

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Typ-2-Diabetes

Langfassung

2. Auflage, 2020

Konsultationsfassung

AWMF-Register-Nr.: nvl-001

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.diabetes.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale Versorgungs-Leitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) www.kbv.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) www.awmf.org

sowie

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) www.arzneimittelkommission.de

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) www.akdae.de

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) www.derma.de

Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG) www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Äs-
thetischen Chirurgen e. V. (DGPRAC) www.dgpraec.de

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und
Familienmedizin e. V. (DEGAM) www.degam.de

Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Ge-
fäßmedizin e. V. (DGA) www.dga-gefaessmedizin.de

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCh) www.dgch.de

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) www.dgem.de

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V.
(DGG) www.gefaesschirurgie.de

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG) www.dggeriatrie.de

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) www.dgim.de

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauffor-
schung e. V. (DGK) www.dgk.org

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN) www.dgfn.eu

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) www.dgn.org

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP) www.dg-pflegewissenschaft.de

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V.
(DGRW) www.dgrw-online.de

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
e. V. (DGSM) www.dgsm.de

Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V.
(DGSP) www.dgsp.de

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) www.urologenportal.de

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS) www.dgvs.de

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung
e. V. (DGfW) www.dgfw.de

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG) www.dog.org

Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG) www.drg.de

Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. (Dt. Schmerzgesellschaft) www.schmerzgesellschaft.de

Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK) www.physio-deutschland.de

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psycho-
therapie (DKPM) www.dkpm.de

Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)

www.dgpm.de

Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

www.phytotherapie.de

Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)

www.vdbd.de

Verband medizinischer Fachberufe e. V. (VMF)

www.vmf-online.de

Deutscher Verband für Podologie e. V. (ZFD)

www.podo-deutschland.de

Verband Deutscher Podologen e. V. (VDP)

www.verband-deutscher-podologen.de

Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V.
(BAG Selbsthilfe)

www.bag-selbsthilfe.de

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Konsultationsfassung der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes. Nach Abschluss der Konsultation werden die eingegangenen Kommentare von den Mitgliedern der Leitliniengruppe geprüft und die Leitlinie ggf. angepasst. Im Anschluss daran wird die Leitlinie von den Trägern des NVL-Programmes verabschiedet.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument);
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabellen;
- Patientenleitlinie;
- weitere Materialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.leitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Konsultationsfassung. 2020 [cited: YYYY-MM-DD]. www.diabetes.versorgungsleitlinien.de.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org.

AUTOR*INNEN

Manfred Krüger

Prof. Dr. Martin Schulz

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

Prof. Dr. Ulrich Alfons Müller

Dr. Andreas Klinge

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. Joachim Dissemond

Prof. Dr. Sigrid Karrer

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)

Prof. Dr. Rüdiger Landgraf

Prof. Dr. Jens Aberle

Prof. Dr. Andreas Fritsche

Prof. Dr. Bernhard Kulzer

Dr. Ludwig Merker

Dr. Stephan Morbach

Prof. Dr. Dan Ziegler

Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)

Dr. Mojtaba Ghods

Prof. Dr. Adrien Daigeler

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRAC)

Dr. Til Uebel

Sabina Bülders

Dr. Günther Egidi

Dr. Kai Florian Mehrländer

Dr. Uwe Popert

Dr. Gernot Rüter

Prof. Dr. Heinz Harald Abholz (bis August 2019)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

Dr. Holger Lawall

Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)

Prof. Dr. E. Sebastian Debus

Dr. Holger Diener

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCh)

Prof. Dr. Diana Rubin

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)

Prof. Dr. Gerhard Rümenapf

Prof. Dr. Martin Storck

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. (DGG)

PD Dr. Dr. Univ. Rom Andrej Zeyfang

PD Dr. Anke Bahrmann

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)

Prof. Dr. Horst Harald Klein.

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Marx

Prof. Dr. Michael Lehrke

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)

Prof. Dr. Peter Rene Mertens

Prof. Dr. Tobias B. Huber

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)

Prof. Dr. Helmar C. Lehmann

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Prof. Dr. Susanne Grundke

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)

Dr. Peter Hübner

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

Prof. Dr. Joachim H. Ficker

Dr. Christoph Schöbel

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)

Prof. Dr. Dr. Christine Graf

Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)

Prof. Dr. Ruth Kirschner-Hermanns

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

PD Dr. Jutta Keller

Prof. Dr. Peter Layer

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)

Prof. Dr. Andreas Maier-Hasselmann

Prof. Dr. Marion Burckhardt

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (DGfW)

Prof. Dr. Hansjürgen Agostini (seit Mai 2020)

Prof. Dr. Bernd Bertram

PD Dr. Klaus Dieter Lemmen

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)

Prof. Dr. Jörg Barkhausen

Prof. Dr. Michael Uder

Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

Jun.-Prof. Dr. Elena Enax-Krumova

Prof. Dr. Christoph Maier (bis Anfang 2018)

Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. (Dt. Schmerzgesellschaft)

Andreas Fründ

Dipl. Geogr. Reina Tholen

Deutscher Verband für Physiotherapie e.V. (ZVK)

Prof. Dr. Frank Petrak

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)

Univ-Prof. Dr. Johannes Kruse

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)

Prof. Dr. Jost Langhorst

Dr. Petra Klose

Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

Doris Schöning

Dr. Nicola Haller

PD Dr. Nicolle Müller

Angelika Meier (bis 06/2020)

Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)

Monika Rueb

Jutta Hartmann

Verband medizinischer Fachberufe e. V. (VMF)

Martina Schmidt (seit November 2019)
Catrin Räther (bis November 2019)
Deutscher Verband für Podologie e. V. (ZFD)

Tatjana Pfersich
Verband Deutscher Podologen e. V. (VDP)

Jörg Westheide (seit März 2019)
Ümit Sahin (seit März 2019)
Dr. Egon Hohenberger (bis Februar 2019)
Juliane Grützmann (bis Februar 2019)
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe) / Deutsche Diabetes-Hilfe - Menschen mit Diabetes e. V. (DDH-M)

Elke Brückel
Almut Suchowerskyj (bis November 2019)
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe) / Deutsche Diabetes Föderation e. V. (DDF)

Hannelore Loskill
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. Monika Nothacker, MPH
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. Susanne Schorr (bis Juli 2019); Dr. Natascha Einhart (bis September 2018); Isabell Vader, MPH; Sabine Schüler; Dr. Christina Brockamp (seit November 2018); Corinna Schaefer
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer*innen aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Herstellerfirmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall eine Spezialistin/einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Die Behandelnden bleiben selbst verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum.....	2
Inhaltsverzeichnis	8
I Einführung	9
II Zielsetzung und Anwendungsbereich	10
Zielsetzung.....	10
Anwendungsbereich und Adressat*innen.....	10
III Quellen, Evidenz und Empfehlungsgrade.....	11
IV Formales Konsensusverfahren.....	12
V Umgang mit Interessenkonflikten.....	12
1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen	13
1.1 Einleitung und Evidenzgrundlage	13
1.2 Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele	13
1.3 Risikokommunikation zu Diagnose und Therapieoptionen	16
1.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF)	18
1.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung.....	20
1.5.1 Diabetes und sozioökonomischer Status	22
1.6 Therapieadhärenz	22
2 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels	29
2.1 Einleitung und Evidenzgrundlage	29
2.2 Allgemeine Therapieprinzipien für nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie... ..	29
2.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes	31
2.4 Rationale für den Algorithmus	33
2.4.1 Stellenwert der nicht-medikamentösen Therapie:.....	33
2.5 Wirkstoffe (Evidenzdarstellung).....	38
2.5.1 Metformin	38
2.5.2 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine).....	39
2.5.3 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)	44
2.5.4 Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid)	50
2.5.5 DPP-4-Hemmer	51
2.5.6 Insuline	51
2.6 Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min/1,73m2) ..	59
2.7 Spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel, Gewicht und Bluthochdruck.....	60
2.8 HbA1c-Zielkorridor	61
Tabellenverzeichnis	64
Abbildungsverzeichnis	64
Abkürzungsverzeichnis	65
Anhang.....	67
Anhang 1 Vorbereitung Arztgespräch.....	67
Anhang 2 Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite des Behandelnden.....	68
Anhang 3 Patientenblätter	70
Literaturverzeichnis	71

I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes konsentiert. Die Beteiligung von Patient*innen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBST-HILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) und dem Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet.

Im Jahr 2004 war die 1. Auflage der NVL Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht worden [1]. In den darauffolgenden Jahren erfolgte eine Ausdifferenzierung zu verschiedenen Themenschwerpunkten, so dass zuletzt zum Themenbereich Diabetes mellitus sechs separate Leitlinien zur Verfügung standen. In der Fachbeiratssitzung am 21.12.2016 wurde beschlossen, diese NVLs wieder in eine Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes (2. Auflage) zusammenzuführen. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes orientierten sich die Expert*innen an den Ausführungen der jeweils vorangegangenen Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2], NVL Diabetes Strukturierte Schulungsprogramme [3], NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [4], NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes [5], NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [6] und NVL Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [7].

Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung Versorgungsbereich-übergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM). Insbesondere sind NVLs inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und integrierten Versorgung [8].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu Versorgungsbereich-übergreifenden Vorgehensweisen für prävalente Erkrankungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patient*innen eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur Integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen.

Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Patient*innen gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet.

Die Erarbeitung der NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [9], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [10], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [11], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [12,13] sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [14].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [15], die spezifische methodische Vorgehensweise im Leitlinienreport zur 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes beschrieben. Dieser Report enthält neben den Angaben zur methodischen Vorgehensweise auch Informationen zur Beteiligung von Patient*innen, zu Verbreitungs- und Implementierungsstrategien sowie zur Berücksichtigung von Interessenkonflikten [16]. Der Entwicklungsprozess der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wurde durch das ÄZQ im Mai 2017 begonnen. Die Arbeiten an den Kapiteln „Medikamentöse Therapie“ und „Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen“ wurde 2018 begonnen. Diese Kapitel waren in der Auftaktsitzung im Januar 2018 am höchsten priorisiert worden.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [11].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der bei der jeweiligen Patientin beziehungsweise dem jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [10].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung von Patient*innen Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelnen Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [14].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [11].

II Zielsetzung und Anwendungsbereich

Zielsetzung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes. Hierzu gehört die verlässliche Beschreibung der angemessenen Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, der klinischen Erfahrung der multidisziplinären Leitliniengruppe und der Praxis.

Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Menschen mit Typ-2-Diabetes gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [10].

Konkret erhoffen sich die Autor*innen und die Herausgeber der NVL Typ-2-Diabetes, dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Verbesserung der Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit und Therapieadhärenz von Menschen mit Typ-2-Diabetes durch die Einbindung der Betroffenen in wichtige diagnostische und therapeutische Entscheidungen und die Vereinbarung individueller Therapieziele, die bestmöglich der persönlichen Lebenssituation (Kontextfaktoren) entsprechen.
- Stärkung der Patientenautonomie und Förderung der Fähigkeit zum Selbstmanagement durch das Angebot adäquater Beratungs- und Schulungsprogramme.
- Unterstützung von Ärzt*innen und Patient*innen bei der gemeinsamen Auswahl der Behandlungsoptionen, die den individuellen Therapiezielen angemessen sind, durch transparente Kommunikation von Nutzen und Schaden der einzelnen Interventionen.
- Senkung der Morbidität und Mortalität durch eine adäquate Diagnostik und den Einsatz von im Nutzen belegten Therapien.
- Verbesserung der Langzeitversorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes im Rahmen der eng verzahnten multidisziplinären und multiprofessionellen Zusammenarbeit durch die Festlegung wichtiger professions- und sektorenübergreifender Kommunikations-, Dokumentations- und Überweisungsanforderungen.

Anwendungsbereich und Adressat*innen

Die Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes richten sich an

- alle Ärzt*innen, die in den von der NVL Typ-2-Diabetes angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind (z. B. Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Diabetologie, Kardiologie, Nephrologie, Geriatrie, Neurologie, Gefäßchirurgie, Ophthalmologie, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Psychosomatik, Ernährungsmedizin);

- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Apotheker*innen, Physiotherapeut*innen, nicht-ärztliche Psychotherapeut*innen, Pflegekräfte, Diabetesberater*innen, Diabetesassistent*innen, Ernährungsberater*innen, Podolog*innen);
- betroffene Patient*innen und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner*innen, Kinder sowie weitere An- und Zugehörige) durch die Bereitstellung von speziellen Patientenleitlinien und Gesundheitsinformationen.

Die NVL Typ-2-Diabetes richtet sich weiterhin an

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“;
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitssystem;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweisen.

III Quellen, Evidenz und Empfehlungsgrade

Für die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wurde abhängig von der jeweiligen Fragestellung systematisch oder strukturiert nach systematischen Übersichtsarbeiten oder Primärstudien recherchiert. Die jeweilige Evidenzgrundlage wurde kritisch methodisch und klinisch bewertet. Informationen zu den Recherchestrategien, dem Screening und der methodischen Bewertung der Quellen sind im Leitlinienreport detailliert aufgeführt [16].

Zur Ergänzung der Evidenz wurden Auswertungen von Routinedaten herangezogen. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) führte eine Auswertung von Arzneiverordnungsdaten des Jahres 2017 bei Menschen mit Typ-2-Diabetes durch. Eingeschlossen wurden zunächst Menschen, die innerhalb eines Kalenderjahres mindestens zweimal die gesicherte Diagnose Diabetes erhielten. Anhand der Kodierung wurde zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes differenziert [17].

Das in Tabelle 1 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [14]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
0	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [15], an der Vorgehensweise nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [18,19]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrundeliegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielgruppe, individuelle Präferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [10].

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Autor*innen der Leitlinie im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Auf Grund dieser Konsensusaspekte kann es zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen. Diese Gründe sind im Einzelnen als Kommentar unter der jeweiligen Empfehlung dargelegt. Konnten zu einer Fragestellung keine passenden Studien identifiziert werden, obwohl die Leitliniengruppe die Fragestellung als versorgungsrelevant ansah, wurden Empfehlungen auf Basis eines multidisziplinären Konsenses gemeinsam formuliert und wie evidenzbasierte Empfehlungen formal strukturiert abgestimmt.

IV Formales Konsensusverfahren

Für die endgültige Formulierung und Graduierung von Empfehlungen bei einer Präsenzveranstaltung wurde die Technik des Nominalen Gruppenprozesses [14,20–22] unter Moderation der AWMF und des ÄZQ angewandt. An diesen Prozessen nahmen die benannten Vertreter*innen der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Die im Anschluss noch zu bearbeitenden Abbildungen, Tabellen und Empfehlungen wurden in einer elektronischen Abstimmung in der Gesamtgruppe abgestimmt. Die konkreten Details zu den jeweiligen formalen Abstimmungen finden sich im Leitlinienreport [16].

V Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autor*innen der NVL haben Interessen am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt (siehe Leitlinienreport [16]). Interessenkonflikte (IK) wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe sowohl in der Auftaktsitzung als auch in der Konsensuskonferenz offen thematisiert und von einem Gremium bewertet (CS und MN). Ausschlüsse aus der Leitliniengruppe wurden als nicht erforderlich angesehen.

Hatte eine Expertin/ein Experte im aktuellen oder in einem der drei vorausgegangenen Jahre Honorare von der Industrie für Vorträge, Beratungs- oder Begutachtungstätigkeit oder Forschungsvorhaben angegeben, wird der Interessenkonflikt als „moderat“ eingeschätzt. Für diese Fälle wurden Enthaltungen beschlossen, unabhängig davon, ob es sich dabei um einen IK mit thematischem Bezug zur jeweils abzustimmenden Empfehlung handelte. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten bei nicht-finanziellen Kategorien wurden nahegelegt. Wenn bezahlte Vortragstätigkeit einen geringen Finanzrahmen von 1 000 € insgesamt nicht überschritt und keine weiteren finanziellen Verbindungen vorlagen, wurde dies als geringer IK bewertet. In diesem Falle wurden gemäß AWMF-Regel Enthaltungen nicht als erforderlich angesehen.

Waren Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorgesehen, wurden verblindete Doppelabstimmungen durchgeführt: Zunächst stimmten alle Experten ab, ohne sich zu enthalten. In einem zweiten Schritt war geplant, dass die Experten mit IK sich enthalten. Da in allen Fällen bereits die erste Abstimmung eine Zustimmung von 100% erbrachte, wurde von der zweiten Abstimmung abgesehen, da hier eine Änderung des Ergebnisses durch Enthaltung nicht möglich ist [16].

1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

1.1 Einleitung und Evidenzgrundlage

Die partizipative Entscheidungsfindung (auch shared decision making, SDM) hat sich in den letzten Dekaden als anzustrebende Form der Interaktion zwischen der Ärztin/dem Arzt und der Patientin/dem Patienten etabliert. Das Konzept begründet sich in erster Linie auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge.

Zusätzlich zu diesen ethischen Prinzipien beruht das Kapitel auf einer selektiven Recherche nach Modellen, die das Konzept der PEF veranschaulichen.

Zur Wirksamkeit der Partizipativen Entscheidungsfindung in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche nach systematischen Übersichtsarbeiten [16]. Das Unterkapitel zu Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung beruht auf guter klinischer Praxis, der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO [23] und epidemiologischen Daten des Robert Koch-Instituts und der Gesundheitsstudie NAKO (Nationale Kohorte). Grundlage für den Abschnitt zur Therapieadhärenz bildeten eine selektiv eingebrachte Arbeit von Petrak et al. [24], die Erfahrungen der beteiligten Autor*innen, sowie gute klinische Praxis.

Auch in anderen international beachteten Diabetes-Leitlinien nimmt die Vereinbarung individueller Therapieziele, die Berücksichtigung von Kontextfaktoren und die gemeinsame Entscheidungsfindung einen immer größeren Stellenwert ein. Während sich der häufig zitierte „Decision Cycle“ der ADA mit dem Entscheidungszyklus auf einer höheren Abstraktionsebene befasst, sollte in dem folgenden Kapitel einzelne Aspekte detaillierter betrachtet werden [25].

1.2 Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
1-1 Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihre Ärztin/ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbaren und priorisieren.	↑↑

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis. Auf eine Recherche nach Evidenz wurde verzichtet, da aussagekräftige Vergleichsstudien zu dieser Fragestellung unter ethischen Gesichtspunkten nicht zu erwarten sind. Basierend auf klinischer Erfahrung nimmt die Leitliniengruppe als Versorgungsproblem wahr, dass die Therapieziele zu selten individuell an die Situation der Patient*innen angepasst werden.

Erwägungen, die die Empfehlungen begründen:

Die Wahl der individuell angemessenen Behandlung setzt voraus, dass Patient*in und Ärztin/Arzt zunächst gemeinsam realistische Ziele festlegen, die bestmöglich der Lebenssituation und den Bedürfnissen der/des Erkrankten entsprechen. Die individuellen Therapieziele können dabei von medizinisch idealen Zielen abweichen.

Beeinflussende Faktoren bezüglich der individuellen Therapieziele sind neben dem Alter und der Lebenserwartung die Wertvorstellungen und Lebenssituation der/des Betroffenen. Auch die Änderung der Lebensqualität durch die Art der Therapie, mit der das Ziel erreicht werden kann (z. B. Injektionstherapie statt oraler Medikation), und individuelle Kompetenzen und Barrieren (z. B. kognitive Fähigkeiten) sind wichtige Faktoren (siehe auch Kapitel 1.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung und Kapitel 2.8 HbA1c-Zielkorridor).

Rationale:

Den Nutzen der individuellen Zielvereinbarung sieht die Leitliniengruppe in der plausiblen Chance, durch eine an den individuellen Bedürfnissen ausgerichtete Therapie die Zufriedenheit mit der Behandlung und die Adhärenz zu erhöhen, das Vertrauensverhältnis zwischen Ärztin/Arzt und Patient*in zu verbessern und die Vereinbarkeit der Therapie mit dem Alltag bzw. die Belastung durch die Therapie („treatment burden“) für die Betroffenen möglichst gering zu halten. Daneben spricht auch das ethische Prinzip der Patientenautonomie für dieses Vorgehen. Dass eine individuelle Zielvereinbarung mehr Zeit in der Konsultation beansprucht, lässt sich mit direkter Evidenz nicht widerlegen. Es gibt aber belastbare Daten für den Einsatz von Entscheidungshilfen und Shared decision making, dass diese Interventionen meist nicht mit mehr Zeitaufwand verbunden sind [26,27]. Die scheint auf die Situation der Zielvereinbarung teilweise extrapolierbar. Auf Basis dieser Abwägung von Nutzen und Schaden und des zuvor beschriebenen Versorgungsproblems spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Vertiefende Information:

Die Leitliniengruppe schlägt vor, die Ziele zur besseren Übersicht gemäß Elwyn et al. [28] in drei Kategorien einzuteilen und zu priorisieren.

- Übergeordnete Lebensziele,
- Funktionsbezogene Ziele,
- Krankheitsbezogene Ziele.

Häufig führen krankheitsbezogene (z. B. Schmerzen lindern) oder funktionsbezogene Ziele (z. B. Gehstrecke verbessern, Treppensteigen können) zur Konsultation der Ärztin/des Arztes. Bei der Vereinbarung individueller Therapieziele ist es oftmals günstig, mit den übergeordneten Lebenszielen zu beginnen, da sie die funktions- und krankheitsbezogenen Ziele beeinflussen („Top-Down-Ansatz“). Falls es den Betroffenen schwer fällt übergeordnete Lebensziele zu formulieren, können auch konkretere, funktionsbezogene und krankheitsbezogene Ziele gemeinsam erarbeitet werden. Darauf aufbauend kann es dann leichter fallen übergeordnete Lebensziele daraus abzuleiten („Bottom-up-Ansatz“). Während der Vereinbarung von Therapiestrategien kann sich die Priorisierung der Ziele ändern, wenn potenzielle Konsequenzen der Therapie (z. B. bessere Stoffwechselkontrolle versus Einschränkungen durch intensivierter Therapie) oder beeinflussende Kontextfaktoren (z. B. Essgewohnheiten in der Familie) deutlich werden. Bei konkurrierenden Zielen kann eine Abwägung notwendig sein. Einige Beispiele aus Sicht des Menschen mit Typ-2-Diabetes gibt Tabelle 2.

