einem koformulierten Insulin zweimal täglich zu den Hauptmahlzeiten derselbe HbA1c-Wert erreicht wird wie mit einem Basis-Bolus-Regime, allerdings mit wesentlich niedrigeren Hypoglykämieraten (am Tag und während der Nacht) [47]. Wenn mit Insulin begonnen wird, sollte die begleitende Gabe von SGLT-2, GLP-1-RAs und Metformin fortgesetzt werden (Abbildung 1).

Spezielle Überlegungen bei älteren Menschen

In ihrer Definition älterer erwachsener Menschen mit Diabetes zieht die ADA die Grenze bei 65 Jahren [48]. Ältere Erwachsene mit Diabetes machen weltweit mehr als die Hälfte aller Menschen mit Diabetes mellitus aus, und die Prävalenz von Diabetes in der Gruppe der über 65-Jährigen variiert in den westlichen Ländern zwischen 16 und 30 % [48, 49]. Eine längere Lebenserwartung und die lebenslange Exposition gegenüber kardiometabolischen Risikofaktoren sind die wichtigsten Gründe, die den Anstieg der Diabetesprävalenz bei den Älteren erklären [50].

Ältere Menschen mit Diabetes weisen ein höheres Risiko allgemeiner geriatrischer Syndrome auf wie Gebrechlichkeit, kognitive Beeinträchtigung und Demenz, Harninkontinenz, Stürze und traumatische Frakturen, Invalidität und Nebenwirkungen der Polypharmazie. Alle diese Aspekte können gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität haben und eine antidiabetische Behandlung beeinträchtigen. Fehlernährung ist ein häufiges Symptom, selbst wenn die Patientin oder der Patient adipös ist. Das klinische Management von Typ-2-Diabetes bei älteren Patienten stellt für die Ärzt:innen deshalb gegenwärtig eine echte Herausforderung dar [51].

Wenn ältere Menschen keinen Appetit haben, sind Medikationen mit minimalen Nebenwirkungen sowie maximalem Nutzen zu bevorzugen (Appetitverlust und Hypoglykämie sind zu vermeiden). SGLT-2-Hemmer für den kardiorenenalen Schutz sind dabei unumstritten. Äusserst wichtig ist insbesondere die Prävention bzw. Behandlung aller Formen der Herzinsuffizienz. Sie tritt mit zunehmendem Alter und zunehmenden Komorbiditäten häufiger auf (> 25 % in der Altersgruppe über 65 Jahre) und ist durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet. Bei einigen älteren Männern mit Prostatahypertrophie bewirken SGLT-2 eine stärkere Nykturie und werden daher von den Patienten nicht geschätzt. Liegt ein Insulinmangel vor, ist vor dem Einsatz von SGLT-2-Hemmern ein ultralang wirksames Basalinsulin oder ein koformuliertes Insulin (Abbildung 1) erforderlich. Bei unterernährten Patienten ist die Gruppe der GLP-1-RAs nicht vorzuziehen, da Appetitverlust vermieden werden soll. Die Alternative wären DPP-4-Hemmer weil sie den HbA1c-Wert in jedem Stadium einer chronischen Nierenerkrankung absenken und keine Nebenwirkungen haben. Die bevorzugte Substanz ist Linagliptin, da sie (im Gegensatz zu Sitagliptin) nicht an die eGFR angepasst werden muss.

Das glykämische Ziel hängt davon ab, in welchem Umfang Medikationen Anwendung finden, die Hypoglykämie auslösen können (Insulin und Sulfonylharnstoff). Wird keine dieser Substanzen eingesetzt, sollte der HbA1c-Wert bei 6,5–7,0 % liegen. Bei > 80 Jährigen beträgt der HbA1c-Zielwert 7.5-8.0%. Wenn dagegen Insulin oder Sulfonylharnstoff verwendet werden, sollte das HbA1c-Ziel immer < 8,0 % sein.

Beschränkungen in der Anwendung von Antidiabetika und unzulässige Kombinationen

Die Anwendung verschiedener Präparate derselben Medikamentenklasse (z. B. zwei unterschiedliche SGLT-2 oder zwei verschiedene DPP-4i) ist nicht vernünftig und deshalb eine unzulässige Kombination. GLP-1-RAs erfordern vor Beginn der Behandlung zwar keine Zusage einer Kostengutsprache, sie werden jedoch nur für Patienten erstattet, deren BMI vor Behandlungsbeginn über 28 kg/m² liegt. Fällt der BMI während der GLP-1 RA-Therapie unter 28 kg/m², kann sie mit diesem Medikament fortgesetzt werden.