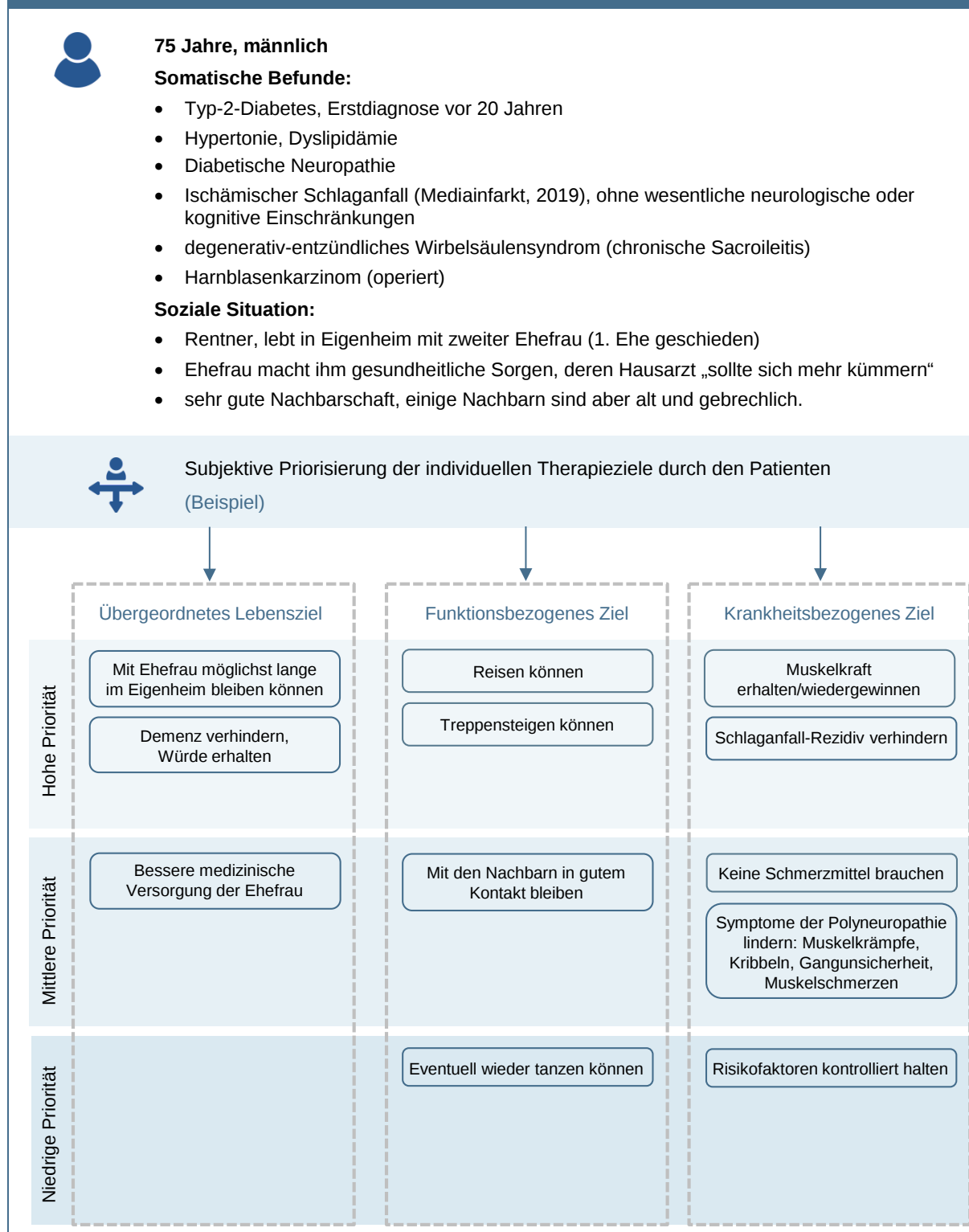
Tabelle 2: Ziel-Kategorien und Beispiele aus Sicht des Menschen mit Typ-2-Diabetes (modifiziert nach [28])

Ziel-Kategorien	beispielhaft ausgewählte Ziele*	Mögliche ermutigende Fragen
Übergeordnete Lebensziele („fundamental goals“)	• Erhalt und Wiederherstellung der Lebensqualität • Teilhabe am Leben erhalten • Unabhängigkeit erhalten • Verhinderung vorzeitiger Mortalität	„Wenn Sie an Ihren Diabetes denken, was ist Ihnen dann für Ihr Leben besonders wichtig?“
Funktionsbezogene Ziele („functional goals“)	• Sehkraft erhalten, Auto fahren • Tätigkeiten alleine verrichten können (Gehstrecke erhalten) • Arbeitsplatz erhalten • Minimierung der Belastung und der Nebenwirkungen durch die Therapie • Sexualität erhalten	„Wenn Sie an mögliche Einschränkungen durch Ihren Diabetes denken, was möchten Sie dann erreichen?“ „Welche Aktivitäten möchten Sie gern weitermachen können?“
Krankheitsbezogene Ziele („disease specific goals“)	• Schmerzen reduzieren • Besser schlafen • Bessere Stoffwechsel-Kontrolle • Kein schlechtes Gewissen beim Essen • Folgeschäden vermeiden (Nierenfunktion erhalten, Blasenfunktion erhalten, keine Vorlagen benötigen)	„Wenn Sie an Ihren Diabetes denken: Welche Beschwerden oder Aspekte Ihrer Erkrankung möchten Sie verändern?“

* Die Tabelle erhebt keinen Anspruch darauf, alle potenziellen Krankheitsziele bei einer komplexen Erkrankung wie Diabetes abzubilden.

Anhand eines Fallbeispiels aus der Praxis (siehe Abbildung 1) soll das Modell der individuellen Therapiezielfindung nach Elwyn et al. [28] und die Nutzung einer Visualisierung veranschaulicht werden. Es handelt sich um einen realen Fall und die Festlegung und Priorisierung der Ziele beruhen auf der individuellen Einschätzung des Patienten. Viele weitere Aspekte und mögliche Ziele für andere Menschen mit Typ-2-Diabetes (z. B. eigenständiges Diabetesmanagement) sind in diesem Fallbeispiel nicht aufgeführt.

Abbildung 1: Darstellung individueller Patientenziele anhand eines realen Fallbeispiels, modifiziert nach Elwyn et al. [28]



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
1-2 Individuell mit der Patientin/dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollen im Laufe der Behandlung regelmäßig und je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen weiter verfolgt oder angepasst werden.	↑↑
1-3 Die Ärztin oder der Arzt soll die individuellen Therapieziele und ggf. ihr begründetes Nicht-Erreichen – nachvollziehbar für die Patientin/den Patienten und betreuende Berufsgruppen – dokumentieren und zur Verfügung stellen. Dies gilt auch für die Evaluation der Therapiezielerreichung.	↑↑

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis, siehe auch Empfehlung 1-1.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen:

Therapieziele können sich im Verlauf der Erkrankung ändern, etwa, weil sich Lebensumstände oder der Gesundheitszustand (z. B. Multimorbidität) verändert haben. Daher erscheint die regelmäßige Überprüfung der Ziele wichtig, um Therapieanpassungen vornehmen zu können. Unter „regelmäßig“ versteht die Leitliniengruppe, Therapieziele prinzipiell in jeder Konsultation anzusprechen. Dabei wird dies nicht immer in derselben Ausführlichkeit erforderlich sein und kann in den Hintergrund treten, wenn ein akuter oder sehr spezifischer Beratungsanlass vorliegt. Mindestens einmal im Jahr ist ein ausführliches Gespräch über Therapieziele sinnvoll. Ein Beispiel für unterstützende Materialien zur Vorbereitung auf das Arztgespräch befindet sich im Anhang (siehe Anhang).

Die Dokumentation der Therapieziele soll sicherstellen, dass diese nicht nur angesprochen wurden, sondern Patient*innen und weitere betreuende Berufsgruppen (wie z. B. Apotheker*innen, Physiotherapeut*innen, Diabetesberater*innen) sie nachvollziehen, überprüfen und sich im weiteren Verlauf daran orientieren können. Mit der Dokumentation von Zielen sind im Kontext dieser Empfehlung das Festhalten übergeordneter Ziele wie auch die regelmäßige Erfassung anzustrebender Ergebnisse von Mess- und Labor-Parametern gemeint. Wichtig ist, Patient*innen diese Ziele in einfacher schriftlicher Form auszuhändigen (z. B. als Ausdruck, Notiz oder Eintrag im Gesundheitspass Diabetes). Dies gilt auch, wenn Patient*in und Ärztin/Arzt im Verlauf der Behandlung feststellen, dass sich Ziele geändert haben. Zum weiteren Vorgehen bei Nicht-Erreichen von vereinbarten Therapiezielen siehe auch Kapitel 1.6 Therapieadhärenz.

Rationale:

Indem Therapieziele regelmäßig überprüft werden, lässt sich die Therapie an wechselnde Bedürfnisse und Kontextfaktoren anpassen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Sicherstellung der unter Empfehlung 1-1 beschriebenen Prinzipien. Da die Leitliniengruppe auch bei dieser Empfehlung großes Potenzial für Nutzen und keine Hinweise auf Schäden sieht und zudem von einem Versorgungsproblem ausgeht, spricht sie starke Empfehlungen aus.

1.3 Risikokommunikation zu Diagnose und Therapieoptionen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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.	↑↑

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis. Sie beruht auf ethischen Überlegungen sowie auf einem konsentierten, anerkannten Standard für verlässliche Gesundheitsinformationen [29]. Ein selektiv eingebrachter Cochrane-Review zur Nutzung von Entscheidungshilfen [26] wurde nur ergänzend betrachtet und wird in Kapitel 1.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) beschrieben.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen:

Die angemessene Kommunikation von Risiken trägt zu einer realistischen Abschätzung von Optionen und zur Entscheidungszufriedenheit bei. Deshalb hält die Leitliniengruppe die verständliche Risikokommunikation zwischen den Behandelnden und Patient*innen für eine zentrale Voraussetzung bei der Abwägung von Therapiezielen und Behandlungsoptionen. Wenn immer sinnvoll, möglich und gewünscht, ist es hilfreich auch An- und Zugehörige mit einzubeziehen.

Allgemeine Grundsätze zur Kommunikation von Risiken sind nach dem Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) [29]:

- Die in Studien gefundenen Ergebnisse erlauben keine sichere Vorhersage über das Eintreten eines Ereignisses (Behandlungserfolg, Nebenwirkung etc.) im individuellen Fall.
- Für die individuelle Entscheidung ist vor der Vermittlung von Risiken zunächst eine Bewertung der Gültigkeit (Validität) und Relevanz der entsprechenden Studienergebnisse nötig.

Anforderungen an eine gute Risikokommunikation mit Beispielen aus der Diabetestherapie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Risikokommunikation (modifiziert nach: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin: Gute Praxis Gesundheitsinformation. 2015)

Grundsätze der Kommunikation von Zahlen und Wahrscheinlichkeiten	Beispiel Medikamentöse Diabetes-Therapie
Patientenrelevante Endpunkte: Vermittlung von Nutzen <i>und</i> Schaden anhand patienten-relevanter 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 vs. 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, Gesamtmortalität: <i>Von 1 000 Behandelten lebten nach 3 Jahren:</i> • 943, die mit Empagliflozin behandelt wurden • 917, die ein Scheinmedikament erhalten hatten. Empagliflozin hat also 26 von 1 000 Menschen vor einem vorzeitigen Tod bewahrt.
Relationen beachten: Vermittlung von Nutzen und Schaden mit denselben Bezugsgrößen.	Beispiel Empagliflozin, Effektgrößen Gesamtmortalität/genitale Infektionen jeweils auf 1 000 Menschen berechnet: <i>26/1 000 werden vor einem vorzeitigen Tod bewahrt,</i> <i>46/1 000 entwickeln eine genitale Infektion.</i>
Nicht-Intervention als Option: Darstellung des Verzichts auf eine Maßnahme als Möglichkeit.	Bei Medikamenten i.d.R. Placebo-Vergleich ausreichend; (bei Psychotherapie Vergleich mit Wartelisten-Gruppen oder „Attention Control Groups“, bei invasiven Interventionen Vergleich mit Scheinintervention, wenn Daten vorhanden).

Grundsätze der Kommunikation von Zahlen und Wahrscheinlichkeiten	Beispiel Medikamentöse Diabetes-Therapie
Verzicht auf nicht belastbare Daten: Verzicht auf Zahlenangaben, die nicht ausreichend sicher sind.	Trigger für Unsicherheit: • schlechte Evidenzqualität (verzerrte RCTs, Beobachtungsstudien), • weite Konfidenzintervalle, • eingeschränkte Übertragbarkeit (unpassende Vergleiche oder Patientengruppen).
Umgang mit Unsicherheit: Hinweis auf Unsicherheit und Evidenzlücken.	Ob DPP-4-Hemmer oder Sulfonylharnstoffe diabetes-bedingte Todesfälle verhindern können, ist nicht belegt.

Zur Risikokommunikation können schriftliche, evidenzbasierte Informationen genutzt werden. Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen können das gemeinsame Gespräch unterstützen, indem sie Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen verständlich darstellen. Anforderungen an hochwertige evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier "Gute Praxis Gesundheitsinformation" des DNEbM formuliert [29] (siehe auch Tabelle 3).

Rationale:

Die verständliche Kommunikation von Risiken hilft Menschen mit Typ-2-Diabetes darin, Nutzen und Risiken verschiedener Therapieoptionen besser einzuschätzen und informierte Entscheidungen treffen zu können. Dies ist im Sinne der Autonomie der Patient*innen geboten. Aus diesem Grund, und da die Leitliniengruppe hier auf Basis der klinischen Erfahrung ein Versorgungsproblem vermutet, spricht sie eine starke Empfehlung aus.

1.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
1-5 Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen bezüglich des Typ-2-Diabetes soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen (siehe Abbildung 2).	

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens und beruht auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge. Ergänzend wurde eine strukturierte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Nutzen von Shared-Decision-Making durchgeführt. Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe wird das Konzept noch zu selten umgesetzt.

Evidenz:

Die strukturierte Literaturrecherche zur Wirksamkeit der partizipativen Entscheidungsfindung bei Typ-2-Diabetes-erbrachte eine systematische Übersicht auf Basis von RCTs. Die Ergebnisse des Reviews von Saheb et al. [30] deuten darauf hin, dass eine positive Assoziation zwischen gemeinsamer Entscheidungsfindung (SDM) und Entscheidungsqualität, dem Wissen und der Risikoeinschätzung von Menschen mit Typ-2-Diabetes besteht. Die eingeschlossenen Studien waren in ihrem Design jedoch heterogen. Limitierend war zudem, dass die Operationalisierung der SDM zwischen den Studien variierte und einige Studien nicht validierte Methoden zur Evaluation der Entscheidungs-Partizipation nutzten oder diese nicht ausreichend berichteten. Für eine positive Assoziation zwischen SDM und Stoffwechselkontrolle, Zufriedenheit der Patient*innen, Lebensqualität, Adhärenz zur medikamentösen Therapie oder Vertrauen in die Behandelnden wurde wenig Evidenz identifiziert. In der Mehrzahl der Studien wurde keine positive Assoziation zwischen SDM und dem jeweiligen Endpunkt festgestellt bzw. waren die Effekte nicht deutlich.

PEF ist in der klinischen Praxis oft, aber nicht zwingend, mit dem Einsatz von Entscheidungshilfen verbunden. Ein selektiv eingebrachter systematischer Cochrane-Review von Stacey et al. [26] deutet darauf hin, dass Entscheidungshilfen dazu beitragen, dass Patient*innen verstärkt Entscheidungen treffen, die mit ihren persönlichen Behandlungszielen übereinstimmen (Qualität der Evidenz niedrig, mangelnde Präzision, Konsistenz und Direktheit), besser informiert sind (Qualität der Evidenz hoch) und das Risiko realistischer einschätzen können (Qualität der Evidenz moderat) [26].

Die Implementierung des Konzeptes der PEF und die Verwendung von Entscheidungshilfen ist zu einem großen Teil davon abhängig, wie diese von Behandelnden bewertet werden. Der erwartete zeitliche Mehraufwand scheint nach Einschätzung der Leitliniengruppe eine wichtige Rolle zu spielen. Eine systematische Übersichtsarbeit, die in der strukturierten Recherche identifiziert wurde und ihre Recherche auf dem oben genannten Cochrane-Review [26] aufbaute, untersuchte den Einfluss der Nutzung von Entscheidungshilfen in klinischen Konsultationen auf die Behandelnden und die Konsultationslänge [27]. Von 13 Studien, die die Konsultationslänge im ambulanten Bereich untersuchten, wurde in neun Studien kein Unterschied berichtet, in drei Studien war sie länger, in einer Studie kürzer [27].

Rationale:

Basierend auf den beschriebenen ethischen Prinzipien der Autonomie und der Fürsorge spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus. Die identifizierte Evidenz wird wegen der Limitationen nicht als empfehlungsbegründend herangezogen. Gleichwohl lassen sich daraus und indirekt auch aus der Evidenz zum Einsatz von Entscheidungshilfen Tendenzen in Richtung Nutzen des Konzepts ableiten und es wurden keine Hinweise auf Schäden beschrieben. Zur Unterstützung der zielgerichteten Kommunikation stellt die Nationale VersorgungsLeitlinie Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen für spezifische klinischen Entscheidungssituationen bereit.

Vertiefende Informationen:

Das Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung beschreibt einen „Interaktionsprozess mit dem Ziel, unter gleichberechtigter aktiver Beteiligung von Patient und Arzt auf Basis geteilter Information zu einer gemeinsam verantworteten Übereinkunft zu kommen.“ [31]

Die einzelnen Handlungsschritte der gemeinsamen Entscheidungsfindung sind in Abbildung 2 dargestellt. Sie müssen nicht in einer festgelegten Reihenfolge erfolgen, sollten aber alle beachtet werden.

Abbildung 2: Prozessschritte zur Umsetzung von PEF (modifiziert nach [32,33])



Die Partizipative Entscheidungsfindung ist ein kontinuierlicher Prozess, in den neben den Patient*innen unterschiedliche betreuende Berufsgruppen und - wann immer möglich und gewünscht - An- und Zugehörige einzubeziehen sind. Zentral für das Gelingen ist, das Gespräch den Bedürfnissen und Kompetenzen der betroffenen Person (z. B. kognitive Fähigkeiten, Sprachkenntnisse und Wissen) anzupassen, entsprechende Hilfestellungen und verständliche Informationen bzw. Entscheidungshilfen anzubieten sowie sicherzustellen, dass die Person die Informationen verstanden hat und für sich nutzen kann.

Schulungsprogramme für Menschen mit Typ-2-Diabetes bilden eine wichtige Grundlage, wohlüberlegte Entscheidungen in Bezug auf ihre Erkrankung treffen zu können. Hier wird neben dem Wissen über die Erkrankung, den Einfluss von Ernährung und Bewegung auch Hilfe zum Selbstmanagement und Motivation vermittelt (siehe auch (noch zu erstellendes Kapitel) Schulungen/Nicht-medikamentöse Therapie).

Um relevante Entscheidungen bei Typ-2-Diabetes und das Selbstmanagement der Betroffenen zu unterstützen, werden als integraler Bestandteil der NVL Typ-2-Diabetes Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen entwickelt.

1.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
1-6 Bei der Vereinbarung und Priorisierung der individuellen Therapieziele und der Evaluation der Therapiestrategie sollen person- und umweltbezogene Kontextfaktoren berücksichtigt werden. Die Auswirkungen auf die Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen sollen berücksichtigt werden.	↑↑

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens und entspricht guter klinischer Praxis.

Rationale:

Kontextfaktoren bilden den gesamten Lebenshintergrund eines Menschen ab. Sie können erheblichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen haben, aber auch das Erreichen von vereinbarten Therapiezielen fördern oder erschweren. Daher hält die Leitliniengruppe deren Erfassung und Berücksichtigung für grundlegend bei der Therapieplanung und -steuerung und spricht hierfür eine starke Empfehlung aus.

Vertiefende Informationen:

Kontextfaktoren umfassen Umweltfaktoren und person-bezogene Aspekte. Eine Übersicht gibt Tabelle 4.

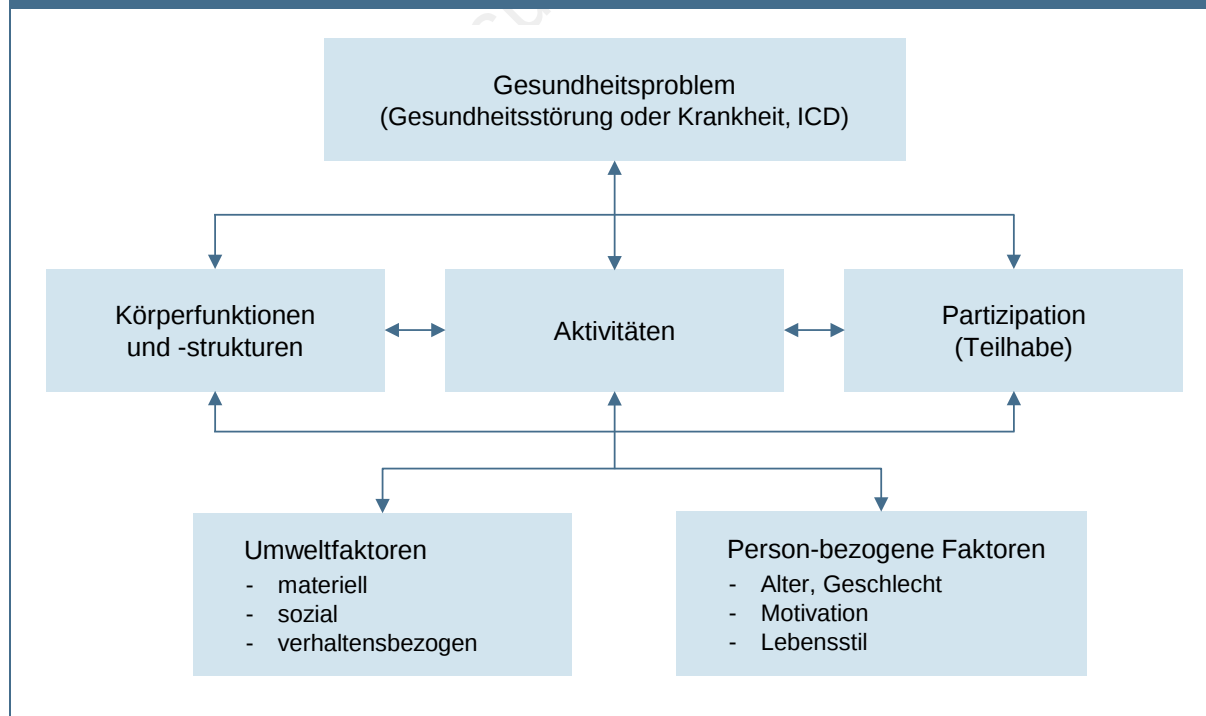
Tabelle 4: Kontextfaktoren

Kontextfaktoren (modifiziert nach: Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF, Stand Oktober 2005) [23])	
Person-bezogene Kontextfaktoren	
	• Alter, Geschlecht/Gender • Lebensstil, Gewohnheiten (Ernährung, Bewegung, Schlaf etc.) • Gesundheitsstatus • Sozialer Hintergrund, Erziehung, Ausbildung, Beruf, ethnische Zugehörigkeit, Religion • Allgemeine Verhaltensmuster und Charakter • Vergangene und gegenwärtige Erfahrungen • Bewältigungsstile, individuelles psychisches Leistungsvermögen
Umweltbezogene Kontextfaktoren	
Ebene des Individuums	• Unmittelbare, persönliche Umwelt des Menschen einschließlich (häuslicher Bereich, Arbeitsplatz, Schule) • persönlicher Kontakt zu Familie, Bekannten, Fremden
Ebene der Gesellschaft	• Formelle und informelle soziale oder staatliche Strukturen

Konkrete Beispiele für Kontextfaktoren als Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele sowie mögliche Unterstützungsangebote zeigen Tabelle 5 und Tabelle 6.