Die Kombination eines GLP-1-RA mit einem DPP-4i macht pharmakologisch keinen Sinn und erweist sich daher als nutzlos. Leider wird die Kombination aus GLP-1-RA und SGLT-2 von der allgemeinen Krankenversicherung immer noch nicht in allen Fällen erstattet. Für diese günstige Kombination ist weiterhin eine Zusage der Kostengutsprache erforderlich. Aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos sollten Insulin und Sulfonylharnstoffe möglichst nicht kombiniert werden.

In Situationen, in denen es zu einer Dehydration kommt (Diarrhoe, Fieber, Erbrechen), oder wenn die Nahrungsaufnahme nicht gewährleistet ist (Übelkeit, Erbrechen, perioperativ), müssen einige Antidiabetika vorübergehend abgesetzt werden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die Patienten darüber zu informieren, um welche Medikamente es sich im Einzelnen handelt (Abbildung 4, Tabelle 3). Metformin muss vorübergehend in allen Situationen abgesetzt werden, die eine relevante Dehydration, eine akute Nierenschädigung oder Hypoxämie nach sich ziehen können, da das Risiko einer Laktatazidose besteht. Ein SGLT-2 sollte aufgrund des Risikos einer Ketoazidose vorübergehend abgesetzt werden, wenn die Aufnahme von Kohlenhydraten nicht möglich ist (Erbrechen, längeres Fasten, perioperativ, vor einer Magen- oder Darmspiegelung). Medikationen mit Hypoglykämierisiko (Insulin und Sulfonylharnstoffe) müssen in allen Situationen, in denen die Aufnahme von Kohlenhydraten nicht gewährleistet ist, vorübergehend abgesetzt oder in der Dosis angepasst werden. Bei einer Insulintherapie muss während einer akuten Erkrankung zwar eine Dosisanpassung erfolgen, die Therapie sollte jedoch nie vollständig abgebrochen werden.

Kosten von Antidiabetika und Kostenwirksamkeitsanalyse

Klinische Endpunktstudien haben die Wirksamkeit und den Nutzen der neuen Medikamente, insbesondere von SGLT-2 und GLP1-RAs, in Populationen mit ASCVD oder hohem Risiko für ASCVD, Herzinsuffizienz und CKD belegt. Allerdings gilt es zu überprüfen, ob dieser zusätzliche klinische Nutzen die relativ hohen Kosten dieser Medikamente aufwiegt. Als Erstlinientherapie würden SGLT-2 und GLP-1-RAs die T2D-Outcomes zwar verbessern, im Vergleich zu Metformin sind sie aber aufgrund ihrer hohen Kosten wahrscheinlich nicht kostenwirksam [52]. Mehrere Studien haben allerdings gezeigt, dass die Anwendung von SGLT-2 und GLP-1-RAs ergänzend zu einer Metformintherapie im Vergleich zu anderen Antidiabetika sehr wohl kostenwirksam und möglicherweise kostensparend ist [53-58].

Abschliessende Bemerkungen und Zusammenfassung der Schweizerischen Empfehlungen

Die Auffassung darüber, wie Typ-2-Diabetes behandelt werden sollte, hat sich in den letzten Jahren vollständig gewandelt. Kardiovaskuläre Endpunktstudien haben gezeigt, dass GLP-1-RAs und SGLT-2-Hemmer **unabhängig von der Blutzuckerkontrolle** direkte Effekte auf den kardioresenalen Schutz haben [7-15]. Dies führte insofern zu einem Paradigmenwechsel, als für Personen mit Typ-2-Diabetes mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko (grundsätzlich alle Patienten mit Typ-2-Diabetes) [24] entweder ein SGLT-2-Hemmer oder ein GLP-1-RA die primäre Behandlungsoption darstellt. Um den Einsatz von Antidiabetika bzw. ihrer Kombinationen zu erleichtern, haben wir in Tabelle 4 die aktuell verfügbaren Arzneimittel mit ihren generischen und ihren Handelsnamen zusammengefasst. Die kumulative glykämische Exposition ist eng mit der Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen verknüpft. Metformin wird im Rahmen einer frühzeitigen Kombinationsbehandlung mit einem GLP-1-RA oder SGLT-2 einerseits angewendet, um die hepatische Glukoseproduktion zu reduzieren und andererseits, weil es die Basisbehandlung darstellt, zu der SGLT-2-Hemmer und GLP-1-RAs hinzugefügt wurden [7-15]. Wenn dieses initiale duale Behandlungsregime das HbA1c nicht auf das jeweils gewünschte Niveau absenkt, wird die dritte Medikation hinzugefügt, also entweder ein GLP-1-RA oder ein SGLT-2-Hemmer (Abbildung 1). Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, ist ein multifaktorieller Ansatz entscheidend, um alle kardiovaskulären Risikofaktoren zu reduzieren. Auf Dauer angelegte Änderungen der Lebensgewohnheiten tragen zudem markant zur Verringerung aller mit Diabetes mellitus einhergehenden Komplikationen bei. Allerdings ist offensichtlich, dass die Allgemeinmediziner:innen diese Risikofaktoren und Komplikationen in zu geringem Umfang überwachen. Dies muss verbessert werden, um die Zahl der Spitaleinweisungen aufgrund von Komplikationen zu reduzieren [25, 26]. Bei einer ganzheitlichen Betrachtung der Behandlung des Diabetes mellitus wird deutlich, dass ein neuer Akteur in Erscheinung getreten ist. Bei der Umsetzung dieser neuen, aktualisierten Empfehlungen ist allerdings Vorsicht geboten, wenn es um die Anwendung der Regelungen für Krankheitstage geht und darum, wie ältere Menschen mit vielen Komorbiditäten zu behandeln sind.

Wenn Ärzt:innen insbesondere bei jüngeren Patienten den Fokus auf das Gewichtsmanagement legen, um Adipositas frühzeitig zu reduzieren, lassen sich dadurch viele mit Adipositas assoziierte Erkrankungen verhindern, darunter auch Diabetes [20, 21, 27]. Für das Gewichtsmanagement werden Behandlungen mit hoher Potenz empfohlen, wie z. B. GLP-1-RAs in höheren Dosierungen und die neuen dualen Agonisten GLP-1/GIP-RA. Die Kosten der neuen Medikationen sind Thema vieler Beratungen im modernen Gesundheitswesen. Aus diesem Grund wurde diesen aktualisierten Empfehlungen eine Kostenwirksamkeitsanalyse hinzugefügt, denn heute ist es von grosser Bedeutung, ob eine Behandlung kostensparend oder kostenwirksam ist. In den meisten dieser Analysen werden lediglich die direkten Kosten bewertet und nicht die Summe aller direkten und indirekten Kosten – was fast alle unserer aktuellen Behandlungsempfehlungen kostensparend machen würde. Die neuesten Studien zu SGLT-2-Hemmer, an denen auch Patienten ohne Diabetes teilnahmen [35-38, 59], resultierten in neuen Indikationen zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung sowie von Herzinsuffizienz ohne begleitenden Diabetes mellitus.



Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie
Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie
Società Svizzera d'Endocrinologia e da Diabetologia
Societad Svizra d'Endocrinologia e Diabetologia

Die Tatsache, dass SGLT-2-Hemmer für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Herzinsuffizienz mit und ohne Diabetes indiziert sind und dass GLP-1-RAs sowie GLP-1/GIP-RAs bei Adipositas verabreicht werden, stellt unserer Auffassung nach **die zweite Revolution in der medizinischen Behandlung** dar.



Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten

Giacomo Gastaldi: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Asencia, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Insulet, E. Lilly, Medtronic, Novo-Nordisk, OM Pharma, Roche, and Sanofi, Interessenskonflikte: Keine

Barbara Lucchini: Vorträge für und Arbeit in Beratungsgremien von Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novo-Nordisk und Sanofi
Forschungsbezogene Interessenskonflikte: Keine

Sebastien Thalmann: Finanzielle Unterstützung durch Novo Nordisk und E. Lilly

Stephanie Alder: Keine

Markus Laimer: Keine

Michael Brändle: Vorträge für und Arbeit in Beratungsgremien von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Novartis und Novo-Nordisk.
Forschungsbezogene Interessenskonflikte: Keine