Diese Kontextfaktoren spielen eine zentrale Rolle für das biopsychosoziale Modell. Dieses verdeutlicht die komplexen Wechselwirkungen zwischen den Kontextfaktoren, der gesundheitlichen Situation sowie der Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Biopsychosoziales Krankheitsmodell (Wechselwirkungen zwischen Gesundheitsproblem und Kontextfaktoren) (modifiziert nach [23])



1.5.1 Diabetes und sozioökonomischer Status

Das Robert Koch-Institut (RKI) hat die wechselseitigen Beziehungen zwischen dem sozioökonomischen Status und der Diabeteserkrankung untersucht [34]. Als Datengrundlage der Einschätzung diente unter anderem der Befragungs- und Untersuchungssurvey von 2008-2011 (DEGS1, Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) an 18- bis 79-jährigen Erwachsenen. Der Sozialstatus wurde mit Hilfe eines Index bestimmt, in den Angaben zur schulischen und beruflichen Ausbildung, beruflicher Stellung sowie das Haushaltsnettoeinkommen (bedarfsgewichtet) eingingen. Er wurde in drei Kategorien (niedrig, mittel, hoch) unterteilt. Die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes lag in der Gesamtgruppe bei 7,2% (95% KI 6,5; 8,0), während Menschen mit niedrigem Sozialstatus eine doppelt so große Lebenszeitprävalenz aufwiesen (10,9% (95% KI 8,8; 13,5)) wie Menschen mit einem hohen Sozialstatus (4,8% (95% KI 3,7; 6,0)) [34]. In der nach Bildung stratifizierten Auswertung war das 5-Jahres Diabetesrisiko in der unteren Bildungsgruppe im Vergleich zur mittleren und oberen Bildungsgruppe deutlich höher (2,5% (95% KI 2,2; 2,7), versus 0,7% (95% KI 0,6; 0,8) und 0,8% (95% KI 0,7; 1,0)) [35]. Für ausgewählte Versorgungsindikatoren (HbA1c-, Non-HDL-Cholesterin-, Blutdruck-Therapieziel erreicht, Blutzuckerselbstkontrolle, ärztliche Augenhintergrunduntersuchungen und Versorgung mit Statinen) ließen sich in der Gruppe der 45-79-Jährigen keine ausgeprägten Unterschiede zwischen der unteren und den höheren Bildungsgruppen feststellen. Der Anteil von Menschen mit Typ-2-Diabetes, die in den letzten 12 Monaten eine ärztliche Fußuntersuchung hatten, lag in der unteren Bildungsgruppe im Vergleich zur mittleren und oberen Bildungsgruppe höher, „was auf die lediglich in der unteren Bildungsgruppe erfolgte Zunahme im Zeitverlauf zurückzuführen ist“ [36] nach [37,38].

Bezogen auf Adipositas (definiert als BMI ab 30,0 kg/m²), einem wichtigen Risikofaktor für Diabetes, waren im Jahr 2010 Personen in der unteren Bildungsgruppe mehr als doppelt so häufig betroffen wie Personen in der oberen Bildungsgruppe (32,8% versus 12,1%) [39] nach [40]. In der Gesundheitsstudie NAKO (Nationale Kohorte) berichteten die Autor*innen anhand der Daten zur Halbzeit (2014-2017) der Basiserhebung (n = 101 724) einen sozialen Gradienten mit höheren Anteilen an Adipositas und schlechter selbst berichteter Gesundheit unter Teilnehmenden mit niedriger Bildung sowie erwerbslosen Personen [41].

Neben dem Einfluss des sozioökonomischen Status auf die Entstehung der Diabeteserkrankung, beeinflusst der Diabetes wiederum die Erwerbstätigkeit, die Teilhabe in relevanten Lebensbereichen wie beispielsweise der Arbeitswelt und soziale Aktivitäten und ist häufig mit weiteren Erkrankungen assoziiert. Nach Daten des RKI betrug der Anteil der Personen mit aktueller depressiver Symptomatik in Deutschland im Jahr 2014 bei Menschen mit Diabetes 15,4% [39] nach [42]). Eine depressive Symptomatik trat altersadjustiert bei Personen mit Diabetes deutlich häufiger auf als bei Personen gleichen Alters ohne Diabeteserkrankung (Odds Ratio gesamt 2,2; Frauen 2,47, Männer 2,06) [39]. Einer Auswertung der deutschen Rentenversicherung zufolge lag die Anzahl von Erwerbsminderungsrenten mit einer Gewährungsdiagnose Diabetes je 100.000 aktiv Versicherter 2016 bei durchschnittlich 11,6 und zeigte auf Ebene der Bundesländer deutliche Unterschiede [39].

1.6 Therapieadhärenz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
1-7 Bei Nicht-Erreichung individueller Therapieziele, die nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung vereinbart wurden, soll nach Abbildung 4 und Abbildung 5 vorgegangen werden.	

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens und orientiert sich an dem Positionspapier von Petrak et al. 2019 [24]. Basierend auf der klinischen Erfahrung vermutet die Leitliniengruppe hier ein Versorgungsproblem, da die Therapiesteuerung zu selten beeinflussbare Faktoren aufseiten der Patient*innen und der Behandelnden berücksichtigt. Dieses Versorgungsproblem wird als besonders relevant erachtet, da Adhärenzprobleme für die Versorgung von Typ-2-Diabetes in der Literatur gut belegt sind, und gleichzeitig Non-Adhärenz mit einem erhöhten Risiko an Folgeschäden assoziiert ist ([43] zitiert nach [24]).

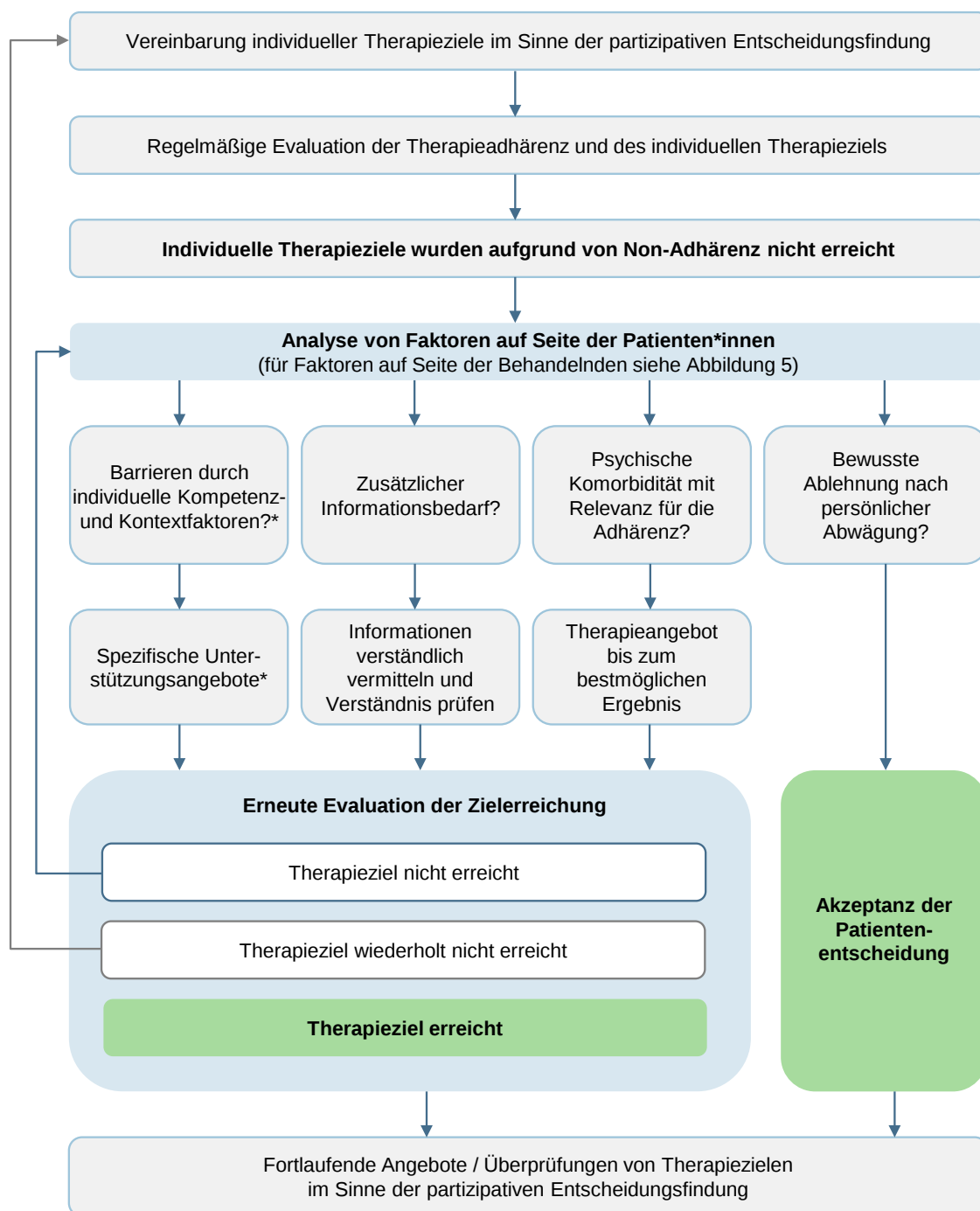
Erwägungen, die die Empfehlung begründen:

Ist ein Therapieziel im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Patient*in und Ärztin/Arzt vereinbart worden, kann es aus unterschiedlichen Gründen vorkommen, dass Betroffene in ihrem tatsächlichen Verhalten von der Vereinbarung abweichen (Non-Adhärenz). Unter Therapieadhärenz oder Non-Adhärenz verstehen die Autor*innen der Leitlinie eine rein deskriptive Beschreibung, ob eine in partizipativer Entscheidungsfindung vereinbarte Therapiestrategie umgesetzt wird oder nicht. Damit ist keine Bewertung im Sinne einer Schuldzuweisung oder eines Scheiterns verbunden. Vielmehr geht es darum, potenziell behebbare Gründe zu identifizieren oder die gemeinsamen Ziele und Strategien auf Alltagstauglichkeit zu überprüfen (siehe auch [24]). Ergebnisse eines selektiv eingebrachten systematischen Reviews weisen bezüglich der Einnahme verordneter oraler Antidiabetika darauf hin, dass diese je nach Studie in 36-93% wie verordnet eingenommen wurden. Bezogen auf die Insulintherapie waren es 62-64% ([43] zitiert nach [24]). Es lässt sich vermuten, dass die Non-Adhärenz hinsichtlich der Diabetes-therapie mit deutlich erhöhten Raten an Diabeteskomplikationen, Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Mögliche Gründe für ein Nicht-Erreichen von individuellen Therapiezielen können sowohl auf Seite der Patient*innen als auch auf Seite der Behandelnden liegen. In Abbildung 4 und Tabelle 5, sowie Abbildung 5 und Tabelle 6 sind einige potentielle Gründe für Non-Adhärenz und Möglichkeiten für das weitere Vorgehen dargestellt. Diese beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Der Umgang mit Non-Adhärenz auf Seite der Patient*innen orientiert sich an der Veröffentlichung von Petrak et al. Detaillierte Informationen sind in der Originalpublikation zu finden [24]. Im Rahmen der Leitlinienerstellung wurden auf Basis der klinischen Erfahrung Beispiele für mögliche Faktoren auf Seite der Behandelnden zusammengetragen. Diese sind in Abbildung 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Rationale:

Die Leitliniengruppe sieht Adhärenz zu den vereinbarten Therapiezielen als zentrale Herausforderung und als zentrales Versorgungsproblem bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes und hat deren Förderung auch als Ziel der NVL formuliert. Deshalb spricht sie eine starke Empfehlung aus. Die Algorithmen und die dazugehörigen Tabellen bieten den Behandelnden eine Handlungsleitung bei Non-Adhärenz. Durch die strukturierte Analyse möglicher Faktoren lassen sich Barrieren identifizieren. Sind sie behebbar, können sie zu einer Verbesserung der Adhärenz führen. Sind sie nicht behebbar, wird das individuelle Therapieziels angepasst. Dieses Vorgehen bietet die Chance, dass Patient*innen und Behandelnde transparenter und verbindlicher mit Therapievereinbarungen umgehen.

Abbildung 4: Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Patient*innen, modifiziert nach Petrak et al. 2019 [24]



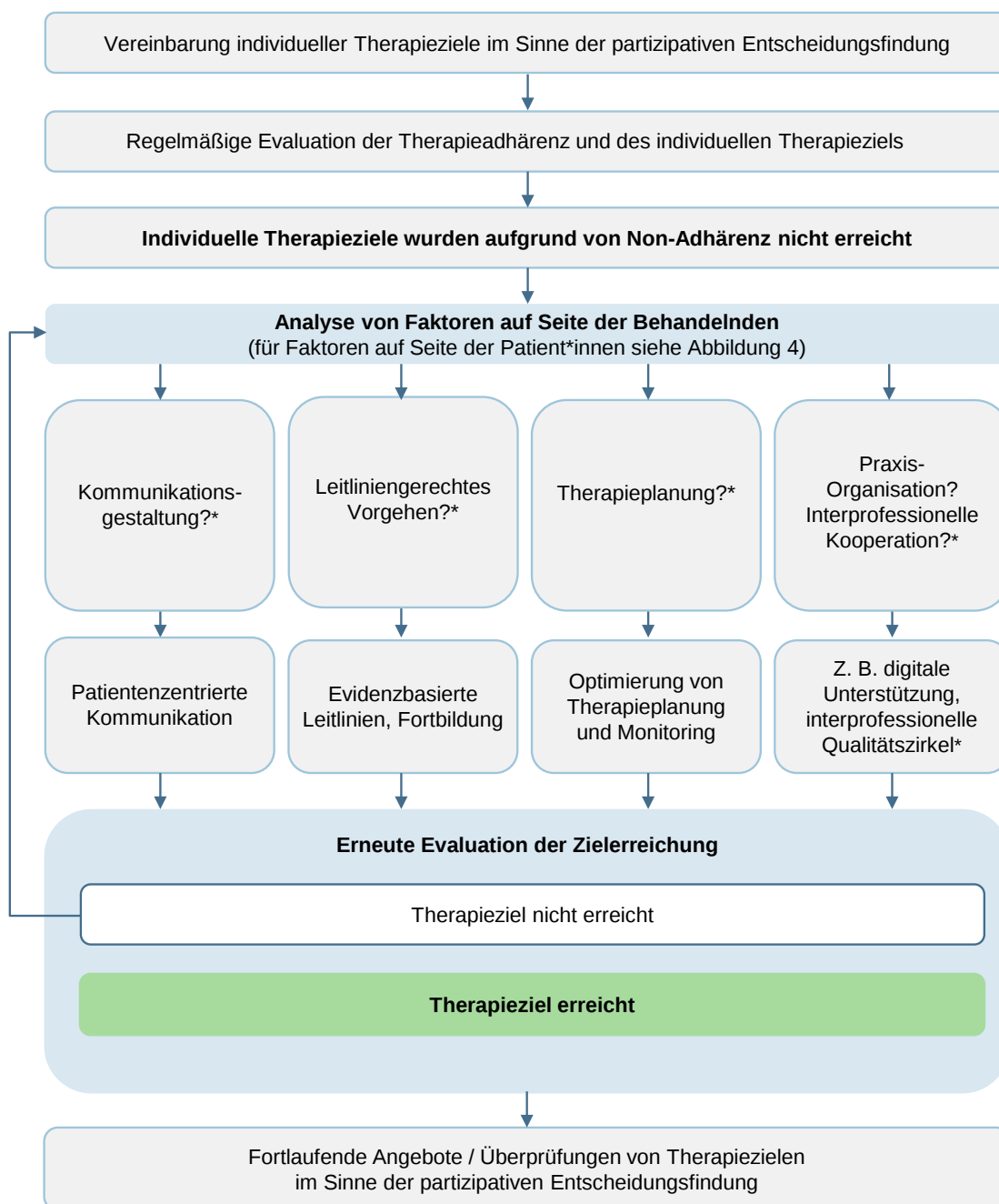
Für detaillierte Informationen und Erläuterungen siehe Algorithmus der Hauptpublikation: Petrak et al. Motivation und Diabetes, Diabetologie und Stoffwechsel 2019; 14(03): 193-203, DOI: 10.1055/a-0868-7758.

*siehe Tabelle 5

Tabelle 5: Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Patientenseite

Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung	Mögliche Lösungsansätze
Körperliche Funktion	
Motorische Defizite bei Handhabung von Spritzen und Hilfsmitteln	Schulung, Training, Einbeziehung von An- und Zugehörigen, Umstellung der Therapie, Versorgung durch einen Pflegedienst.
Schmerzen bei Steigerung der körperlichen Aktivität	Besserung der körperlichen Beschwerden (Technikschulung, Einlagen, unterstützende Produkte, Analgetika), Umsteigen auf andere Form der Bewegung (z. B. Schwimmen, Radfahren).
Sehbehinderung (Makulopathie, Retinopathie)	Hilfen für Sehbehinderte (Lupe, Geräte mit speziellem Display), Fremdhilfe (z. B. podologische Therapie (medizinische Fußbehandlung), Haushaltshilfe, Pflegedienst), Reha für Sehbehinderte (Training), bei Berufstätigen evtl. Umschulung.
Kognitive Einschränkungen	Situation erfassen (Assessments), An- und Zugehörige einbeziehen und schulen, Therapieanpassung, ggf. Pflegedienst.
Polymedikation bei Multimorbidität	Therapieziele priorisieren, Unterstützung durch Apotheker*in (Medikationsanalyse und Medikationsmanagement), Hilfsmittel.
Soziale Kontextfaktoren	
Psychosoziale Belastungen im Umfeld	Unterstützungsangebote (z. B. psychosomatische Grundversorgung, Eheberatung, Mediation, Schuldnerberatung).
Essgewohnheiten der Familie	Ernährungsberatung; realistische Abwägung zwischen Nutzen der Maßnahmen und Einschränkung der Lebensqualität, Berücksichtigung kultureller Faktoren.
Sprache	Vermeidung medizinischer Fachsprache, Verwendung „leichter Sprache“; Bei anderer Muttersprache: Dolmetscher*in, Hilfe durch An- und Zugehörige, Patienteninformationen in Muttersprache.
Verkehrsunünstige Wohnsituation	Aktivierung von Nachbarschaftshilfe, Anlieferung von Lebensmitteln, Verbesserung der individuellen Mobilität, ggf. Umzug.
Akzeptanz der Erkrankung im Umfeld	Aufklärung unter Einbeziehung der An- und Zugehörigen, Betriebliches Gesundheitsmanagement, Aushändigung von Informationsmaterial.
Krankheitsunangemessener Arbeitsplatz	Veränderung von Arbeitsbedingungen oder Arbeitsplatz, andere Beschäftigung innerhalb oder außerhalb des Betriebes.
Ungünstige Arbeitszeiten	Veränderung von Arbeitszeit oder -platz (Einbeziehung von betriebsärztlichem Dienst und betrieblichem Gesundheitsmanagement), Umschulung oder andere Fördermaßnahmen, Unterstützung bei Suche nach neuem Arbeitsplatz.
Armut	Information über die verfügbaren finanziellen und sozialen Unterstützungsmöglichkeiten (VdK, Selbsthilfegruppen, Sozialamt, Krankenkasse), Verringerung von Ausgaben (z. B. Miete), ggf. Schuldnerberatung.
Kontextfaktor medizinische Versorgung	
Mangelnde Erreichbarkeit von Spezialisten	Nachbarschaftshilfe, „Taxischein“, evtl. Reha, evtl. Wechsel des Wohnorts.
Person-bezogene Kontextfaktoren	
Zeitmanagement	Unterstützungsangebote, Schulungen, Strategien zur Umsetzung entwickeln (SMARTe Ziele), Strukturierung des Tagesablaufs.
Mangel an krankheitsbezogenem Wissen	Ursachenanalyse, Angebote für Schulung und Training, evtl. Krankschreibung oder Reha bei sehr ungünstigen Arbeits- oder Lebensbedingungen zur Möglichkeit der Wahrnehmung von Schulung und Beratung.
Krankheitsunangemessenes Verhalten	Ursachenanalyse, Veränderung negativ beeinflussender Kontextfaktoren (Arbeitsbedingungen, familiäre Stresssituation, Behandlung Depression).