Peter Wiesli: Vorträge für und Arbeit in Beratungsgremien von Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Novo-Nordisk und Sanofi
Forschungsbezogene Interessenskonflikte: Keine

Roger Lehmann: Vorträge für und Arbeit in Beratungsgremien von Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Mundipharma, Medtronic, Novo-Nordisk, Roche und Sanofi
Forschungsbezogene Interessenskonflikte: Keine

Referenzen

1. Green, J.B., et al., *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 232-42.
2. Rosenstock, J., et al., *Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **322**(12): p. 1155-1166.
3. Rosenstock, J., et al., *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(1): p. 69-79.
4. Scirica, B.M., et al., *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1317-26.
5. Jhund, P.S., et al., *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med, 2022. **28**(9): p. 1956-1964.
6. Bellastella, G., et al., *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis*. Stroke, 2020. **51**(2): p. 666-669.
7. Husain, M., et al., *Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **381**(9): p. 841-851.
8. Mann, J.F.E., et al., *Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(9): p. 839-848.
9. Marso, S.P., et al., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1834-1844.
10. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 311-22.
11. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 644-657.
12. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1425-1435.
13. Gerstein, H.C., et al., *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2019. **394**(10193): p. 121-130.
14. Gerstein, H.C., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2021. **385**(10): p. 896-907.
15. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
16. Jensen, M.H., et al., *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users*. Diabetes Care, 2020. **43**(6): p. 1209-1218.
17. Dave, C.V., et al., *Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy*. Circulation, 2021. **143**(8): p. 770-779.
18. Lean, M.E., et al., *Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial*. Lancet, 2018. **391**(10120): p. 541-551.
19. Dansinger, M.L., et al., *Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial*. JAMA, 2005. **293**(1): p. 43-53.
20. Wilding, J.P.H., et al., *Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity*. N Engl J Med, 2021. **384**(11): p. 989-1002.
21. Jastreboff, A.M., et al., *Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity*. N Engl J Med, 2022. **387**(3): p. 205-216.
22. Mori, Y., et al., *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and New-onset Type 2 Diabetes in Adults with Prediabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Endocrinol Metab, 2022.
23. Gaede, P., et al., *Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial*. Diabetologia, 2016. **59**(11): p. 2298-2307.
24. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
25. Huber, C.A., et al., *Effects of Integrated Care on Disease-Related Hospitalisation and Healthcare Costs in Patients with Diabetes, Cardiovascular Diseases and Respiratory*

- Illnesses: A Propensity-Matched Cohort Study in Switzerland. *Int J Integr Care*, 2016. **16**(1): p. 11.
26. Christ, E., et al., *Evaluation of type 2 diabetes care management in nine primary care practices before and after implementation of the Criteria of Good Disease Management of Diabetes established by the Swiss Society of Endocrinology and Diabetology*. *Swiss Med Wkly*, 2022. **152**: p. w30197.
27. Heerspink, H.J.L., A.M. Langkilde, and D.C. Wheeler, *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Reply*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(4): p. 389-390.
28. Agarwal, R., et al., *Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(2): p. 152-161.
29. Pitt, B., et al., *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(24): p. 2252-2263.
30. Bakris, G.L., et al., *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(23): p. 2219-2229.
31. Boonman-de Winter, L.J., et al., *High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2012. **55**(8): p. 2154-62.
32. Pop-Busui, R., et al., *Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2022. **45**(7): p. 1670-1690.
33. Pandey, A., et al., *Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes*. *JACC Heart Fail*, 2021. **9**(3): p. 215-223.
34. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
35. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
36. Petrie, M.C., et al., *Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes*. *JAMA*, 2020. **323**(14): p. 1353-1368.
37. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.
38. Anker, S.D., et al., *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(16): p. 1451-1461.
39. Sattar, N., et al., *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. **9**(10): p. 653-662.
40. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *Lancet*, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
41. Davies, M.J., et al., *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*, 2022.
42. Rubino, D., et al., *Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2021. **325**(14): p. 1414-1425.
43. Cholongitas, E., et al., *Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Gastroenterol*, 2021. **34**(3): p. 404-414.
44. Younossi, Z.M., et al., *The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. *J Hepatol*, 2019. **71**(4): p. 793-801.
45. Ahlqvist, E., R.B. Prasad, and L. Groop, *Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters*. *Diabetes*, 2020. **69**(10): p. 2086-2093.
46. Holt, R.I.G., et al., *The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia*, 2021. **64**(12): p. 2609-2652.
47. Philis-Tsimikas, A., et al., *Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019. **147**: p. 157-165.
48. American Diabetes Association Professional Practice, C., et al., *13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. *Diabetes Care*, 2022. **45**(Suppl 1): p. S195-S207.
49. Sinclair, A.J. and L. Rodriguez-Manas, *Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions?* *Can J Diabetes*, 2016. **40**(1): p. 77-83.
50. Cowie, C.C., et al., *Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(2): p. 287-94.