Abbildung 5: Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Behandelnden



* Siehe Tabelle 6

Tabelle 6: Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite der Behandelnden

Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite der Behandelnden und mögliche Lösungsansätze (für ausführliche Informationen siehe auch Anhang 2)	
Kommunikationsgestaltung Besteht eine vertrauensvolle Beziehung zu der Patientin/dem Patienten? Wird sie/er ausreichend in die Therapieentscheidung einbezogen?	
Erkennen von Barrieren: Reflektion der eigenen Kommunikationsgestaltung: Habe ich Aspekte einer positiven Arzt-Patienten-Kommunikation genutzt? Z. B.: • akzeptierende, wertschätzende Haltung deutlich machen, • passende Gesprächssituation wählen, Zeit einplanen, • Sprache den Patientenbedürfnissen anpassen, • Anliegen und Erwartung erfragen und darauf eingehen, • SMARTe Ziele vereinbaren (konkrete Etappenziele), • für weitere siehe auch ausführliche Tabelle im Anhang • Feedback der Behandelten erfragen, ggf. Fragebögen einsetzen	Lösungsansätze: • Fortbildung für kommunikative Kompetenzen, • Nutzung von Unterstützungsangeboten (z. B. Dolmetscher bei Sprachbarrieren).
Therapieplanung Zeitgerechte Initiierung oder Anpassung der Therapie („clinical inertia“)? Ausreichende Berücksichtigung person- und umweltbezogener Kontextfaktoren?	
Erkennen von Barrieren: Kritische Reflexion der eigenen Maßnahmen zur adäquaten Therapieplanung: • Besteht die Gefahr, dass die Therapie zu spät initialisiert oder angepasst wird? • Berücksichtigung aller wichtiger Informationen und Kontextfaktoren im Behandlungsverlauf? (siehe auch Kapitel 1.5)	Lösungsansätze: • Behandlungsroutinen • Gezielte Konsultationsplanung • Digitale Unterstützung zum Monitoring des Therapieverlaufs und der Behandlungserfolge • Qualitätsmanagement
Leitliniengerechtes Vorgehen Kenntnisse und Umsetzung aktueller leitliniengerechter Therapieempfehlungen?	
Erkennen von Barrieren: • Gibt es aktuelle leitliniengerechte Therapieempfehlungen und wurden diese bei der Therapieplanung berücksichtigt? • Ist die Anwendbarkeit evidenzbasierter Therapieempfehlungen im individuellen Fall unklar?	Lösungsansätze: • Fortbildungen, Fachzeitschriften, wissenschaftliche Veranstaltungen, kollegialer Austausch • Portale: www.leitlinien.de, www.awmf.org
Praxisorganisation und interprofessionelle Kooperation Zeitmanagement oder andere organisatorische und strukturelle Barrieren?	
Erkennen von Barrieren: Reflektion der Praxisorganisation und Kooperation: • Besteht eine transparente Struktur mit eindeutiger Aufgabenteilung? • gibt es übersichtliche digitale Unterstützungssysteme (Patientenorganisation, Therapieplanung, -entscheidung, Dokumentation)? • Wie ist das Klima im Team? Kommunikation im Team? • Werden die Möglichkeiten der interprofessionellen Kooperation ausgeschöpft?	Lösungsansätze: • Praxisstrukturen optimieren, • Einbezug von Unterstützungssystemen (z. B. digitale Routinen), • Teambesprechungen, -fortbildungen, gemeinsame interprofessionelle Leitlinien, strukturierte und transparente interprofessionelle Kommunikation (z. B. formale Mitteilungsbögen, Nutzung der EPA), • Interprofessionelle QM-Zirkel

Eine ausführliche Darstellung der Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von Therapiezielen ist im Anhang 2 zu finden.

Die interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperation und deren Abstimmung wird zusätzlich in einem eigenen noch zu erarbeitenden Kapitel (Versorgungskoordination) behandelt werden. Hierunter versteht die Leitliniengruppe nicht nur organisatorische Strukturen, sondern auch die interprofessionelle Kommunikation mit verantwortlicher Rückmeldung zwischen den beteiligten Berufsgruppen (z. B. Apotheker*in und Ärztin/Arzt).

2 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

2.1 Einleitung und Evidenzgrundlage

Für die medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels stehen orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline zur Verfügung. Als Grundlage für die Beurteilung der Wirkstoffe wurden Wirksamkeitsnachweise aus randomisierten kontrollierten Studien, beziehungsweise deren Metaanalysen, zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

- Gesamtmortalität;
- Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz-Inzidenz und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, Schlaganfall u.a.);
- Renale Ereignisse (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, renaler Tod u. a.);
- Weitere mikrovaskuläre Ereignisse.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (u.a. Hypoglykämien) wurden in den identifizierten Studien, sowie in Dokumenten der EMA und des IQWiG betrachtet und in die Diskussion mit einbezogen.

Die Auswertung der Evidenz konzentrierte sich auf die Beeinflussung dieser Endpunkte durch die für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Wirkstoffe. Wichtig für die Diskussion waren nach Einschätzung der Arbeitsgruppe insbesondere Metformin, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA), Sulfonylharnstoffe, und DPP-4-Inhibitoren. Nicht für alle Endpunkte und nicht zu allen Wirkstoffen konnte ausreichende Evidenz identifiziert werden.

Als Evidenzbasis für das Kapitel Medikamentöse Therapie diente eine strukturierte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten in der Cochrane-Datenbank und bei der U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [44].

Für SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach RCTs in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank. In der Gruppe diskutiert wurden nur die Studien, die Ergebnisse zu den priorisierten Endpunkten berichteten. Evidenz aus der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2] wurde betrachtet, wenn zu einem Themenbereich keine aktuelleren Studien in der Recherche identifiziert wurden.

Das aktuelle Kapitel Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels bezieht sich auf Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Indikation zu einer medikamentösen Therapie gestellt wurde. Die nicht-medikamentöse Therapie als Grundlage einer jeden Diabetes-Behandlung wird im Kapitel „Nicht-medikamentöse Therapie“ bearbeitet, das derzeit erstellt wird.

2.2 Allgemeine Therapieprinzipien für nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-1 Vor jeder Therapie-Eskalation sollen Ursachen für die Nicht-Erreichung bisher vereinbarter Therapieziele evaluiert und berücksichtigt werden (siehe Kapitel 1.6 Therapieadhärenz).	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-2 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll eine Therapie-Deeskalation oder eine Veränderung des Therapieschemas regelmäßig geprüft werden, insbesondere: • wenn die negativen Effekte der Therapie auf die Sicherheit und die Lebensqualität der/des Betroffenen überwiegen, • wenn die individuelle Situation dafür spricht, dass prognostische Aspekte eine geringere Rolle spielen als die aktuelle Lebensqualität, • wenn das individuelle Therapieziel unterschritten wird, • bei Multimorbidität und Polymedikation, • bei Auftreten von akuten Erkrankungen.	↑↑

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlungen 2-1 und 2-2 beruhen auf einem Expertenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis. Sie sind sowohl auf die nicht-medikamentöse Therapie als auch auf die medikamentöse Therapie anwendbar. Ethische Grundlagen, die diese Empfehlungen stützen, sind auch im Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben. Empfehlungen zur Vereinbarung individueller Therapieziele und deren regelmäßigen Evaluation und Dokumentation (siehe Empfehlung 1-1 bis 1-3) sind ebenfalls dort zu finden. Basierend auf klinischer Erfahrung nimmt die Leitliniengruppe als Versorgungsproblem wahr, dass die Ursachen für eine Nicht-Erreichung von Therapiezielen vor eine Eskalation der Therapie zu selten evaluiert und in der weiteren Planung berücksichtigt werden. Ebenso wird als Risiko wahrgenommen, dass eine einmal begonnene Therapie möglicherweise nicht deeskaliert oder angepasst werden könnte, auch wenn sich die Situation der Patient*innen ändert.

Erwägungen, die die Empfehlungen begründen:

Bevor die Therapie eskaliert wird, ist es wichtig zu prüfen, ob es andere, behebbare Ursachen für das Nichterreichen von Therapiezielen gibt (siehe dazu auch das Kapitel 1.6 Therapieadhärenz). Diese Ursachen abzuklären und sofern möglich zu beheben, kann dazu beitragen, Patient*innen nicht unnötig dem Risiko von unerwünschten Wirkungen auszusetzen und realistischere Therapieziele zu formulieren. Im Laufe der Erkrankung kann sich die individuelle Situation ändern, zum Beispiel weil sich der allgemeine Gesundheitszustand verschlechtert (Multimorbidität) oder neue Erkrankungen mit Einfluss auf die Prognose oder auf die gewählte Therapie hinzukommen. Das hat Einfluss auf die Therapieziele. Deshalb ist es wichtig zu prüfen, ob die vereinbarte Therapie noch den aktuellen Therapiezielen entspricht. Dies macht eine erneute Abwägung zwischen potentielltem Nutzen und Schaden der Therapie nötig. Zudem ist bei einigen akuten Erkrankungen das Pausieren der Therapie oder eine Umstellung zeitweise oder dauerhaft wichtig (z. B. Pausieren von Metformin bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion).

Rationale:

Den Nutzen der Empfehlung zur Therapieeskalation sieht die Leitliniengruppe insbesondere darin, potentiellen Schaden durch eine unnötige Dosissteigerung bzw. die Gabe eines (zusätzlichen) Medikamentes zu vermeiden.

Indem Therapieziele regelmäßig und insbesondere in oben genannten Situationen (Empfehlung 2-2) überprüft werden, lässt sich die Therapie an wechselnde Bedürfnisse und Kontextfaktoren anpassen (siehe auch Empfehlung 1-2 im Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Dem Nutzen, Überversorgung und unnötige Medikation zu vermeiden, steht nach Einschätzung der Leitliniengruppe kein Nachteil durch das empfohlene Vorgehen gegenüber. Da sie zudem von einem Versorgungsproblem ausgeht, spricht sie starke Empfehlungen aus.

2.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-3 Ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes • unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele und • nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie eine medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels indiziert, soll der Therapie-Algorithmus (siehe Abbildung 6) angewendet werden.	

Evidenzbasis zu Empfehlung 2-3:

Der Algorithmus bildet die gemeinsame Sichtweise der verschiedenen Fachgesellschaften und Organisationen auf Basis systematischer Recherchen ab. Die Evidenzgrundlage der einzelnen Therapiestufen der medikamentösen Therapie und die klinische Rationale werden weiter unten beschrieben. Die in Empfehlung 2-3 genannten Voraussetzungen, die erfüllt sein sollen, um den Algorithmus anzuwenden, beruhen auf einem Expertenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis. Ethische Grundlagen, welche die Empfehlung zur Berücksichtigung individueller Therapieziel stützen, sind auch im Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben.

Vorbemerkung:

Symptomatische Zustände, Koma, schwere Herzinsuffizienz und CKD 5 sind nicht im Algorithmus erfasst. Wie lange ein initialer Therapieversuch durch ausschließlich nicht-medikamentöse Maßnahmen unternommen wird, hängt von der individuellen Situation und den persönlichen Therapiezielen der Patient*innen ab (siehe auch Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Einfluss haben hier zum Beispiel die aktuelle Stoffwechseleinstellung, Pathophysiologie des Diabetes, renale, kardiovaskuläre und neurologische Komplikationen. Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind jeweils die Fachinformationen zu beachten. Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden selektiv dargestellt, eine systematische oder umfassende Aufarbeitung erfolgt im Rahmen der Leitlinienarbeit nicht. Kontraindikationen wie z. B. Nieren- und Herzinsuffizienz sind zu berücksichtigen.

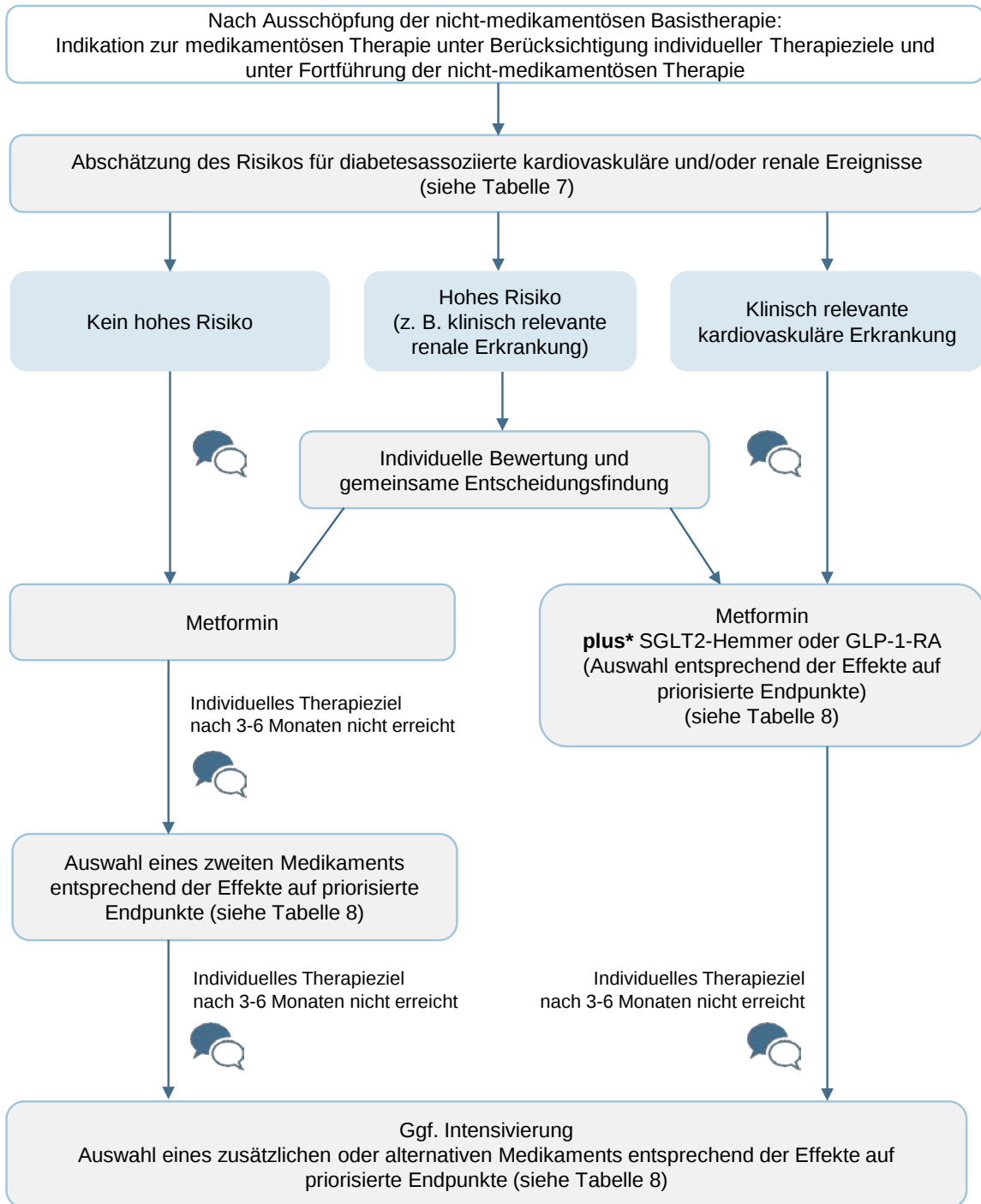
Evidenzbasis des Algorithmus:

Die Evidenzbasis des Algorithmus wird im einleitenden Abschnitt (Kapitel 2.1 Einleitung und Evidenzgrundlage), sowie bei den Beschreibungen der Wirkstoffgruppen (Kapitel 2.5 Wirkstoffe (Evidenzdarstellung)) dargestellt. Klinische Erwägungen, die den Algorithmus begründen, werden in den nächsten Abschnitten beschrieben (siehe Kapitel 2.4 Rationale für den Algorithmus).

Unterstützung für das Patient*innengespräch:

Die Patientenblätter "[Welche Medikamente gibt es?](#)" und "[Medikamente: Wann hilft eine Kombinationsbehandlung?](#)" unterstützen die gemeinsame Wirkstoffwahl laut Algorithmus (siehe Anhang 3 Patientenblätter).

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



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

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

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient*innen mit schwerer Stoffwechseldekompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

2.4 Rationale für den Algorithmus

Dem Algorithmus liegen folgende Abwägungen zugrunde:

2.4.1 Stellenwert der nicht-medikamentösen Therapie:

Die nicht-medikamentöse Basistherapie (siehe noch zu erstellendes Kapitel nicht-medikamentöse Therapie) bietet eine wirkungsvolle Therapieoption und ist die Grundlage der Behandlung. Erst wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft sind, sieht die Leitliniengruppe die Indikation zur medikamentösen Therapie.

2.4.2 Priorisierung des Therapieziels auf Basis des persönlichen Risikoprofils

Leitend für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie sind die gemeinsam priorisierten Therapieziele sowie die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren. Auf Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz eröffnen sich dabei prinzipiell zwei Wege:

- Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes primär durch die Kontrolle des HbA1c als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung;
- Primäre Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses durch die Gabe von Medikamenten, die diese Endpunkte reduzieren.

2.4.3 Patientengruppen

Für einige Patientengruppen zeigt sich in Studien eine relativ kurzfristige Reduktion der Mortalität, kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse durch bestimmte SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-RA (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10, Evidenztabelle [16]), bei anderen sind die Ergebnisse weniger eindeutig bzw. es fehlen Daten. Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos sind in den Studien zu SGLT2-Inhibitoren und den GLP-1-RA unterschiedlich. Dies erschwert die vergleichende Beurteilung.

Es folgt zur Erläuterung des Algorithmus eine auf die Wirkstoffgruppen SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA verkürzte Darstellung zur Verdeutlichung der Rationale; dabei sind Gruppeneffekte bzw. deren Fraglichkeit zu diskutieren. Die detaillierte Darstellung der Evidenz nach Wirkstoffen folgt im Unterkapitel 2.5:

Kardiovaskuläre Erkrankung: Konsistente Ergebnisse zur Reduktion relevanter Endpunkte zeigen sich in einer Metaanalyse zu SGLT2-Inhibitoren [45] für Patient*innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, wobei Ergebnisse teilweise stark durch die EMPA-REG OUTCOME-Studie [46] beeinflusst werden. Aus den präspezifizierten Subgruppenanalysen stratifiziert nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung in den Einzelstudien zu den GLP-1-RA ergeben sich ähnliche Hinweise.

Multiple Risikofaktoren: Bei Patient*innen mit mehreren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Einschlusskriterien der Studien siehe Evidenztabelle [16]) waren die Effekte geringer, weniger konsistent und betrafen weniger Endpunkte.

Eingeschränkte Nierenfunktion/renale Erkrankung: Gleiches gilt für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Beide Wirkstoffgruppen reduzieren zwar renale Endpunkte, welche Patientengruppen von dieser Reduktion aber am ehesten profitieren, lässt sich auf Basis der Subgruppenanalysen stratifiziert nach Nierenfunktion nicht herleiten (siehe Evidenztabelle [16]).

Patient*innen ohne relevante Risikofaktoren: Menschen ohne relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden in die Studien, die Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre oder renale Endpunkte zeigen, nicht eingeschlossen. Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass diese im Rahmen der Beobachtungszeiträume der zitierten Studien eher nicht von einer sofortigen Kombinationstherapie mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA profitiert hätten, weil die Wahrscheinlichkeit, zeitnah ein kardiovaskuläres oder renales Ereignis zu entwickeln, hier als geringer anzusehen ist.

HbA1c-Wert: Die Endpunktstudien zu SGLT2-Hemmern und GLP-1-RA wurden mit bereits medikamentös vorbehandelten Patienten durchgeführt. Der HbA1c-Wert lag im Mittel in den Studien zu SGLT2-Inhibitoren jeweils bei etwa 8%. In den Studien zu den GLP-1-RA lag der durchschnittliche HbA1c-Wert zwischen etwa 8,0% und 8,7%, bei REWIND [47] und ELIXA [48] war er etwas niedriger (ca. 7,3% und 7,7%). Gleichzeitig hatten z. B. in der Subgruppenanalyse bei EMPA-REG OUTCOME [46] vor allem Patient*innen mit einem niedrigeren HbA1c (< 8,5%) profitiert. Ab welchem HbA1c-Schwellenwert sich eine Indikation für die sofortige Kombinationsbehandlung ergeben könnte, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Für Patient*innen ohne Herzinsuffizienz und mit einem HbA1c von $\leq 7\%$ liegen keine Daten zur Wirksamkeit vor, weil diese Gruppe nicht an den vorliegenden Studien, die eine Wirksamkeit dieser Medikamente zeigen, teilgenommen hat. Die DAPA-HF-Studie [49] wird als

begründende Evidenz für den Algorithmus ausgeklammert und in der NVL Herzinsuffizienz diskutiert [50], da das Haupt-Einschlusskriterium für diese Studie eine vorbestehende Herzinsuffizienz war und ein großer Teil der Patient*innen keinen Diabetes hatte.

Endogene Insulinsekretion: Bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes liegt ein schweres Insulindefizit (reduzierte endogene Insulinsekretion) vor. Nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe an einer Kohorte von 8 980 Menschen mit neu diagnostiziertem Diabetes lag dieser Anteil bei ca. 17,5% [51]. Je nach Ausprägung der Insulinsekretionsstörung kann ein initialer oder frühzeitiger Einsatz einer Insulintherapie notwendig sein (siehe auch Kapitel 2.5.6. Insuline).

Priorisierung der Therapieziele nach Risikoprofil: Entsprechend sieht der Algorithmus vor, dass Menschen mit Diabetes und einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung primär eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA angeboten wird, wenn Patient*innen nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind.

Bei Patient*innen mit mehreren Risikofaktoren für das Auftreten eines renalen oder kardiovaskulären Ereignisses gemäß Tabelle 7 gibt es Gründe für eine primär HbA1c-orientierte Strategie wie auch eine sofortige Kombinations-therapie. Wer wovon eher profitiert, ist unklar, deshalb wird hier eine kritische individuelle Beurteilung und die partizipative Entscheidung auf Basis der verfügbaren Daten empfohlen. Unterstützende Materialien für das Arzt-Patienten-Gespräch werden mit der NVL zur Verfügung gestellt.

Für Betroffene, bei denen die Kontrolle des Glukosestoffwechsels im Vordergrund steht, empfiehlt der Algorithmus wie bisher zunächst eine Monotherapie mit Metformin.

2.4.4 Wirkstoffwahl

Leitend bei der Wirkstoffwahl sind die Effekte auf priorisierte klinische Outcomes, die in Tabelle 8 dargestellt sind. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin vor und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid. Beide Substanzen werden inzwischen auch im G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Kombinationstherapie anerkannt [52]. Die Entscheidung, diese beiden Substanzen nicht explizit im Algorithmus zu nennen, ist der derzeitigen Dynamik geschuldet, mit der neue Ergebnisse für bestimmte Wirkstoffe zu erwarten sind, die eine Einschätzung möglicherweise revidieren könnten.

Tabelle 7: Integrierende Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus)

Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren

- (biologisches) Alter
- Geschlecht (männlich > weiblich)
- Diabetesdauer
- Lifestyle/Ernährung/Bewegungsmangel
- Familiäre/genetische Disposition
- Hypertonie
- Dyslipidämie
- Adipositas
- Niereninsuffizienz
- Albuminurie
- Raucherstatus
- starke Stoffwechselinstabilität und schwere Hypoglykämien
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung
- Komorbiditäten

Die hier aufgeführten Risikofaktoren beruhen auf einem Expertenkonsens. Für mehrere Faktoren wurden von einzelnen Fachgesellschaften an anderer Stelle Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko festgelegt (Gewicht, Blutdruck, Lipide). Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, ist eine umfassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig. Es ist zu bedenken, dass mit steigendem Alter und zunehmender Schwere der Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit abnimmt, von einer zusätzlichen Intervention zu profitieren.