51. Longo, M., et al., *Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 45.
52. Choi, J.G., et al., *First-Line Therapy for Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists : A Cost-Effectiveness Study*. Ann Intern Med, 2022. **175**(10): p. 1392-1400.
53. Willis, M., et al., *Cost-Effectiveness of Canagliflozin Added to Standard of Care for Treating Diabetic Kidney Disease (DKD) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in England: Estimates Using the CREDEM-DKD Model*. Diabetes Ther, 2021. **12**(1): p. 313-328.
54. McEwan, P., et al., *Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF*. Eur J Heart Fail, 2020. **22**(11): p. 2147-2156.
55. Hunt, B., et al., *Once-weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019. **7**(1): p. e000705.
56. Zozaya, N., Capel, M., Simon, S., Soto-Gonzales, A. , *A systematic review of economic evaluations in non-insulin antidiabetic treatments for patients with type 2 diabetes mellitus*. Global & Regional Health Technology Assessment, 2019. **2019**: p. 1-26.
57. Guzauskas, G.F., et al., *Cost-effectiveness of oral semaglutide added to current antihyperglycemic treatment for type 2 diabetes*. J Manag Care Spec Pharm, 2021. **27**(4): p. 455-468.
58. Shah, D., et al., *Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective*. Clinicoecon Outcomes Res, 2018. **10**: p. 791-803.
59. Aeberli, I., et al., *Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children*. American Journal of Clinical Nutrition, 2006. **84**(4): p. 748-755.
60. van Berlo-van de Laar, I.R., C.G. Vermeij, and C.J. Doorenbos, *Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements*. J Clin Pharm Ther, 2011. **36**(3): p. 376-82.
61. Liu, J., et al., *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Diabetes Obes Metab, 2020. **22**(9): p. 1619-1627.
62. Colacci, M. and M. Fralick, *Response: Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta- Analysis*. Can J Diabetes, 2022. **46**(2): p. 110.

Abbildungen

Abbildung 1: Aktualisierte Empfehlungen 2023 auf einen Blick

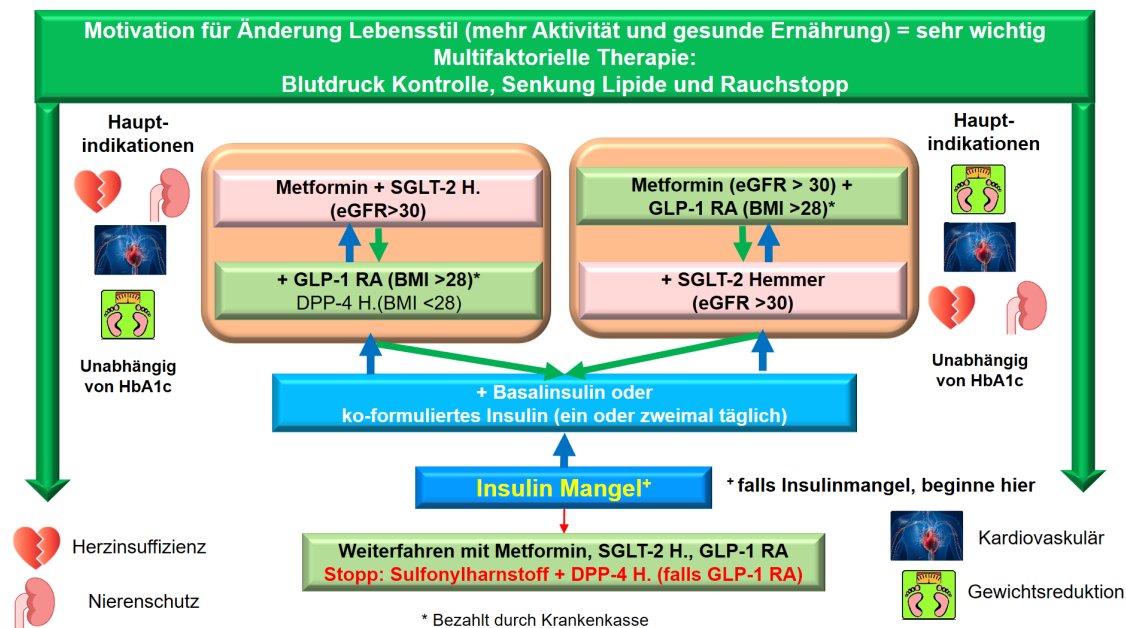


Abbildung 2: Wichtige Faktoren in der Diabetesbehandlung

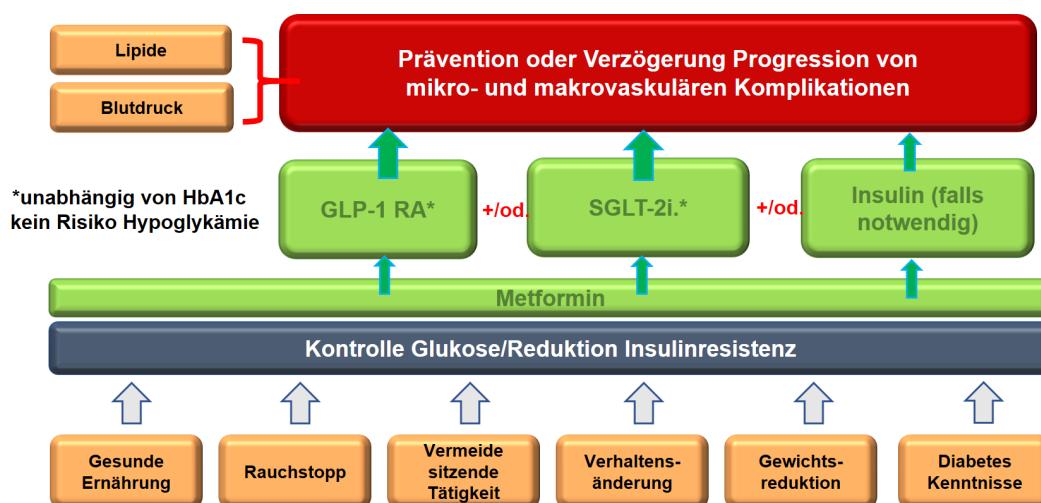


Abbildung 3: Komorbiditäten bei Diabetes mellitus Typ 2

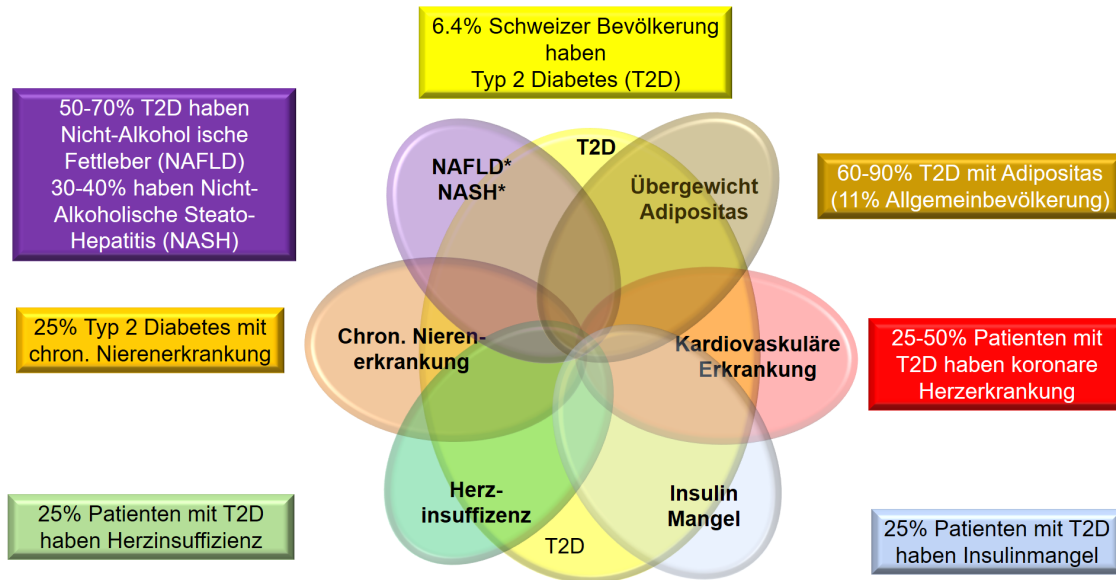
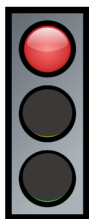