Die Reihenfolge der Aufzählung stellt keine Gewichtung dar.

Tabelle 8: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus)

Diese Tabelle ist eine zusammenfassende Interpretation der Evidenz. Für die ausführliche Darstellung der Evidenz zu den einzelnen Wirkstoffgruppen siehe Evidenztabelle [16].

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/ Ausgewählte Sicherheitshinweise
Metformin	(↓)	(↓)	(0)	(0)	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↔↓	• Risiko der Laktatazidose • Bei Krankheit („sick days“) pausieren
SGLT2-Inhibitoren							• Risiko genitaler Infektionen, atypischer Ketoazidose, Fournier-Gangrän. • Bei Krankheit („sick days“) pausieren. • Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)
Empagliflozin	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: ↓ senkt	k. A.	↓ senkt	↔	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: ↓	

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/ Ausgewählte Sicherheitshinweise
GLP-1-RA							- gastrointestinale Nebenwirkungen, Gallensteine - Injektionen notwendig - Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)
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 Amputation: 0	k. A.	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	
Semaglutid	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathien: ↑ k. A. Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	
Lixisenatid	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Amputation, Neuropathie	k. A.	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	
Albiglutid	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: k. A.	Retinopathie: 0 k. A.: Neuropathie, Amputation	k. A.	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	
Dulaglutid	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: 0 k. A.: Amputation, Neuropathie	↓ senkt	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↓	

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/ Ausgewählte Sicherheitshinweise
Sulfonylharnstoffe	(0)	MACE: k. A. CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0 bis ↓)	(0 bis ↓)	↑↑	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↑	• Risiko schwerer prolongierter Hypoglykämien
DPP-4-Inhibitoren	(0)	MACE: k. A. CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0)	(0)	↔	HbA1c ↓ Gewicht: ↔	• Risiko für Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankungen
Ggf. ab Stufe 3 des Algorithmus							
Insulin	(0)	(0)	(↓)	(0)	↑↑	HbA1c ↓↓ (dosisabhängig) Gewicht: ↑↑	• Risiko für Hypoglykämien, besonders zu Therapiebeginn • Lipohypertrophien • Injektionen nötig
Legende: Effektangaben: ↓ positiver Effekt (Endpunkt wurde in den Studien seltener erreicht); ↑ negativer Effekt (Endpunkt wurde in den Studien häufiger erreicht); 0 der Endpunkt wurde nicht beeinflusst; k. A. keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht, oder ohne Konfidenzintervall angegeben) Annahmen in Klammern () stammen aus Studien mit niedriger methodischer Qualität, oder es lag keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung vor Hypoglykämien: ↑ erhöhtes Risiko, ↔ geringes Risiko; HbA1c: ↓: Senkung; Gewicht: ↑: Gewichtszunahme, ↓: Gewichtsabnahme Gesamtmortalität: * Die Studie war nicht für den Endpunkt Gesamtmortalität gepowert Abkürzungen: MACE: i.d.R. kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (Definitionen teils heterogen); CV-Tod: kardiovaskulärer Tod; HHI: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ¹Mikrovaskuläre Endpunkte: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen Daten zu renalen Endpunkten zu Empagliflozin aus [53]							

2.5 Wirkstoffe (Evidenzdarstellung)

2.5.1 Metformin

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Effekte der Metformin-Monotherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auf patientenrelevante Langzeitendpunkte untersucht [54], sowie ein HTA-Bericht der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [44]). Die Recherche des Cochrane-Reviews basiert auf der systematischen Recherche des AHRQ-Reports, in dem nur Vergleiche mit aktivem Komparator betrachtet wurden. In dem Cochrane-Review wurden Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr eingeschlossen, in dem HTA-Bericht waren es 12 Wochen. Zu den Vergleichen zwischen Metformin und Placebo oder Diät oder Bewegungsprogrammen wurde im Cochrane-Review keine ausreichende Evidenz identifiziert, so dass die Ergebnisse nur bedingt begründend für die Stufe des Algorithmus sind. In den Vergleichen der Metformintherapie mit den in der NVL betrachteten aktiven Komparatoren (Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Insulin, GLP-1-RA) wurde kein signifikanter Effekt auf die vorrangig betrachteten Endpunkte (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödliche Myokardinfarkte, nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz) beschrieben oder die Daten waren zu einer Beurteilung nicht ausreichend. Zu SGLT2-Inhibitoren wurde keine Evidenz berichtet.

In Bezug auf schwere Hypoglykämien und den Gewichtsverlauf erschien der Effekt der Therapie mit Metformin günstiger als mit Sulfonylharnstoffen. In der zusammenfassenden Auswertung von vier Studien traten 2 schwere Hypoglykämien unter Metformin-Therapie (2/1 890, 0,1%) auf und 11 unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen der 2. oder 3. Generation (11/1 810, 0,6%) (Risk Ratio 0,18 (95% KI 0,04; 0,82), $n = 3\,700$, 4 Studien). Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Autoren des Reviews für eine Studie (UKPDS 34, 1998) Daten einer Zwischenanalyse nach einem Jahr heranzogen und für sie nicht eindeutig ersichtlich war, wie viele Teilnehmende in die Analyse eingeschlossen worden waren. Für die Vergleiche zwischen Metformin und Sulfonylharnstoffen der 2. oder 3. Generation ergab die Metaanalyse eine mittlere Differenz des Gewichts von $-3,86$ kg (95% KI $-5,18$; $-2,53$ kg), $n = 3\,185$, 4 Studien, $I^2 = 69\%$) zugunsten der Metformin-Therapie. Einschränkend ist die geringe Datenqualität zu berücksichtigen. Eine positive Beeinflussung des Gewichtsverlaufs im Sinne einer Gewichtsabnahme wurde in drei Studien im Vergleich zu DPP-4-Hemmern berichtet (mittlere Differenz des Gewichts zwischen $-0,7$ und $-2,2$ kg). Die drei Einzelstudien, in denen drei unterschiedliche Wirkstoffe betrachtet wurden, wurden nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst.

In keiner der in den Review einbezogenen Studien wurden Laktatazidosen oder Amputationen der unteren Extremitäten berichtet. Im AHRQ-Report wurden zwei Studien identifiziert, die das Risiko der Metformintherapie für eine Laktatazidose im Vergleich zu einer Therapie ohne Metformin berichten (2 Studien, $n = 886$, 16 bis 18 Wochen). In beiden Studien wurde kein Fall einer Laktatazidose beschrieben. Ein anderer in der strukturierten Recherche identifizierte Cochrane-Review aus 2010 untersuchte die Inzidenz fataler und nicht-fataler Laktatazidosen unter Metformintherapie bei Typ-2-Diabetes in Studien [55]. In die Analyse wurden 347 Studien (prospektive, vergleichende Studien und Kohortenstudien) betrachtet. In keiner der Studien (insgesamt 70 490 Patientenjahre Metformintherapie und 55 451 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe) wurde eine Laktatazidose berichtet. Die Übertragbarkeit auf die Inzidenz außerhalb von Studien ist nur sehr eingeschränkt möglich.

In der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 hatten die Autor*innen die UKPDS-34-Studie als Evidenz für den Effekt auf makrovaskuläre Outcomes bei übergewichtigen Patienten herangezogen: *In der UKPDS 34 (mittleres Follow-Up 10,7 Jahre) fand sich unter einer intensivierten (zielwertorientierten) Therapie mit Metformin bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes eine geringere Häufigkeit von diabetesbedingten Endpunkten und der Gesamtsterblichkeit als unter einer intensivierten Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin [56]. Im Vergleich zur konventionellen Behandlung (primär Diät) kam es unter einer intensivierten Metformintherapie zu einer stärkeren Reduktion von diabetesbedingten Endpunkten, diabetesbedingten Todesfällen, der Gesamtsterblichkeit und von Myokardinfarkten [56–58] (zitiert nach [2]).*

Da bislang keine neuen Studienergebnisse zur Überlegenheit von Metformin gegenüber Placebo oder nicht medikamentösen Maßnahmen identifiziert wurden und auch nicht zu erwarten sind, die den Konsens von 2014 infrage stellen, bleibt nach Ansicht der Leitliniengruppe Metformin das Mittel der ersten Wahl.

Sicherheitsaspekte

Metformin kann das Risiko einer Laktatazidose, einer seltenen aber potentiell lebensbedrohlichen Komplikation erhöhen [59]. Risikofaktoren und Situationen, in denen eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung einer Laktatazidose besteht, sind zu beachten (zum Beispiel Verschlechterung der Nierenfunktion, Dehydratation, „sick days“, Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder instabile Herzinsuffizienz; siehe auch Fachinformation [59]). Unterhalb von einer eGFR 30 ml/min/1,73m² ist die Metformingabe kontraindiziert. Bei einer eGFR von 30 bis 59 ml/min/1,73m² ist eine der Nierenfunktion entsprechende Dosisanpassung zu beachten. Vor und während der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln wird von der EMA empfohlen, die Nierenfunktion regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) zu kontrollieren und die Dosis entsprechend anzupassen [59].

2.5.2 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

SGLT2-Inhibitoren hemmen den Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere, über den 90% der glomerulär filtrierten Glukose rückresorbiert wird, und erhöhen so die renale Glukoseausscheidung.

In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu SGLT2-Inhibitoren, die „harte“, patientenrelevante klinische Endpunkte untersuchten, wurden vier Studien (EMPA-REG OUTCOME [46], CANVAS Program [60], DECLARE-TIMI 58 [61], CREDENCE [62]) identifiziert. Die Suche in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank erfolgte zweizeitig im März 2018, sowie als Update-Recherche im Dezember 2019, da innerhalb des Bearbeitungszeitraums weitere Studien publiziert worden waren (siehe Leitlinienreport [16]). In der Gruppe diskutiert wurden nur die Studien, die Ergebnisse zu den priorisierten Endpunkten berichteten. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf die Substanzen Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin eingegrenzt worden. Von der Leitliniengruppe wurde eine Metaanalyse zu drei der RCTs in die Diskussion eingebracht [45]. Aus methodischen und klinischen Gründen erfolgte die Bewertung der Substanzen jedoch primär auf Grundlage der Einzelstudien.

Bei der EMPA-REG OUTCOME-Studie, dem CANVAS-Program und der DECLARE-TIMI 58-Studie [46,60,61]) handelt es sich um Nicht-Unterlegenheitsstudien, die im Zusammenhang mit der Häufung kardiovaskulärer Ereignisse unter Rosiglitazon von den Zulassungsbehörden eingefordert wurden. Für die Testung auf Nicht-Unterlegenheit wurde eine obere Grenze des 95% KI der HR von < 1,3 festgelegt. War dieses Kriterium erfüllt, wurden weitere vordefinierte Endpunkte hierarchisch getestet. Bei der Bewertung von Nicht-Unterlegenheitsstudien ist der Vergleich von per-Protokoll- und Intention-to-treat-Analyse wichtig [8]. Dies fehlte teilweise oder wurde unzureichend dargestellt. Bei der CREDENCE-Studie handelt es sich um eine Überlegenheitsstudie, welche die Effekte der Canagliflozintherapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie untersuchte (siehe Kapitel 2.5.2.2 Canagliflozin) [62].

In allen oben genannten Studien wurde der jeweilige SGLT2-Hemmer mit Placebo als Add-on zur Standardtherapie verglichen. Eine Adjustierung der Standardtherapie zum Erreichen der Zielwerte der jeweils geltenden regionalen Leitlinien war möglich. Hierdurch wollte man erreichen, von der Glukosekontrolle unabhängige Effekte zu beobachten. Durch die individuelle Anpassung der Medikation kann sich ein geringes Verzerrungsrisiko durch eine mögliche Entblindung ergeben. Die Adjudizierung der Endpunkte erfolgte aber durch ein unabhängiges, verblindetes Gremium.

Die Rate an vorzeitigen Abbrüchen der Studienmedikation war in den Studien insgesamt hoch, war aber zwischen Interventions- und Vergleichsarm ähnlich oder höher in der Placebogruppe (EMPA-REG Outcome Studie: Empagliflozin 23,4% vs. Placebo 29,3%; CANVAS Program: Canagliflozin 29,2% vs. Placebo 29,9%; CREDENCE-Studie: Canagliflozin 24,7% vs. Placebo 29,9%; DECLARE TIMI 58-Studie: Dapagliflozin 21,1% vs. Placebo 25,1%). Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos waren in den Studien unterschiedlich, was die vergleichende Betrachtung erschwerte. Während in der EMPA-REG OUTCOME-Studie (Empagliflozin) [46] nur Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung untersucht wurden, lag der Anteil dieser Patienten in den Studien zu Canagliflozin (CANVAS-Program (65,6%) [60], CREDENCE (50,4%) [62]) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58 (40,8%) [61]) deutlich niedriger.

Eine vergleichende Tabelle der kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren zeigt Tabelle 9. Weiterführende Informationen zu den Einschlusskriterien und Subgruppenanalysen und die Interpretation der Evidenz sind in Tabelle 8, Kapitel 2.4 Rationale für den Algorithmus und in den Evidenztabelle im Leitlinienreport zu finden [16].

2.5.2.1 Empagliflozin

In der EMPA-REG OUTCOME-Studie war Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall) (HR 0,86 (95% KI 0,74; 0,99)) nicht unterlegen und knapp überlegen [46]. In der per-Protokoll-Analyse wurde Überlegenheit knapp nicht erreicht (HR 0,86 (95% KI 0,75; 1,00)). In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Empagliflozin-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (3,7% versus 5,9%). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Empagliflozin: 4,5%, Placebo: 5,2%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Empagliflozin: 3,2%, Placebo: 2,6%) unterschied sich kaum. Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (2,7% versus 4,1%; HR 0,65 (95% KI 0,50; 0,85)) und eine geringere Gesamtmortalitätsrate unter Therapie mit Empagliflozin (5,7% versus 8,3%; HR, 0,68 (95% KI 0,57; 0,82)). Nach dem statistischen Analyseplan sind diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Im Studienverlauf waren stille Myokardinfarkte aus dem primären Endpunkt herausgenommen worden. Alle Änderungen des Protokolls fanden vor der Entblindung statt. Die Reduktion der durch Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungen war durch die Patient*innen ohne bekannte Herzinsuffizienz-Diagnose getriggert. Hypoglykämien traten unter Therapie mit Empagliflozin nicht häufiger auf als unter Therapie mit Placebo (Hypoglykämien allgemein: Empagliflozin 27,8%, Placebo 27,9%; Hypoglykämien mit Notwendigkeit von Fremdhilfe: Empagliflozin 1,3%, Placebo 1,5%). Genitale Infektionen wurden in der Empagliflozingruppe häufiger berichtet (Empagliflozin 6,4%, Placebo 1,8%). Es trat 1 diabetische Ketoazidosen in der Placebogruppe auf (1/2 333, < 0,1%) und 4 in der gepoolten Empagliflozingruppe (4/4 687, 0,1%).

2.5.2.2 Canagliflozin

Das CANVAS Programm fand, dass Canagliflozin im Vergleich zu Placebo bezogen auf einen kardiovaskulären Kompositendpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall und nicht-tödlichem Herzinfarkt, nicht unterlegen und überlegen war (HR 0,86 (95% KI 0,75; 0,97)) [60]. Auch Krankenhausaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz (HR 0,67 (95% KI 0,52; 0,87)) und ein renaler Kompositendpunkt traten unter Therapie mit Canagliflozin seltener auf. Aufgrund der hierarchischen Testung sind letztere Ergebnisse als hypothesengenerierend zu betrachten. In Bezug auf die Rate an Hypoglykämien wurde für die beiden Gruppen kein klinisch relevanter Unterschied beobachtet (Canagliflozin 50/1 000 Patientenjahre, Placebo 46,4/1 000 Pat.-Jahre). Infektionen des männlichen Genitals und mykotische genitale Infektionen bei Frauen traten in der Canagliflozingruppe häufiger auf als in der Placebogruppe (Canagliflozin 34,9 vs. Placebo 10,8/1 000 Pat.-Jahre, bzw. 68,8 vs. 17,5/1 000 Pat.-Jahre). Diabetische Ketoazidosen wurden mit einer Rate von 0,6 in der Placebogruppe von 0,3/1 000 Pat.-Jahre beschrieben. Neben den zuvor bereits bekannten unerwünschten Nebenwirkungen des SGLT2-Inhibitors zeigte sich eine erhöhte Rate an Amputationen (6,3 vs. 3,4 Teilnehmer pro 1 000 Patienten-Jahre; HR 1,97 (95% KI 1,41; 2,75)) und Frakturen (HR 1,26 (95% KI 1,04; 1,52)) [60].

Das CANVAS Programm bestand aus den Daten zweier RCTs (CANVAS und CANVAS-R). CANVAS war 2009 als Zulassungsstudie gestartet worden. Nach Veröffentlichung der Interimsdaten und Herausgabe der neuen Anforderungen der FDA wurde CANVAS-R gestartet, um diese Regularien zu erfüllen. Das Studiendesign ist durch die Entblindung von CANVAS und die Verwendung der CANVAS-Daten in der gepoolten Studie komplex, und methodisch schwer zu bewerten. Ein Verzerrungsrisiko ergibt sich aus der Einbeziehung aller randomisierten Proband*innen in die Analyse des Kompositendpunktes. Eine Sensitivitätsanalyse durch eine per Protokoll-Analyse wurde nicht dargestellt.

In der CREDENCE-Studie wurde die Therapie mit Canagliflozin mit Placebo als Add-On zur Standardtherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung mit Albuminurie verglichen [62]. Die Studie war nach einer Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen worden. Canagliflozin war der Therapie mit Placebo in Bezug auf den primären Kompositendpunkt, bestehend aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serum-Kreatinins, renalem oder kardiovaskulärem Tod überlegen (Canagliflozin 11,1%, Placebo 15,5%, HR 0,70 (95% KI 0,59; 0,82)). Auch die Kompositendpunkte aus kardiovaskulärem Tod oder Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz (Canagliflozin 8,1%, Placebo 11,5%, HR 0,69 (95% KI 0,57; 0,83)), kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Canagliflozin 9,9%, Placebo 12,2%, HR 0,80 (95% KI 0,67; 0,95)) und Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Canagliflozin 4,0%, Placebo 6,5%, HR 0,61 (95% KI 0,47; 0,80)) traten unter Canagliflozin seltener auf als unter der Vergleichstherapie. Auch bezogen auf den Kompositendpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serum-Kreatinins oder renalem Tod war Canagliflozin in der Studie überlegen (Canagliflozin 6,9%, Placebo 10,2%, HR 0,66 (95% KI 0,53; 0,81)). In Bezug auf die Gesamtmortalität ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (Canagliflozin 7,6%, Placebo 9,1%, HR 0,83 (95% KI 0,68; 1,02)). In Bezug auf Hypoglykämien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe

(Canagliflozin 225/2 200, Placebo 240/2 197, HR 0,92 (95% KI 0,77; 1,11). Diabetische Ketoazidosen traten unter Therapie mit Canagliflozin häufiger auf als unter Placebo (Canagliflozin 11/2200, Placebo 1/2 197, HR 10,80 (95% KI 1,39; 83,65)). Ebenso wurden genitale mykotische Infektionen häufiger in der Canagliflozingruppe berichtet (Männer: Canagliflozin 28/1 439, Placebo 3/1 466, HR 9,30 (95% KI 2,83; 30,60); Frauen: Canagliflozin 22/761, Placebo 10/731, HR 2,10 (95% KI 1,00; 4,45). Frakturen und Amputationen traten ebenfalls in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf (Frakturen: Canagliflozin 3,0%, Placebo 3,1%, Amputationen: Canagliflozin 3,2%, Placebo 2,9%). Der Vertrieb von Canagliflozin wurde 2014 eingestellt (Stand 3. Juli 2020).

2.5.2.3 Dapagliflozin

In der DECLARE-TIMI 58-Studie war die Therapie mit Dapagliflozin der Therapie mit Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall (MACE)) nicht unterlegen (8,8% versus 9,4%; HR 0,93 (95% KI 0,84; 1,03)) [61]. Die Therapie mit Dapagliflozin führte in der Studie zu einer niedrigeren Rate an kardiovaskulären Todesfällen oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Dapagliflozin 4,9%, Placebo 5,8%; HR 0,83 (95% KI 0,73; 0,95)). Die Ergebnisse der per-Protokoll-Analyse wichen kaum ab (MACE: HR 0,94 (95% KI 0,85; 1,05), kardiovaskuläre Todesfälle oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR 0,83 (95% KI 0,72; 0,95)). In der explorativen Analyse waren in der Dapagliflozin-Gruppe Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz seltener (Dapagliflozin 2,5%, Placebo: 3,3%), die Rate für das Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle war in der Studie für beide Gruppen gleich (Dapagliflozin: 2,9%, Placebo: 2,9%). Renale Ereignisse, definiert als Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder Tod renaler oder kardiovaskulärer Ursache, traten in der Behandlungsgruppe seltener auf als unter Placebo (Dapagliflozin: 4,3%, Placebo: 5,6%; HR 0,76 (95% KI 0,67; 0,87)). Gemäß dem statistischen Analyseplan kann dieser Effekt nur hypothesengenerierend gewertet werden. Nach Veröffentlichung der Daten aus der EMPA-REG OUTCOME-Studie waren Endpunkte ergänzt worden. Die Änderung des Protokolls fand vor der Entblindung statt.

Hypoglykämien traten in der Dapagliflozingruppe seltener auf, als unter Therapie mit Placebo (Dapagliflozin 58/8 574, 0,7%, Placebo 83/8 569, 1,0%, HR 0,68 (95% KI 0,49; 0,95)). Es wurden unter Therapie mit Dapagliflozin mehr Fälle diabetischer Ketoazidosen und genitalen Infektionen berichtet als unter Therapie mit Placebo (Diabetische Ketoazidose: Dapagliflozin 0,3%, Placebo 0,1%, HR 2,18 (95% KI 1,10; 4,30); genitale Infektionen: Dapagliflozin 0,9%, Placebo 0,1%, HR 8,36 (95% KI 4,19; 16,68)). 6 Fälle von Fournier Gangränen wurden in der Studie beschrieben, einer in der Dapagliflozingruppe und 5 Fälle unter Therapie mit Placebo.