Abbildung 4: Sick day rules [60-62]

Regeln für Krankheitstage

Erbrechen, Durchfall, Endoskopie, Hospitalisation, Operation



**Stopp Metformin und SGLT-2 Hemmer:
Ersetze mit Insulin, falls notwendig**

**Prävention Laktatazidose (Metformin)
und
Prävention diabetische Ketoazidose (SGLT-2 Hemmer)**

Risiko Faktoren

Ketoazidose bei SGLT-2 Hemmern:

Insulinmangel während Operation, Endoskopie, Fasten, Erbrechen, Durchfall
Falls bereits Insulin: Weiterfahren mit Insulin und unverzüglicher Stopp SGLT-2 Hemmer

Laktatazidose bei Metformin:

Haupttrisikofaktor ist chron. Nierenerkrankung (eGFR < 30 ml/min mit Dehydrierung, Herzinsuffizienz, Lungenerkrankung und hohes Alter

Tabellen

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Risiken bei Diabetes (ESC 2021) [24]

Patienten Kategorie	Subgruppen	Risiko Kategorie	Kardiovaskuläres Risiko und Schätzung Therapienutzen
Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (DM)			
Patienten mit Typ 1 DM > 40 Jahre alt können mit diesen Kriterien eingeteilt werden	Patienten mit kurzer Diabetesdauer (<10 Jahre), kein schwerer Organschaden und keine kardiovaskulären Risikofaktoren	Mässiges Risiko	N/A
	Patienten mit DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung und/oder schwerer Organschaden, welche Kriterien von mässigem Risiko nicht erfüllen	Hohes Risiko	Schätzung residuelles kardiovaskuläres 10 Jahre Risiko nach allgemeinen Präventionszielen (z.B. mit ADVANCE Risiko Score oder DIAL Modell). Betrachte Lebensrisiko und Nutzen Behandlung der Risikofaktoren (z.B. DIAL Modell)
	Patienten mit DM mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und/oder Organschaden - eGFR < 45 ml/min unabhängig Albuminurie - eGFR 45-60 ml/min und Mikroalbuminurie (ACR 30-300 mg/g) - Proteinurie (ACR >300 mg/g) - Mikrovaskuläre Erkrankung an mindestens 3 Orten (Retinopathie plus Mikroalbuminurie plus Neuropathie)	Sehr hohes Risiko	Residuelle Schätzung 10-Jahre kardiovaskuläres Risiko nach allgemeinen Präventionszielen (z.B. mit SMART Risiko Score für etablierte kardiovaskuläre Erkrankung oder ADVANCE Risiko Score oder DIAL Modell). Betrachte Lebensrisiko und Nutzen Behandlung der Risikofaktoren (z.B. DIAL Modell)

Tabelle 2: SGED-Score [25, 26]: Vorgeschlagenes Ziel: $\geq 70/100$ Punkte

Kriterien	Intervention	Ziel (jährliche Grundlage)	Punkte
Konsultationen	Generelle Diabeteskontrolle	>80% der Patienten >3 Kontrollen	10
Lebensstil Massnahmen	a) BMI >25, körperliche Aktivität und Ernährungsberatung	>80% Patienten BMI ≤ 25 oder falls BMI > 25 Beratung >1/Jahr	5
	b) Nikotinabusus: Rauchstopp Beratung	>80% Patienten Nichtraucher oder falls Raucher Beratung >1/Jahr	5
Blutzucker-kontrolle	HbA1c Messung (DCCT Standards)	Jährlich mindestens 2 Messungen	
		$\geq 85\%$ Patienten < 9.0%	12
		$\geq 60\%$ Patienten < 8.0%	+8
		$\geq 40\%$ Patienten < 7.0%	+5
Blutdruck	Blutdruckmessung (mmHg)	Jährlich mindestens 2 Messungen $\geq 65\%$ Patienten <140/90	15
LDL-C falls <75 Jahre alt	LDL-Cholesterol Messung	Jährlicher Durchschnitt $\geq 63\%$ Patienten < 2.6 mmol/l	10
Nephropathie Screening	Measurement of serum creatinine + microalbuminuria	$\geq 80\%$ Patienten getestet	10
Retinopathie Screening	Ophthalmological consultation	$\geq 80\%$ Patienten untersucht mindestens jedes 2.Jahr	10
Fuss-untersuchung	Pulse (Arteria dorsalis pedis, Arteria tibialis posterior), Monofilament und Vibrations-sinn	$\geq 80\%$ Patienten getestet	10

Tabelle 3: Wann müssen Antidiabetika abgesetzt oder angepasst werden?

Medikament	Situationen, in denen Medikamente vorübergehend gestoppt werden
Metformin	Dehydrierung Akute Niereninsuffizienz Hypoxie
SGLT-2 Hemmer	Dehydrierung Langes Fasten Perioperativ (2 Tage vorher) Vor Endoskopie (2 Tage vorher)
Sulfonylharnstoffe (Gliclazid)	Stopp bei Fasten Akute Niereninsuffizienz
Insulin	Reduziere Dosis beim Fasten

Tabelle 4 a: Orale antidiabetische Medikamente mit/ohne kardiovaskuläre Endpunktstudien

Klasse und Substanzen	Markenname	Kombination mit Metformin und anderen
Biguanide		
Metformin	Gluophage® oder Generika	
SGLT-2 Hemmer		
Canagliflozin	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozin	Forxiga®	Xigduo® XR Qtern® (+ Saxagliptin)
Empagliflozin	Jardiance®	Jardiance Met® Glixambi®(+Linagliptin)
Ertugliflozin	Steglatro®	Segluuromet® Steglujan® (+Sitagliptin)
GLP-1 RA (Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists)		
Semaglutid	Rybelsus	
DPP-4 inhibitors		
Alogliptin	Vipidia® (Herzinsuffizienz möglich)	Vipdamet®
Linagliptin	Trajenta®	Jentadueto®
Saxagliptin	Onglyza® (nicht bei Herzinsuffizienz)	Kombiglyze XR®
Sitagliptin	Januvia®	Janumet®, Janumet XR®
Vildagliptin	Galvus®	Galvumet®
Sulfonylharnstoffe		
Gliclazid	Diamicron® oder Generika	
Glibenclamid	Daonil®/Semi-Daonil®	Glucovance®/Glucovance mite®
Glimpepirid	Amaryl® oder Generika	

Tabelle 4 b: Injizierbare antidiabetische Medikamente mit/ohne kardiovaskuläre Endpunktstudien

Klasse und Substanzen	Trade Name	Combinations
GLP-1 RA and GLP-1/GIP RA		
Exenatid long-acting	Bydureon® (einmal pro Woche)	
Liraglutid (1.8/3.0 mg)	Victoza® täglich, Saxenda® täglich	
Lixisenatid	Lyxumia®	Suliqua® 100/50; 100/33 (+Glargine)
Semaglutid (1.0/2.4 mg)	Ozempic®, Wegovy® einmal pro Woche	
Dulaglutid (1.5, 3.0, 4.5 mg)	Trulicity® einmal pro Woche	
Tirzepatid (GLP-1/GIP RA; 5, 10, 15 mg)	Mounjaro® einmal pro Woche	
Insulin Analoge, lang-wirksam		
Degludec	Tresiba® (ultra-lang)	
Detemir	Levemir®	
Glargin 100	Lantus®	
Glargin 300	Toujeo® (ultra-lang)	
Glargin 100 biosimilar	Abasaglar®	
Humane Insulin intermediäre Wirkdauer		
Neutral Protamin Hagedorn (NPH)	Insulatard®, Huminsulin®	
Insulin Analoge, schnell-wirksam		
Aspart	NovoRapid®, Fiasp® (ultra-schnell)	
Glulisin	Apidra®	
Lispro	Humalog®, Lyumjev® (ultra-schnell)	
Misch- oder ko-formulierte Insuline		
Aspart/NPH	NovoMix® (in Schweiz nicht mehr erhältlich)	
Lispro/NPH	HumalogMix® 25/75, 50/50	
Aspart/Degludec (ko-formuliert)	Ryzodeg® 30/70	