In der DAPA-HF Studie wurden insgesamt 4 744 Teilnehmende mit LVEF $\leq$ 40% und NYHA II-IV zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Bei 2 607 Personen (55%) lag der HbA1c-Wert $<$ 6,5%, bei 1 750 (67%) $\geq$ 5,7% und bei 857 Personen (33%) $<$ 5,7% [49]. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes (vorbestehende Diagnose oder HbA1c-Wert $\geq$ 6,5% beim Screening).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74; (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). In der Subgruppe der Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (HbA1c $\geq$ 6,5%, 45% der Gesamtpopulation, n = 2 139) war der Effekt mit 20% (215/1 075) vs. 25,5% (271/1 064) (HR 0,75 (95% KI 0,63; 0,90); ARR 5,5%) konsistent [63]. Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12) [63].

2.5.2.4 Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Endpunktstudie (VERTIS CV Study) ist derzeit (Stand 12.06.2020) noch nicht im Volltext verfügbar.

2.5.2.5 Sicherheitsaspekte der SGLT2-Inhibitoren

Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind jeweils die Fachinformationen zu beachten. Ausgewählte, für die Versorgung als besonders relevant eingeschätzte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden hier entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) nennt als eine sehr häufige Nebenwirkung für Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin Hypoglykämien bei der Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin

[64–66]. Weiterhin werden unter anderem genitale Infektionen, Harnwegsinfektionen (teilweise einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis), Durst bzw. Volumenmangel und Polyurie angeführt. Insbesondere bei Älteren und bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei akuter Krankheit („sick days“) scheint es günstig, die Therapie zu pausieren. Die ggf. auftretende Gewichtsreduktion durch Verlust von Glukose über den Urin ist bei Frailty unerwünscht und zu berücksichtigen.

Unter Therapie mit SGLT2-Hemmern kann es zu einer atypischen diabetischen Ketoazidose kommen [67]. Zu den Besonderheiten zählt, dass keine Ketonkörper im Urin nachweisbar sein müssen und die Blutglukose durch die vermehrte renale Ausscheidung nur mäßig erhöht, oder sogar normal sein kann. Beispiele für Risikosituationen und empfohlene Maßnahmen sind in der Mitteilung der AkdÄ im Ärzteblatt dargestellt [67]. Weitere Informationen und Angaben zur Häufigkeit sind im Assessment Report der EMA zu finden [68].

Bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren wurde in seltenen Fällen das Auftreten von Fournier-Gangränen (nekrotisierende Faszitis des Perineums) beobachtet. Während von einer Fournier-Gangrän allgemein fast ausschließlich Männer betroffen sind, traten diese in Verbindung mit der SGLT2-Hemmer-Therapie auch bei Frauen auf [69]. Bei Verdacht auf eine Fournier-Gangrän ist die Gabe des SGLT2-Hemmers sofort zu beenden und akut eine adäquate Therapie einzuleiten. Bezogen auf die oben betrachteten Studien zu SGLT-2-Inhibitoren wurde das Auftreten von Fournier-Gangränen einzig in den Studien zu Dapagliflozin erwähnt (siehe oben).

Der SGLT2-Inhibitor Canagliflozin wurden durch Daten aus dem CANVAS-Programm mit einem erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremität in Verbindung gebracht [70,71]. Auch wenn für Dapagliflozin und Empagliflozin ein erhöhtes Risiko bis dato nicht beobachtet worden war, empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC) 2017 aufgrund nicht auszuschließender Gruppeneffekte und nicht vollständig vorliegender Daten, einen entsprechenden Warnhinweis in die Produktinformation der SGLT2-Inhibitoren aufzunehmen [70]. In den später veröffentlichten Studien DECLARE-TIMI 58 und der CREDENCE-Studie war die Rate an Amputationen zwischen Behandlungs- und Placebogruppe vergleichbar (Dapagliflozin 1,4% vs. Placebo 1,3%; Canagliflozin 3,2% vs. Placebo 2,9%). Daten über Amputationen waren in der EMPA-REG OUTCOME-Studie primär nicht erfasst worden, in einer post-hoc-Analyse zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Empagliflozin (1,9%) und Placebo (1,8%) [72]. Es ist wichtig, alle Patient*innen unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren auf die routinemäßige, vorbeugende Fußpflege hinzuweisen.

Die US amerikanische FDA warnte 2015 in einer Drug Safety communication vor einem erhöhten Risiko für Frakturen unter Therapie mit Canagliflozin und stellte auch Empagliflozin und Dapagliflozin unter besondere Beobachtung [73]. In den Risikomanagement-Plänen der EMA werden Knochenbrüche bei Canagliflozin als ein wichtiges identifiziertes Risiko aufgeführt und bei Empagliflozin als ein potentielles Risiko [74,75]. Für Dapagliflozin haben sich in der DECLARE-Studie keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo ergeben [61].

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren

Endpunkte	EMPA-REG OUTCOME[46] Empagliflozin n = 7 020 100% CVD	CANVAS Programm[60] Canagliflozin n = 10 142 66% CVD	CREDENCE[62] Canagliflozin n = 4 401 50,4% CVD 100% albuminuric CKD	DECLARE-TIMI 58[61] Dapagliflozin n = 17 160 41% CVD
Gesamtmortalität	5,7% vs. 8,3% (Patienten) HR 0,68 (0,57; 0,82) [a]	17,3 vs. 19,5 (Patienten pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,87 (0,74; 1,01)	7,6% vs. 9,1% (Patienten) HR 0,83 (0,68; 1,02) [a]	6,2% vs. 6,6% (Patienten) HR 0,93 (0,82; 1,04) [a]
MACE	10,5% vs. 12,1% (Patienten) HR 0,86 (0,74; 0,99)	26,9 vs. 31,5 (Patienten pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,86 (0,75; 0,97)	9,9% vs. 12,2% (Patienten) HR 0,80 (0,67; 0,95)	8,8% vs. 9,4% (Patienten) HR 0,93 (0,84; 1,03)
CV-Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen	5,7% vs. 8,5% (Patienten) [b] HR 0,66 (0,55; 0,79) [a]	16,3 vs. 20,8 (Patienten pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,78 (0,67; 0,91) [a]	8,1% vs. 11,5% (Patienten) HR 0,69 (0,57; 0,83)	4,9% vs. 5,8% (Patienten) HR 0,83 (0,73; 0,95)
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen	2,7% vs. 4,1% (Patienten) HR 0,65 (0,50; 0,85) [a]	5,5 vs. 8,7 (Patienten pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,67 (0,52; 0,87) [a]	4,0% vs. 6,4% (Patienten) HR 0,61 (0,47; 0,8)	2,5% vs. 3,3% (Patienten) HR 0,73 (0,61; 0,88) [a]
Renale Kompositendpunkte*	12,7% vs. 18,8% (Patienten) HR 0,61 (0,53; 0,7) [a]	5,5 vs. 9,0 (Patienten pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,60 (0,47; 0,77) [a]	6,9% vs. 10,2% (Patienten) HR 0,66 (0,53; 0,81)	1,5% vs. 2,8% (Patienten) HR 0,53 (0,43; 0,66) [a]

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt

[b] Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulär bedingter Tod ohne Tod durch Schlaganfall.

Unterschiedliche renale Kompositendpunkte (es wurden die Kompositendpunkte dargestellt, die sich am meisten unter den Studien ähnelten):

- EMPA-REG OUTCOME: neu aufgetretene Makroalbuminurie; Verdopplung des Serum-Kreatinins (und eGFR $\leq$ 45 ml/min), Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renaler Tod [53]; Einschlossen in diese Analyse waren nur Patienten, bei denen zu Beginn keine Makroalbuminurie vorlag und bei denen vorgegebene Werte vorhanden waren.
- CANVAS Programm: $\geq$ 40% Reduktion der eGFR, Nierenersatzverfahren oder renaler Tod;
- CREDENCE: Terminale Niereninsuffizienz (Dialyse, Nierentransplantation, eGFR $<$ 15 ml/min/1,73m²), Verdopplung des Serum-Kreatinins oder renaler Tod;
- DECLARE-TIMI 58: $\geq$ 40% Reduktion der eGFR zu $<$ 60 ml/min, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder renaler Tod.

Unterschiedliche MACE (major adverse cardiovascular event):

- EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Programm, CREDENCE: CV-Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall,
- DECLARE-TIMI 58: CV-Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall,
- CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD: chronische Nierenerkrankung; CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HR: Hazard Ratio angegeben als Verum vs. Placebo; HR (95% KI)

2.5.3 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)

GLP-1-RA ahmen die Wirkung des körpereigenen Hormons GLP-1 (Glucagon-like Peptid) nach, welches die glukoseabhängige Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas stimuliert und die Glukagon-Ausschüttung supprimiert. Es bewirkt darüber hinaus eine Verzögerung der Magenentleerung und Appetithemmung, was zur Gewichtsabnahme beiträgt. Die zum Zeitpunkt der Bearbeitung zugelassenen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe werden als Injektion verabreicht.

In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs, die den Effekt der Therapie mit GLP-1-RA auf „harte“ patientenrelevante klinische Endpunkte verglichen, wurden sechs kardiovaskuläre Endpunktstudien zu Semaglutid (SUSTAIN-6 [76]), Liraglutid (LEADER [77]), Exenatid (EXSCEL [78]), Albiglutid (Harmony Outcomes [79]), Lixisenatid (ELIXA [48]) und Dulaglutid (REWIND [47]) identifiziert. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf diese Substanzen eingegrenzt worden. Neben der initialen Recherche im März 2018 erfolgte eine Up-Date-Recherche im Dezember 2019, um Studien, die im Laufe der Bearbeitung publiziert wurden, zu erfassen. Die kardiovaskuläre Endpunktstudie zu oralem Semaglutid wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen [80]. Zum Zeitpunkt der Bearbeitung bestand noch keine Zulassung.

Bis auf die REWIND-Studie waren alle Studien als Nicht-Unterlegenheitsstudien angelegt worden, um die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit der GLP-1-RA nachzuweisen, wie es von den Zulassungsbehörden gefordert worden war. Der jeweilige GLP-1-Rezeptoragonist wurde gegen Placebo als Add-On zur Standardtherapie getestet. Die Standardtherapie durfte zum Erreichen regional geltender Zielwerte angepasst werden, um von der Glukoseeinstellung unabhängige Effekte zu beobachten. Die Grenze für Nicht-Unterlegenheit wurde in der SUSTAIN-6-Studie bei $< 1,8$ als obere Grenze des 95% KI der HR festgesetzt, für Überlegenheit bei $< 1,0$. In den anderen Studien lag die Grenze für Nicht-Unterlegenheit bei $< 1,3$. Eine vergleichende Tabelle der kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA zeigt Tabelle 10. Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos sind in den Studien unterschiedlich. Dies erschwert die vergleichende Beurteilung. In der Studie zu Lixisenatid (ELIXA) werden beispielsweise ausschließlich Menschen mit Typ-2-Diabetes und Myokardinfarkt bzw. Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris innerhalb der vorangegangenen 180 Tage betrachtet, während die Kriterien zur Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung in der SUSTAIN-Studie (Semaglutid) formal bereits dann erfüllt sind, wenn das Alter der Probandin/des Probanden mindestens 50 Jahre beträgt und die eGFR unter 60ml/min/1,73m² liegt. Bei der Beurteilung der Studienergebnisse sind diese Unterschiede zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen waren nicht immer eindeutig. Beispielsweise reduzieren die Substanzen der Wirkstoffgruppe zwar renale Endpunkte, welche Patientengruppen von dieser Reduktion aber am ehesten profitieren, lässt sich auf Basis der Subgruppenanalysen stratifiziert nach Nierenfunktion nicht eindeutig herleiten [16]. Weiterführende Informationen zu den Einschlusskriterien und Subgruppenanalysen und die Interpretation der Evidenz sind in Tabelle 8, Kapitel 2.4 Rationale für den Algorithmus und in den Evidenztabellen im Leitlinienreport zu finden [16].

2.5.3.1 Liraglutid (LEADER)

In der LEADER-Studie war die einmal tägliche Gabe von Liraglutid im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) nicht unterlegen und knapp überlegen (Liraglutid 13,0%, Placebo: 14,9%, HR 0,87 (95% KI 0,78; 0,97) [77]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Liraglutid-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (4,7 versus 6,0%, HR 0,78 (95% KI 0,66; 0,93)). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Liraglutid: 6,0%, Placebo: 6,8%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Liraglutid: 3,4%, Placebo: 3,8%) unterschied sich kaum. Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Gesamtmortalität unter Therapie mit Liraglutid (8,2% versus 9,6%, HR 0,85 (95% KI 0,74; 0,97)) und eine geringere Rate an Teilnehmer*innen, die den renalen Kompositendpunkt erreichten (5,7 versus 7,2%, HR 0,78 (95% KI 0,67; 0,92)). Laut statistischem Analyseplan waren diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Die Rate an schweren Hypoglykämien war unter Placebo höher (153/4 672, 3,3%) als unter Liraglutid (114/4 668, 2,4%). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit (1,6 vs. 0,4%), Erbrechen (0,7 vs. $< 0,1\%$) und Diarrhoe (0,6 vs. 0,1%) traten unter Therapie mit Liraglutid häufiger auf als unter Placebo. In Bezug auf akute Pankreatitiden war kein klinisch relevanter Unterschied nachweisbar (0,4 vs. 0,5%). Die Gesamtrate an benignen und malignen Neoplasien war in der Liraglutidgruppe im Vergleich zur Placebogruppe erhöht, der Unterschied war nicht signifikant (10,1 versus 9,0%). Akute Gallensteinleiden traten in der Behandlungsgruppe häufiger auf (Liraglutid 3,1% versus Placebo 1,9%).

In der Subgruppenanalyse bezogen auf den primären Endpunkt stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko bzw. Nierenfunktion fanden sich konsistent positive Effekte für Patient*innen mit kardiovaskulärer Erkrankung und Patient*innen mit einer eGFR < 60ml/min/1,73m². Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten in der Auswertung keinen Vorteil und für Patienten mit einer eGFR ≥ 60ml/min/1,73m² waren die Effekte nicht signifikant.

2.5.3.2 Exenatid (EXSCEL)

In der EXSCEL-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Exenatid (2mg) im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall nicht unterlegen (Exenatid 11,4% vs. Placebo 12,2%; HR 0,91 (95% KI 0,83; 1,00)), aber nicht überlegen [78]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes unterschieden sich die Behandlungs- und Placebo-Gruppe nicht wesentlich voneinander und auch ein signifikanter Vorteil in Bezug auf Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich nicht (3,0% versus 3,1%). Die Gesamtmortalität war in der Behandlungsgruppe niedriger (Exenatid: 6,9%, Placebo: 7,9%, HR 0,86 (95% KI 0,77; 0,97)) als in der Placebo-Gruppe. Laut statistischem Analyseplan ist dieser Effekt als hypothesengenerierend zu werten.

Die Abbruchrate der Studienmedikation war sehr hoch und lag in beiden Gruppen bei über 40% (Exenatid 43,0%, Placebo: 45,2%). Die angegebenen Gründe waren in beiden Gruppen ähnlich (Patientenentscheidung: Exenatid 30,3%, Placebo 32,0%) und die Rate an schweren unerwünschten Effekten, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, traten in beiden Gruppen ähnlich oft auf (1,5% vs. 1,4%). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (Exenatid 4,5%, Placebo: 1,5%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (3,4%, vs. 1,8%) traten unter Exenatid häufiger auf. Die Raten an nicht-traumatischen Amputationen (jeweils 1,7%) und Retinopathie (2,9% vs. 3,2%) unterschied sich in den Gruppen nicht wesentlich.

2.5.3.3 Semaglutid (SUSTAIN-6)

Die SUSTAIN-6-Studie untersuchte den Effekt der Therapie mit einer einmal wöchentlichen Gabe von Semaglutid (0,5 oder 1mg) auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu Placebo [76]. Zu Beginn war bei 83% der Studienteilnehmer*innen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, eine chronische Nierenerkrankung oder beides bekannt. Der primäre Endpunkt trat in der Behandlungsgruppe seltener auf als unter Placebo (Semaglutid: 6,6%, Placebo: 8,9%; HR 0,74 (95% KI 0,58; 0,95)). Die Testung auf Überlegenheit war nicht präspezifiziert und nicht für multiples Testen angepasst. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten ergab sich der Hinweis auf eine geringere Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen in der Behandlungsgruppe (Semaglutid 1,6%, Placebo: 2,7%; HR 0,61 (95% KI 0,38; 0,99)). Bei kardiovaskulären Todesfällen (Semaglutid: 2,7%, Placebo: 2,8%; HR 0,98 (95% KI 0,65; 1,48)) und nicht-tödlichen Herzinfarkten (Semaglutid: 2,9%, Placebo: 3,9%; HR 0,74 (95% KI 0,51; 1,08)) zeigte sich in der Studie kein signifikanter Unterschied. In der Behandlungsgruppe wurde der renale Kompositendpunkt (Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins und Kreatinin-Clearance von < 45ml/min pro 1,73m² oder Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens) seltener erreicht als unter Placebo (3,8% versus 6,1%; HR 0,64 (95% KI 0,46; 0,88)). Die Rate an retinalen Komplikationen war unter Therapie mit Semaglutid höher als unter Placebo (3,0% versus 1,8%; HR 1,76 (95% KI 1,11; 2,78)). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (gastrointestinale Störungen: Semaglutid 0,5mg: 50,7%, Semaglutid 1,0mg: 52,3%, Placebo 0,5mg: 35,7%, Placebo 1,0mg: 35,2%) und führten häufiger zu einem Abbruch der Therapie. Es wurde unter Semaglutid im Vergleich zu Placebo eine höhere Abbruchrate beobachtet (Semaglutid 0,5mg 19,9%, Semaglutid 1,0mg: 22,6%, Placebo 0,5mg: 18,3%, Placebo 1,0mg: 19,3%), die zu einem großen Teil auf gastrointestinale Nebenwirkungen zurückzuführen war. Hinsichtlich Hypoglykämien wurden folgende Raten berichtet: Semaglutid 0,5mg: 23,1%, Semaglutid 1,0mg: 21,7%, Placebo 0,5mg: 21,5%, Placebo 1,0mg: 21,0%.

2.5.3.4 Lixisenatid (ELIXA)

In der ELIXA-Studie wurden 6068 Menschen mit Typ-2-Diabetes untersucht, die in den vergangenen 180 Tagen einen Myokardinfarkt erlitten hatten oder wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert worden waren [48]. Zusätzlich zu der regional geltenden Standardmedikation erhielten sie einmal täglich Lixisenatid oder Placebo. Für den primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler AP konnte Nicht-Unterlegenheit, aber keine Überlegenheit von Lixisenatid beobachtet werden (Lixisenatid 13,4%, Placebo 13,2%; HR 1,02 (95% KI 0,89; 1,17)). Die explorative Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes, der Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und der Gesamtmortalität zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gabe von Lixisenatid führte in der Studie signifikant häufiger zu

unerwünschten Effekten, die einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge hatten (11,4% vs. 7,2%). Häufigste Ursache waren gastrointestinale Nebenwirkungen (Lixisenatid 4,9% vs. Placebo 1,2%). Die Abbruchrate der Studienmedikation lag bei 27,5% in der Lixisenatid-Gruppe und 24,0% in der Placebogruppe. Es gab Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen der Behandlungs- und Placebogruppe bezüglich des Alters, der eGFR, des HbA1c und der Rate an vorangegangenen Schlaganfällen.

2.5.3.5 Albiglutid (Harmony Outcomes)

In der Harmony Outcomes-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Albiglutid der Gabe von Placebo in Bezug auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall nicht unterlegen und überlegen (Albiglutid 7%, Placebo 9%, HR 0,78 (95% KI 0,68; 0,90)) [79]. Die explorative Betrachtung der Einzelkomponenten ergab unter Therapie mit Albiglutid bei tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkten eine geringere Rate als unter Placebogabe (4% versus 5%). Tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle (jeweils 2%) sowie kardiovaskuläre Todesfälle (jeweils 3%) traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. Auch in Bezug auf die Gesamtmortalität unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich. Die Gabe von Albiglutid führte in der Studie häufiger zu Reaktionen an der Injektionsstelle (Albiglutid 2%, Placebo 1%). Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer akuten Pankreatitis (Albiglutid: 10 Patient*innen (< 1%) versus Placebo: 7 Patient*innen (< 1%)) oder eines Pankreaskarzinoms (6 (< 0,1%) vs. 5 Patient*innen (< 0,1%)). Auf Antrag des Pharmazeutischen Unternehmens wurde die europäische Marktzulassung von Albiglutid zum 29.10.2018 zurückgezogen [81,82].

2.5.3.6 Dulaglutid (REWIND)

In der REWIND-Studie [47] war die einmal wöchentliche Gabe von Dulaglutid Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) überlegen (Dulaglutid 12,0% vs. Placebo 13,4%, HR 0,88 (95% KI 0,79; 0,99)). In der Analyse der Einzelkomponenten war die Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen (2,7% vs. 3,5%) in der Dulaglutid-Gruppe verringert, während sich bezogen auf kardiovaskulären Tod (6,4% vs. 7,0%) und nicht-tödlichen Herzinfarkt (4,1% vs. 4,3%) keine klinisch relevanten Unterschiede ergaben. Alle weiteren Analysen sind als hypothesengenerierend zu werten. Ein renaler Kompositendpunkt, bestehend aus neu aufgetretener Makroalbuminurie, Verminderung der eGFR um mindestens 30% des Ausgangswertes oder dauerhafter Nierenersatztherapie, wurde in der Dulaglutidgruppe seltener erreicht als unter Therapie mit Placebo (Dulaglutid 848/4949, 17,1% vs. Placebo 970/4952, 19,6%, HR 0,85 (95% KI 0,77; 0,93)). Das Risiko für schwere Hypoglykämien unterschied sich zwischen den Gruppen nicht in klinisch relevantem Ausmaß (Dulaglutid 1,3%, Placebo 1,5%). Gastrointestinale Erkrankungen wurden unter den unerwünschten Ereignissen in der Dulaglutid-Gruppe häufiger berichtet als unter Placebo (47,4% versus 34,1%). Bezüglich des Auftretens einer akuten Pankreatitis, eines Pankreaskarzinoms und jeglicher anderer Neoplasie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

2.5.3.7 Sicherheitsaspekte der GLP-1-RA

In allen oben genannten Studien wurde eine höhere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet, als unter Therapie mit Placebo. In den Fachinformationen wird beschrieben, dass die Anwendung von GLP-1-RA mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein kann und ihre Anwendung mit dem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert wird. Es wird empfohlen, dass Patient*innen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden [82–87].

2013 hatte die EMA eine Untersuchung zur Bewertung der Sicherheit von GLP-1-basierter Therapie in Auftrag gegeben, nachdem GLP-1-RA mit einer erhöhten Rate unerwünschter Effekte auf das Pankreas (Pankreatitis, histologische Veränderungen) in Verbindung gebracht worden waren. Anhand der vorliegenden Evidenz hatte sich für den Ausschuss für Arzneimittelsicherheit (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) bezüglich Karzinomen des Pankreas kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko ergeben [88]. Allerdings war die Ereigniszahl für eine abschließende Bewertung zu gering. Auf Empfehlung des CHMP wurde die Inzidenz von Pankreastumoren und Karzinomen in gegenwärtig laufenden Studien zu DDP-4-Inhibitoren und GLP-1-RA untersucht. Das Risiko wurde auch explizit in den Studienprotokollen vermerkt. Das Risiko von Pankreaskarzinomen wird in den Risikomanagement-Plänen (RMP) der Zulassungsinhaber berücksichtigt.

Retinale Komplikationen traten in der SUSTAIN-Studie in der Behandlungsgruppe häufiger auf als unter Placebo (siehe Kapitel 2.5.3.3 Semaglutid (SUSTAIN-6)). Bei den insgesamt 79 von 3 297 (2,4%) Teilnehmenden mit einer solchen Komplikation war bei 66 (83,5%) bereits zu Beginn eine Retinopathie bekannt (Semaglutid: 42/50, 84%, Placebo: 24/29, 82,8%) [76]. Eine zu schnelle Blutzuckersenkung wurde hier als mögliche Ursache diskutiert.

Hinweise für eine mögliche Assoziation von Cholangiokarzinomen mit der Einnahme inkretin-basierter Arzneimittel, die sich aus einer Veröffentlichung einer Kohortenstudie ergeben hatten [89], wurden in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft diskutiert. Aufgrund der weiten Konfidenzintervalle und der geringen mittleren Beobachtungszeit wird der kausale Zusammenhang als nicht sehr wahrscheinlich erachtet. Weitere Studien seien erforderlich [90].

GLP-1-RA können zu Gewichtsreduktion führen. Bei einigen Menschen mit Typ-2-Diabetes ist dies eine erwünschte Nebenwirkung, gerade bei älteren, gebrechlichen Patient*innen (frailty) muss dies aber als unerwünscht angesehen werden.

Die Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz sind zu beachten (siehe Fachinformationen [82–87]).

Tabelle 10: Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu GLP-1-Rezeptoragonisten

Medikament/ Studie	Liraglutid/ LEADER [77]	Exenatid/ EXSCEL[78]	Semaglutid/ SUSTAIN-6[76]	Lixisenatid/ ELIXA [48]	Albiglutid/ Harmony Outcomes [79]	Dulaglutid/ REWIND [47]
Anzahl Patienten	9340	14752	3297	6068	9463	9901
Population	CVD: 81,3% Herzinsuffizienz (NYHA I-III): 17,8%	CVD: 73,1%, Herzinsuffizienz: 16,2%	CVD (inklusive CKD ab Stadium 3): 83%, davon 10,7% nur CKD Herzinsuffizienz: 23,6%	CVD: 100% (ACS <180 Tage), Herzinsuffizienz: 22%	CVD, cerebrovaskuläre oder periphere arterielle Verschlusskrankheit: 100%. Herzinsuffizienz 20%	CVD: 31,5%
Mediane Beobachtungszeit	3,8 Jahre	3,2 Jahre	2,1 Jahre	2,1 Jahre	1,6 Jahre	5,4 Jahre
Primärer Endpunkt (MACE*) HR (95% KI)	13,0% vs. 14,9% (Patienten) HR 0,87 (0,78; 0,97) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit p = 0,01 für Überlegenheit	11,4% vs. 12,2% (Patienten) HR 0,91 (0,83; 1,00) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit p = 0,06 für Überlegenheit	6,6% vs. 8,9% (Patienten), HR 0,74 (0,58; 0,95) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,02 für Überlegenheit (war nicht präspezifiziert oder für multiples Testen angepasst)	*13,4% vs. 13,2% (Patienten) HR 1,02 (0,89; 1,17) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit p = 0,81 für Überlegenheit.	7% vs. 9% (Patienten) HR 0,78 (0,68; 0,90) p<0,0001 für Nicht-Unterlegenheit p = 0,0006 für Überlegenheit	12,0% vs. 13,4% (Patienten) HR 0,88 (0,79; 0,99) p = 0,026 für Überlegenheit
Gesamtmortalität HR (95% KI)	8,2% vs. 9,6% (Patienten) HR 0,85 (0,74; 0,97) [a]	6,9% vs. 7,9% (Patienten) HR 0,86 (0,77; 0,97) [a]	3,8% vs. 3,6% (Patienten), HR 1,05 (0,74; 1,5) [a]	7,0% vs. 7,4% (Patienten) HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	4% vs. 4% (Patienten) HR 0,95 (0,79; 1,16) [a]	10,8% vs. 12,0% (Patienten) HR 0,90 (0,80; 1,01)
CV-Tod, HHF, HR (95% KI)	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	4% vs. 5% (Patienten) HR 0,85 (0,70; 1,04) [a]	Nicht als Kompositendpunkt berichtet
Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen HR (95% KI)	4,7% vs. 5,3% (Patienten) HR 0,87 (0,73; 1,05) [a]	3,0% vs. 3,1% (Patienten) HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	3,6% vs. 3,3% (Patienten) HR 1,11 (0,77; 1,61) [a]	4,0% vs. 4,2% (Patienten) HR 0,96 (0,75; 1,23) [a]	Nicht berichtet	**4,3% vs. 4,6% (Patienten) HR 0,93 (0,77; 1,12)

Medikament/ Studie	Liraglutid/ LEADER [77]	Exenatid/ EXSCEL[78]	Semaglutid/ SUSTAIN-6[76]	Lixisenatid/ ELIXA [48]	Albiglutid/ Harmony Outcomes [79]	Dulaglutid/ REWIND [47]
Renaler Kompositendpunkt HR (95% KI)	5,7 versus 7,2% (Patienten) HR 0,78 (0,67; 0,92) [a]	Tabelle 7 Supplement End-stage renal failure needing dialysis or NTx 0,7% vs. 0,9%	3,8% vs. 6,1% (Patienten), HR 0,64 (0,46; 0,88) [a]	Nicht berichtet	Nicht berichtet	17,1% vs. 19,6% (Patienten) HR 0,85 (0,77; 0,93) [a]

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan

REWIND-Studie: komplexes statistisches Analyseverfahren (graphical approach)

CVD: kardiovaskuläre Erkrankung, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HR: Hazard Ratio (95% KI), HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, CKD: chronische Nierenerkrankung.

MACE* (major adverse cardiovascular event), unterschiedliche primäre Endpunkte:

SUSTAIN-6, LEADER, EXSCEL, Harmony Outcomes, REWIND: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall

ELIXA: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

**In der REWIND-Studie: Hospital admission for heart failure or urgent visit.

Unterschiedliche renale Kompositendpunkte:

SUSTAIN-6: neu aufgetretene oder verschlechterte Nephropathie: Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und Kreatinin-Clearance < 45 ml/min pro $1,73\text{m}^2$, Notwendigkeit Nierenersatzverfahren.

LEADER: neu aufgetretene Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und $\text{eGFR} \leq 45$ ml/min pro $1,73\text{m}^2$, Notwendigkeit Nierenersatzverfahren oder renaler Tod.

REWIND: neu aufgetretene Makroalbuminurie, nachhaltige Abnahme der Baseline-eGFR $\geq 30\%$, dauerhaftes Nierenersatzverfahren.

2.5.4 Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid)

Sulfonylharnstoffe gehören zu den oralen Antidiabetika und erhöhen durch Blockade der Kalium-Kanäle in den β -Zellen des Pankreas die Insulinfreisetzung. Im Algorithmus (Abbildung 6) werden sie als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe in Kombination mit Metformin genannt.

Ein in der strukturierten Suche identifizierter Cochrane-Review sowie der AHRQ-Report [44,91] untersuchen Sulfonylharnstoffe in der Indikation, wie sie im Algorithmus vorgesehen ist, also als Add On zu Metformin.

Der Cochrane Review vergleicht die Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen (2. und 3. Generation) mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. In der Literaturrecherche werden auch Studien des AHRQ-Reviews [44] zu diesen Vergleichen berücksichtigt, allerdings werden hier nur Studien ab einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr eingeschlossen, im AHRQ-Report waren es drei Monate. Keiner der Vergleiche in Bezug auf die in der Hauptanalyse betrachteten Endpunkte zeigt statistische Signifikanz (kardiovaskuläre und Gesamt-Mortalität, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, schwere unerwünschte Nebenwirkungen). Konsistent zeigen sich in beiden Analysen ungünstige Effekte auf den Gewichtsverlauf für die Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin plus Placebo, GLP-1-RA, DPP-4-Inhibitoren, oder SGLT2-Inhibitoren, sowie ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien:

Gewichtszunahme: Unter der Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoffen wurde in dem Cochrane-Review eine Gewichtszunahme beobachtet, während Teilnehmende unter den anderen metforminbasierten Kombinationstherapien Gewicht abnahmen. Für die Gewichtsänderung lag die mittlere Differenz zwischen den Gruppen bei 3,4 kg (95% KI 1,4; 5,4 kg, $n = 476$, 2 Studien, $I^2 = 73\%$) für den Vergleich mit Metformin + Placebo, 5,5 kg (95% KI 3,6; 7,5 kg, $n = 1\,777$, 5 Studien, $I^2 = 91\%$) für den Vergleich mit Metformin + GLP-1-RA, 2,15 kg (95% KI 1,71; 2,58 kg, $n = 10\,228$, 9 Studien, $I^2 = 86\%$) für den Vergleich mit Metformin + DPP-4-Inhibitoren und 4,4 kg (95% KI 4,1; 4,8 kg, $n = 3\,249$, 3 Studien, $I^2 = 0\%$) für den Vergleich zu Metformin + SGLT2-Inhibitoren. Einschränkung ist die teilweise große Heterogenität und niedrige Datenqualität zu berücksichtigen.

Hypoglykämien: Das Risiko für milde bis moderate Hypoglykämien war in den Studien für die Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff erhöht: im Vergleich zur Kombination aus Metformin und Placebo (29,1% vs. 9,5%, RR 3,93 (95% KI 0,71; 21,88), $n = 771$, 2 Studien, $I^2 = 87\%$), Metformin und GLP-1-RA (37,8% vs. 11%, RR 3,24 (95% KI 2,05; 5,13), $n = 2\,594$; 3 Studien, $I^2 = 85\%$), Metformin und DPP-4-Hemmer (30% vs. 3,4 %, RR 7,42 (95% KI 4,77; 11,53), $n = 9\,973$, 7 Studien, $I^2 = 84\%$) und Metformin und SGLT2-Inhibitoren (30,8% vs. 5,4% (RR 5,6 (95% KI 2,38; 13,14), $n = 3\,309$, 3 Studien, $I^2 = 93\%$). Einschränkung ist die große Heterogenität der Definitionen milder bis moderater Hypoglykämien zu berücksichtigen. Schwere Hypoglykämien traten unter Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen häufiger auf als unter Therapie mit Metformin plus DPP-4-Hemmern (1,0% versus 0,1%, RR 8,04 (95% KI 3,31; 19,53), $n = 10\,691$, 8 Studien, $I^2 = 0\%$) und Metformin plus SGLT2-Inhibitoren (1,4% vs. 0,3%, RR 6,16 (95% KI 2,92; 12,97), $n = 5\,134$; 4 Studien, $I^2 = 0\%$). Für die Vergleiche mit Metformin plus Placebo bzw. Metformin plus GLP-1-RA waren die Unterschiede nicht signifikant. Die Datenqualität wurde von den Review-Autoren insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Im AHRQ-Report wird berichtet, dass bei Teilnehmenden aus drei Studien ($n = 894$) unter Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff das Gewicht konstant blieb oder im Verhältnis weniger stark anstieg als unter Kombination aus Metformin mit Mischinsulin oder Basalinsulin (Unterschied zwischen den Gruppen -0,67 kg (95% KI -0,83; -0,51) Datenqualität gering).

Die selektiv eingebrachte CAROLINA-Studie, die nach Abschluss der Recherche erschienen war, vergleicht den Sulfonylharnstoff Glimepirid mit dem aktiven Komparator Linagliptin (DPP-4-Hemmer) und findet keine Unterschiede in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit [92]. In der Studie wurden 6 042 Teilnehmende mit relativ kurzer Diabetesdauer und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Linagliptin oder Glimepirid als Add-on zur Standardtherapie behandelt (median Follo-up 6,3 Jahre). In Bezug auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall wurde Nicht-Unterlegenheit erreicht (Linagliptin 356/3 023, 11,8%, Glimepirid 362/3 010, 12%, HR 0,98; 95,47% KI 0,84; 1,14). Hypoglykämien traten in allen nach Schweregrad prädefinierten Kategorien unter Linagliptin seltener auf als unter Therapie mit Glimepirid. In der Linagliptin-Gruppe wurde mindestens eine hypoglykämische Episode bei 320 von 3 014 Teilnehmenden beobachtet (10,6%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 1 132 von 3 000 (37,7%) (HR 0,23 (95% KI 0,21; 0,26). In Bezug auf den Gewichtsverlauf ergaben sich leichte Vorteile zugunsten der Linagliptin-Gruppe (gewichteter durchschnittlicher Unterschied zwischen den Gruppen -1,5 kg (95% KI, -1.80; -1.28)). Die Studie hatte ein überwiegend geringes Verzerrungsrisiko.

Als indirekte Evidenz für den Effekt auf mikrovaskuläre Outcomes ziehen die Autoren die UKPDS 33-Studie [93] sowie die ADVANCE-Studie [94] heran, die zwar eine andere Fragestellung untersucht haben, aus denen sich aber indirekte Hinweise auf die Wirksamkeit ziehen lassen [2]. Da seit Erscheinen der ersten Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 keine Studien identifiziert wurden, die die damaligen Aussagen widerlegen, bleibt die Leitliniengruppe bei der damaligen Einschätzung.

2.5.5 DPP-4-Hemmer

Substanzen dieser Wirkstoffgruppe hemmen das Enzym Dipeptidylpeptidase-4, so dass die nach Nahrungsaufnahme glukoseabhängig ausgeschütteten Inkretine nur noch verzögert abgebaut werden.

In der strukturierten Recherche nach aggregierter Evidenz wurde ein HTA-Bericht der Agency for Healthcare Research and Quality identifiziert [44]. Für DPP-4-Hemmer in Kombination mit Metformin sieht dieser Report keinen Vorteil gegenüber der Kombination aus Metformin mit anderen medikamentösen Optionen in Bezug auf makro- oder mikrovaskuläre Komplikationen. Unter Metformin-basierter Kombinationstherapie mit DPP-4-Hemmern traten weniger Hypoglykämien auf als unter Kombination aus Metformin mit Sulfonylharnstoffen (Studien über 2 Jahre, schwere Hypoglykämien: 3/2 972 (0,1%) vs. 42/2 965 (1,4%), pooled OR aus 4 von 5 Studien 0,09 (95% KI 0,03; 0,26), $I^2 = 0\%$, hohe Datenqualität; milde/moderate und Hypoglykämien gesamt: 88/2 384 (3,7%) vs. 693/2381 (29,1%), 4 Studien, pooled OR 0,07 (0,04; 0,14), $I^2 = 81,5\%$, hohe Datenqualität). In den Studienarmen unter Therapie mit Metformin plus DPP-4-Hemmer war das Gewicht konstant oder wurde geringer, während unter Therapie mit Sulfonylharnstoff plus Metformin eine Gewichtszunahme beobachtet wurde (Studien ≤ 1 Jahr: mittlere Differenz 2,1kg (95% KI 1,8; 2,3), 5 Studien, $n = 3\ 300$, $I^2 = 0\%$, hohe Datenqualität; Studien 2 Jahre: mittlere Differenz 2,4kg (95% KI 1,9; 2,9), 5 Studien, $n = 7\ 270$, $I^2 = 63\%$, niedrige Datenqualität). In einem Cochrane-Review, der ebenfalls in der strukturierten Recherche identifiziert wurde und die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes untersuchte, wurden keine Studien zu patientenrelevanten Langzeitendpunkten identifiziert [95].

Die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) informierte 2016 im Rahmen einer „Drug Safety Communication“ über das erhöhte Risiko von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz unter Saxagliptin und Alogliptin, das sich in der SAVOR-TIMI 53-Studie und der EXAMINE-Studie ergeben hatte [96].

In einer Metaanalyse der RCTs für Linagliptin, Saxagliptin und Sitagliptin war das Pankreatitisrisiko leicht erhöht [97].

2.5.6 Insuline

Indikation zur Insulintherapie:

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-4 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll die Indikation zur Insulintherapie in folgenden Situationen geprüft werden: • Bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Maßnahmen und medikamentösen Therapie (Kombination aus oralen Antidiabetika mit/ohne GLP-1-RA gemäß Abbildung 6), • Bei metabolischen Entgleisungen, z. B. bei Erstdiagnose (unklare diagnostische Situation, Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen), • Bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei schweren Infekten, Traumata oder größeren Operationen, (eventuell nur temporär), • Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (in Abhängigkeit vom individuellen Therapieziel).	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-5 Die Deeskalation der Insulintherapie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in folgenden Situationen geprüft werden: Wenn • die Indikation (zum Beispiel akute Erkrankung, metabolische Entgleisung, Verschlechterung der Nierenfunktion) nicht mehr besteht, • die Zielwerte des Glukosestoffwechsels erreicht sind oder unterschritten werden, • Hypoglykämien auftreten, • sich das individuelle Therapieziel ändert (zum Beispiel in Folge Multimorbidität).	↑↑

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis, sowie indirekt auf der Evidenz zur Wirksamkeit der Insulinbehandlung. Die Leitliniengruppe nimmt aus ihrer klinischen Erfahrung als Versorgungsproblem wahr, dass die Indikation zur Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes teilweise zu zeitig gestellt wird und eine einmal begonnene Insulintherapie nicht wieder deeskaliert wird, auch wenn die Indikation nicht mehr besteht. In anderen Situationen, in denen eine Insulintherapie ggf. auch nur temporär sinnvoll ist, wird sie zu zögerlich initiiert.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen:

Eine Therapie mit Insulin kann im Verlaufe der Behandlung des Typ-2-Diabetes als Mono- oder Kombinationstherapie intermittierend oder dauerhaft indiziert sein.

Mögliche Gründe für eine vorübergehende Insulingabe sind z. B. eine initiale Stoffwechseldekompensation, eine unklare diagnostische Situation (Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen), Dekompensationen aufgrund von Infekten (siehe auch im noch zu erarbeitenden Kapitel Notfälle), Operationen, oder andere Begleiterkrankungen.

Eine Dauertherapie mit Insulin kann durch die Möglichkeiten der medikamentösen antidiabetischen Therapie in vielen Fällen in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung kann gemäß Algorithmus zur medikamentösen Therapie bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes im Verlauf der Erkrankung Insulin indiziert sein. Bei Vorliegen eines ausgeprägten Defizits von endogenem Insulin (severe Insulin Deficient Diabetes SIDD), was nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe bei ca. 17,5% der Menschen mit neu-diagnostiziertem Typ-2-Diabetes vorlag [51], ist eine Insulintherapie früher indiziert.

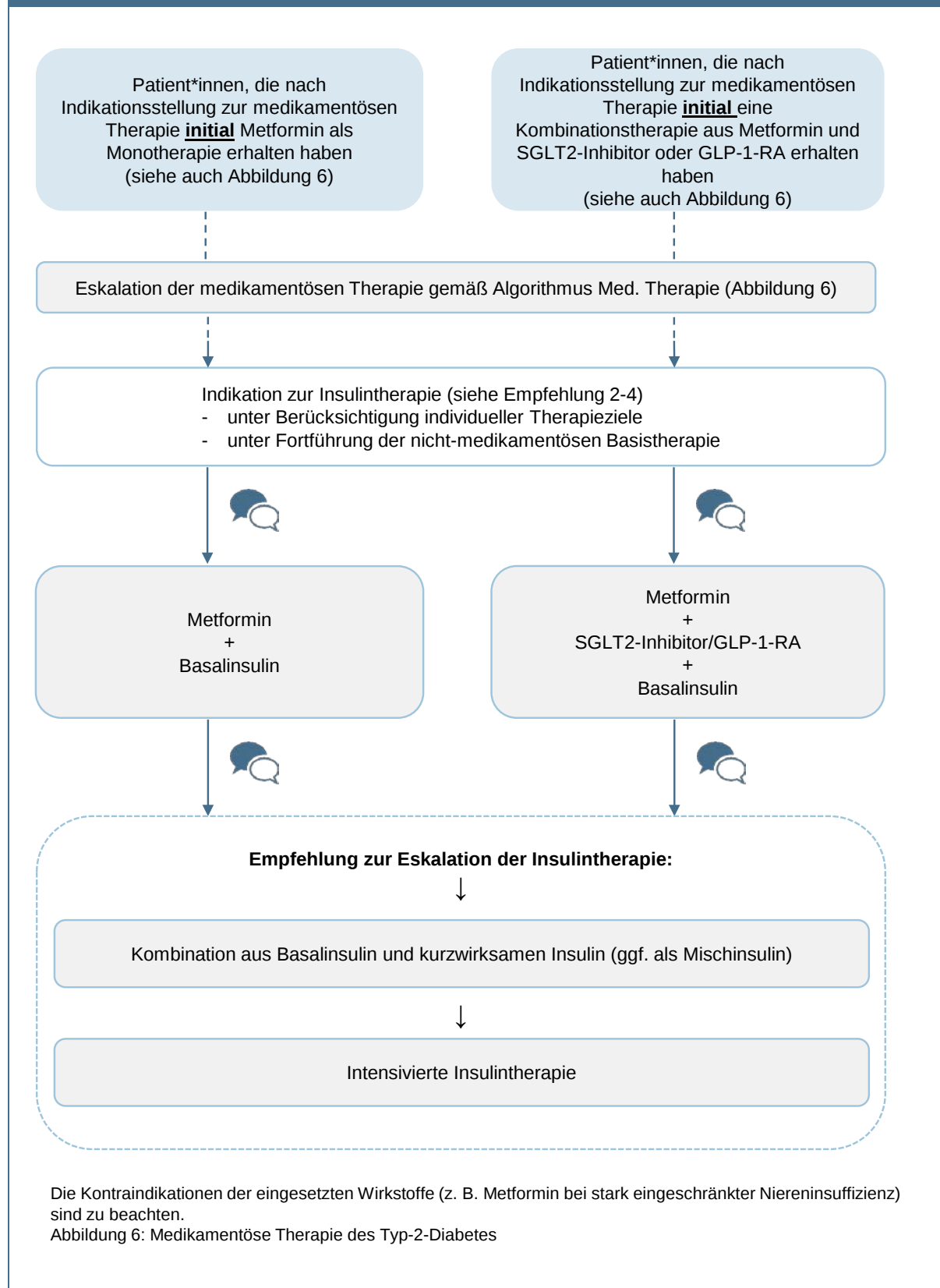
Für den Nutzen einer Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte liegt kein ausreichend belastbarer Nachweis vor. Zwar haben sich aus UKPDS 33 ([93] zitiert nach [2]) Hinweise auf eine Senkung mikrovaskulärer Endpunkte unter Insulintherapie ergeben, allerdings wurden in dieser Studie neben unterschiedlichen Wirkstoffen auch unterschiedliche Zielbereiche der Blutglukoseeinstellung verglichen und die Studien weisen weitere methodische Mängel auf. Darüber hinaus sind die Notwendigkeit zu Injektionen, die Beeinflussung des Alltags, der erhöhte Schulungsaufwand, das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme Gründe, warum Insulin als Dauertherapie bei Typ-2-Diabetes erst erwogen werden soll, wenn das individuelle Therapieziel durch andere Wirkstoffe nicht erreicht wurde, andere Wirkstoffe kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Situationen, die einer zeitnahen Regulation des Stoffwechsels bedürfen oder auch einer hohen Insulindosis (z. B. bei ausgeprägter Insulinresistenz), sowie die in Empfehlung 2-4 beschriebenen Situationen sind hiervon ausdrücklich ausgenommen.

Insbesondere bei einer aufwendigen Insulin-Therapie, die Patient*innen im Alltag beeinflusst und Risiken mit sich bringt, ist zu prüfen, ob eine Deeskalation möglich und sinnvoll ist, wenn die Indikation nicht mehr besteht, bzw. sich das Therapieziel zum Beispiel in Folge dementiellen Entwicklungen oder anderen zusätzlichen Erkrankungen ändert.

Rationale:

Der Nutzen in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte ist nicht belastbar nachgewiesen. Gleichzeitig kann die Insulintherapie zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme führen, sowie eine Belastung der Patient*innen (Injektionen, Anpassung des Alltags) darstellen. Die Indikation für die dauerhafte Insulintherapie sieht die Leitliniengruppe daher erst dann gegeben, wenn andere, im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind. Sie spricht daher eine starke Empfehlung für die Bedingungen aus, unter denen die Indikation zur Insulintherapie geprüft werden soll. Situationen, in denen eine Insulintherapie notwendig ist, sind hiervon ausgenommen und werden zusätzlich genannt. Aus denselben Überlegungen und um Belastungen durch unerwünschte Wirkungen möglichst gering zu halten, spricht sie eine starke Empfehlung für die Prüfung der Deeskalation in spezifischen Situationen aus.

Abbildung 7: Algorithmus Insulintherapie



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-6 Die Wahl der Insulinart und des Insulinschemas soll sich an der Lebenssituation der Patient*innen orientieren.	

Vorbemerkung:

Der Algorithmus schließt an den Algorithmus zur Medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes (siehe Abbildung 6) an und ist als dessen Fortführung beim Einsatz von Insulin zu verstehen.

Evidenzbasis des Algorithmus zur Insulintherapie:

Als Grundlage für Empfehlungen zur Insulintherapie dient die identifizierte Evidenz aus der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank und bei AHRQ nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Diabetes, sowie die Empfehlungen und die Evidenzgrundlage der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2]. Zudem wurden die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA in die Betrachtung mit einbezogen. Ethische Grundlagen zur Berücksichtigung individueller Therapieziele, die die Empfehlungen stützen, sind auch im Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben. Insbesondere gilt es hier zu prüfen, ob die Therapieziele angesichts der bevorstehenden Eskalation weiterhin Bestand haben oder sich aufgrund individueller Voraussetzungen verändert haben (z.B. Frailty, Multimorbidität).

Der Algorithmus bezieht sich vorrangig auf eine längerfristige Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen das individuelle Therapieziel durch die vorherigen Eskalationsstufen nicht erreicht wurde. Bei anderen Situationen, die in Empfehlung 2-4 beschrieben werden (z. B. größeren Operationen oder bei schweren Infekten, akuten Dekompensationen oder initial unklaren diagnostischen Situationen) sollte ein anderes Therapiekonzept überlegt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass beispielsweise die Therapie mit Metformin bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73m² kontraindiziert ist.

Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Empfehlungen begründen:

Insulin-Monotherapie versus Kombinationstherapie:

Generell stehen verschiedene Formen der Insulintherapie zur Auswahl. Zunächst ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika und/oder GLP-1-RA durchgeführt werden soll.

Hierzu wurden in der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank zwei Reviews identifiziert. Ein Cochrane-Review untersuchte die Effekte der Insulinmonotherapie gegenüber der Kombination von oralen Antidiabetika mit Insulin bei Patient*innen, die unter oraler antihyperglykämischer Therapie nicht adäquat eingestellt waren [98]. Die durchschnittliche Diabetesdauer lag bei 9,6 Jahren (20 RCTs, n = 1 811), die durchschnittliche Studiendauer bei 10 Monaten. Die Gesamtmortalität, diabetes-assoziierte Morbidität und Mortalität wurden in keiner der Studien betrachtet. Bezüglich der Gewichtszunahme, der benötigten Insulinmenge und hyperglykämischen Kontrolle ergaben sich Hinweise für einen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Insulinmonotherapie. Einschränkend ist die geringe methodische Qualität der eingeschlossenen Studien und die Heterogenität der betrachteten Therapieregime zu erwähnen. Die orale antihyperglykämische Therapie entsprach nicht den aktuellen Empfehlungen und bestand in 75% der Fälle aus Sulfonylharnstoffen, 4% aus Metformin und in 21% aus einer Kombination beider Wirkstoffe.

Ein weiterer Cochrane-Review untersuchte den Effekt der Kombinationstherapie aus Insulin mit oralen antihyperglykämischen Wirkstoffen im Vergleich zur Insulinmonotherapie bei Patient*innen, die unter alleiniger Insulintherapie nicht adäquat eingestellt waren [99]. 37 RCTs (3 227 Teilnehmer) wurden in die den Review eingeschlossen, 11 Vergleiche betrachteten die Kombinationstherapie mit Metformin. Die Analyse erfolgte nach Wirkstoffgruppen. Für die Kombinationstherapie mit Metformin wurde im Vergleich zur Insulinmonotherapie ein signifikanter Vorteil in Bezug auf den Gewichtsverlauf (mean difference in weight gain -2,1 kg (95% KI -3,2; -1,1), 7 Studien, n = 615, Qualität der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund von Performance-Bias, Detektions-Bias, mangelnde Direktheit), und die Stoffwechselkontrolle (change in HbA1c from baseline: mean difference -0,9% (95% KI -1,2; -0,5), I²: 58%, 9 Studien, n = 698, Qualität der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund von Performance-Bias, mangelnde Direktheit) beschrieben. In den meisten betrachteten Studien benötigten die Teilnehmenden unter Kombinationstherapie weniger Insulin als Teilnehmende mit alleiniger Insulintherapie. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden

in 7 Studien berichtet und traten unter Therapie mit Metformin und Insulin bei 7 bis 67% der Fälle auf. Der Anteil war meist höher als unter alleiniger Insulintherapie (Datenqualität niedrig) [99].

Die Kombinationstherapie hat nach klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe gegenüber der Monotherapie den Vorteil, dass das Stoffwechselziel häufig zunächst mit einer einmal täglichen Basalinsulindosis bzw. einem relativ einfachen Insulinschema erreicht wird.

Bei Patient*innen, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben (siehe Abbildung 6), empfiehlt die Leitliniengruppe, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird. Patient*innen, die in den kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA (siehe Kapitel 2.5.2 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine) und 2.5.3 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)) untersucht wurden, waren zu einem großen Teil mit Metformin und/oder Insulin behandelt worden, bevor sie der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugeordnet wurden (EMPA-REG-OUTCOME: Baseline Medikation: Metformin: ca. 74%, Insulin ca. 48%, LEADER: Metformin ca. 76%, Insulin ca. 45%). Positive Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte scheinen zumindest zum Teil auf die hier angesprochene Indikation extrapolierbar.

Formen der Insulintherapie:

Über die Form der Insulintherapie entscheiden Patient*in und Ärztin/Arzt gemeinsam entsprechend der individuellen Situation (Stoffwechsel, sowie weitere person- und umweltbezogene Kontextfaktoren, siehe im Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Aus Sicht der Leitliniengruppe scheint es günstig, die Intensität und Komplexität der Insulintherapie schrittweise und entsprechend dem Bedarf zu intensivieren. Erfahrungsgemäß ist für viele Patient*innen eine basal unterstützte orale Therapie über viele Jahre ausreichend. Eine intensivierte Therapie ist mit einem deutlich erhöhten Schulungsaufwand und einer höheren Rate an Hypoglykämien verbunden. Hier sind neben den individuellen Präferenzen auch die motorischen und kognitiven Fähigkeiten zu berücksichtigen. Einen Überblick über die verschiedenen Formen der Insulintherapie sowie unterschiedliche Insuline geben Tabelle 11 und Tabelle 12.

Voraussetzung einer Insulintherapie ist, dass die Person, welche die Injektionen durchführen wird (Patient*in oder An- und Zugehörige, Pflegedienst) ausreichend geschult ist. Ist es der/dem Betroffenen nicht möglich, die Injektionen eigenständig vorzunehmen, erscheint es günstig, die Anzahl und Tageszeit der Injektionen so zu legen, dass der Pflegedienst dies übernehmen kann. Neben der richtigen Art und Weise der Applikation, ist das Verhalten in Notfallsituationen (z. B. Hypoglykämien) ein wichtiger Schulungsinhalt (siehe auch Kapitel Schulungen, das noch erstellt wird). Begleitumstände, die eine Injektionstherapie erschweren könnten (z. B. motorische oder kognitive Fähigkeiten), sollten mit der/dem Betroffenen vorab besprochen und entsprechend bei der Wahl des Therapieschemas berücksichtigt werden.

In der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes werden die konventionelle und intensivierte Insulintherapie wie folgt definiert [100]:

- „Die **konventionelle Therapie** ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). [...] In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die 2x täglich zum Frühstück und zum Abendessen verabreicht und soweit möglich an das Essverhalten der Patienten angepasst werden. Eine einfache konventionelle Insulintherapie ist nur bei einem festen Kostplan Erfolg versprechend.“

- „Die **intensivierte Insulintherapie** ist aufgrund der DCC-Studie definiert als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag. Vor allem aber ist sie gekennzeichnet durch eine Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem „Basalinsulin“ und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem „Bolusinsulin“ zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Prinzip).“ [100]. Die Insulindosis wird anhand der gemessenen Plasmaglukose- oder der interstitiellen Glukosewerte (CGM) festgelegt. Neben den Glukosewerten ist eine zusätzliche Adaptation der Insulindosis anhand der jeweils aufgenommenen Kohlenhydrat-Menge nur dann erforderlich, wenn diese von Tag zu Tag stark abweicht. Nimmt die Person weniger als 3 Hauptmahlzeiten mit Kohlenhydratanteil ein, verringert sich entsprechend die Frequenz der Bolusinjektionen.

Tabelle 11: Formen der Insulintherapie

Therapie	Charakteristika/Anmerkungen
Basal-Insulin zur Nacht Kombination eines Basalinsulins mit oralen Antidiabetika (in der Regel Metformin)	• Geeignet zum Einstieg in eine Insulintherapie, gute Akzeptanz • Senkung der Nüchtern-Glukose • Mahlzeiten-unabhängig • Geringer Schulungsaufwand • Niedriges Hypoglykämie-Risiko • Einfaches Monitoring (in der Titrationsphase und bei Notwendigkeit zur Eskalation oder Deeskalation nüchtern-Glukose-Messung)
Kombination von Basalinsulin mit GLP-1-RA mit/ohne orale Antidiabetika	• Einfacher Beginn, einfache Dauertherapie • Weniger Insulinbedarf • Weniger starke Gewichtszunahme oder Gewichts-neutral • Mäßige gastrointestinale Verträglichkeit (vor allem initial)
Konventionelle Insulintherapie (CT) 1-2 Injektionen eines Kombinationsinsulins in fester Mischung	• einfache Handhabung für Patient und Diabetesteam • Schulung notwendig • Anpassung der Insulindosis durch den Patienten bei Bewegung und Krankheit möglich, insgesamt aber wenig flexible Therapie • Mehr Hypoglykämien als mit Basalinsulin allein, aber weniger als mit präprandialer oder intensiver Therapie
Supplementäre Insulintherapie (SIT) Meist zu jeder Hauptmahlzeit (1-3) Glukose- und an KH-Mengen-adaptiert s.c. Injektionen (Normalinsulin oder kurzwirksame Insulin-Analoga)	• Flexible und spontane Essensgewohnheiten möglich • Anpassung an Schichtarbeit und stark wechselnde körperliche Belastung möglich • Erhöhter Schulungsaufwand • Relativ hohes Hypoglykämie-Risiko
Intensivierte Insulintherapie (Synonyme: intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), Flexible Insulintherapie) Insulinbedarf wird nach Basal- und Bolus-Insulin aufgeteilt, Faktoren zur KE/BE-Abdeckung werden berechnet und Korrekturen ermittelt.	• Hohe Flexibilität hinsichtlich der Essensgewohnheiten • Großer Schulungsaufwand • Schwierigere Handhabung • Häufiges Glukose-Monitoring • Gewichtszunahme • Höchste Hypoglykämieineigung von allen Insulintherapien
CSII (Pumpe)	• Bei Typ-2-Diabetes selten indiziert
• Die Tabelle gibt einen Überblick auf Basis eines Expertenkonsenses und folgt einem hierarchischen Aufbau mit zunehmender Komplexität und Intensität der Therapie. • KH: Kohlenhydrat, KE: Kohlenhydrateinheit, BE: Broteinheit	

Tabelle 12: Insuline

Insulin	Anmerkungen
Kurzwirksame Insuline	
Normalinsulin	• Lange Erfahrungen • Depotwirkung in höherer Dosierung
Insulinanaloga: Aspart* Glulisin Lispro	• Schnelleres Anfluten, höhere Peakwirkung • Besseres weil stabileres Pumpeninsulin
Langwirksame Insuline	
NPH	• Lange Erfahrungen • Schwenken vor Injektion notwendig (Mischfehler möglich) • Variabilität des Wirkungsverlaufs
Insulinanaloga: Degludec Detemir Glargin	• Flaches und dadurch gleichmäßiges Wirkprofil • Flexible Wahl der Tageszeit für die Gabe möglich
* Verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichem Wirkprofil	

Insuline

Es stehen verschiedene kurzwirksame und langwirksame Insuline zur Wahl (siehe Tabelle 12).

Kurzwirksame Insuline: Als kurzwirksame oder prandiale Insuline stehen Normalinsulin und kurzwirksame Insulinanaloga zur Verfügung. In einem Cochrane-Review wurden kurzwirksame Insulinanaloga mit Normalinsulin verglichen. Eine begleitende Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Gruppen gleich war. Zehn RCTs (n = 2 751) wurden in die Betrachtung mit einbezogen. Die Gesamtmortalität wurde in 6 Studien (n = 2 519) berichtet, war aber nicht primärer Endpunkt. Demnach starben in der Gruppe der Patient*innen, die mit Normalinsulin behandelt wurden 3 von 1 247 Patient*innen (0,2%). In der Gruppe der Patient*innen unter Therapie mit Analoginsulinen waren es 5 von 1 272 (0,4%) (Peto OR 1,66 (95% KI 0,41; 6,64), Qualität der Evidenz moderat, niedrige Ereignisrate). Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte wurden nicht berichtet. Eindeutige Vor- oder Nachteile für eine der Insulinart ließen sich aus der Analyse nicht ableiten [101].

Langwirksame Insuline: In der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank wurde ein systematischer Review identifiziert, der Insulinanaloga (Insulin glargin oder Insulin detemir) mit NPH-Insulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verglich [102]. Begleitende antihyperglykämische Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Therapiegruppen gleich war. In 8 Studien mit einer Dauer zwischen 24 und 52 Wochen wurden insgesamt 2 293 Patient*innen untersucht (Insulin glargin 6 Studien, n = 1 715, Insulin detemir 2 Studien, n = 578). Keine der Studien war darauf ausgelegt, Langzeiteffekte der unterschiedlichen Therapieformen nachzuweisen. Bezüglich der Stoffwechselkontrolle wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien wurden in der Insulin glargin-Gruppe seltener berichtet als in der NPH-Gruppe (symptomatisch: Insulin glargin 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%), RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95), I² 44%, nächtliche Hypoglykämien: Insulin glargin 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%), RR 0,66 (95% KI 0,55; 0,80), I² 33%, jeweils 3 Studien, n = 1458). In den zwei betrachteten Studien waren Hypoglykämien allgemein und nächtliche Hypoglykämien unter Therapie mit Insulin detemir seltener als unter Therapie mit NPH-Insulin (Hypoglykämien allgemein: Insulin detemir 322/578 (55,7%), NPH 286/402 (71,1%) RR 0,82 (95% KI 0,74; 0,9), I² 0,0%; nächtliche Hypoglykämien: Insulin detemir 130/578 (22,5%), NPH 158/402 (39,30%), RR 0,63 (95% KI 0,52; 0,76), I² 0,0%, jeweils 2 Studien, n = 980). Schwere Hypoglykämien traten nicht signifikant häufiger auf. Die methodische Qualität der Studien wurde von den Review-Autoren als gering eingeschätzt. In vielen Studien wurde eine Nüchternplasmaglukose im normnahen Bereich bzw. Normbereich angestrebt.

Unterschiede der verschiedenen Insuline bestehen zum Beispiel in der Anflutung und Peakwirkung. Diese Unterschiede im Wirkprofil können in Abhängigkeit der individuellen Lebensgewohnheiten genutzt und als Vor- oder Nachteil gesehen werden. Dementsprechend empfiehlt die Leitliniengruppe neben dem Schema der Insulintherapie auch die Insulinart individuell der Lebenssituation anzupassen (Empfehlung 2-6).

Bewertung der langwirksamen Insuline durch die verschiedenen Fachgesellschaften/Organisationen: Die verschiedenen langwirksamen Insuline werden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe unterschiedlich bewertet. Die verschiedenen Positionen werden im Folgenden kurz dargestellt. Weitere Informationen sind in den jeweiligen Anwenderversionen der Fachgesellschaften zu finden.

DEGAM und AkdÄ sehen keinen Vorteil langwirksamer Analoginsuline gegenüber NPH-Insulin. Bezüglich des NPH-Insulins bestehen die meisten Erfahrungen, auch im Hinblick auf langfristige Folgen. Der Wirkverlauf entspricht bei Gabe zur Nacht am ehesten der physiologischen Insulinwirkung, so dass der flachere Wirkverlauf der Insulinanaloge nicht als Vorteil zu werten ist. DEGAM und AkdÄ weisen auf die strengen Zielwerte der meisten zugrundeliegenden Studien in dem oben genannten Cochrane-Review [102] hin und sehen die Daten nicht als Beleg für eine Überlegenheit von Insulin glargin und Insulin detemir in Bezug auf Hypoglykämien. Sie gehen davon aus, dass Gefahr von Hypoglykämien durch NPH aufgrund der strikten Zielwerte überschätzt wird. Es werden Anhaltspunkte aus einer kleinen deutschen Beobachtungsstudie genannt, dass die Therapie mit NPH weder mit nächtlichen Hypoglykämien noch mit Gewichtszunahme verbunden war [103].

DDG und DGIM präferieren langwirksame Analoginsuline gegenüber NPH. Als Vorteile werden die geringere Rate an nächtlichen Hypoglykämien, Hypoglykämien insgesamt, sowie das flache und stabile Wirkprofil gesehen. Die Einschätzung bezüglich der strengen Zielwerte als Limitation teilen DGIM und DDG nicht. Die Vorteile ermöglichen nach Einschätzung von DGIM und DDG eine flexible Wahl der Tageszeit zur Gabe. Durch die Notwendigkeit, NPH-Insulin vor der Gabe durch Schwenken zu mischen, sind Mischfehler möglich. Die variable Absorption führt darüber hinaus zu Wirkungsschwankungen von Tag zu Tag. DDG und DGIM weisen darauf hin, dass die in der strukturierten Recherche identifizierten und hier betrachteten Studien mehr als 10 Jahre alt sind und lediglich Insulin Glargin 100 und Insulin detemir mit NPH vergleichen. Neuere langwirksame Analoginsuline bzw. Formulierungen (Insulin degludec und Insulin glargin 300) werden in den neueren Studien nicht mehr gegen NPH Insulin getestet, sondern meist gegen Insulin glargin 100.

Weitere Informationen zu der jeweiligen Sichtweise der Fachgesellschaften werden in den entsprechenden Anwenderversionen zu finden sein.

2.6 Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min/1,73m²)

Bei Patient*innen mit einer eGFR < 30ml/min/1,73m² ist eine Therapie mit Metformin kontraindiziert [59]. In Abhängigkeit der metabolischen Situation ist bei dieser Patientengruppe initial häufig eine Insulintherapie indiziert. Dies kann auch nur vorübergehend sein. Es ist wichtig, regelmäßig zu prüfen, ob die Therapie an die Nierenfunktion angepasst ist.

Die Leitliniengruppe schlägt vor, Patient*innen mit höhergradiger Niereninsuffizienz, bei denen die individuellen Therapieziele nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapie nicht erreicht worden sind, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Fachinformation mit einem der folgenden Wirkstoffen zu behandeln (alphabetische Reihenfolge):

- DPP-4-Inhibitoren oder
- Glinide oder
- GLP-1-RA oder
- Insulin

Werden die individuellen Therapieziele nicht erreicht, schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin mit einem der oben genannten Wirkstoffe an (immer unter Berücksichtigung der Nierenfunktion). Die nächste Eskalationsstufe sieht eine Kombination von Basalinsulin mit kurzwirksamem Insulin vor.

Die Auswahl der Medikamente erfolgt im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, Kontextfaktoren, sowie Vor- und Nachteile der Wirkstoffe (siehe Tabelle 7). Bei Dialysepflichtigen Patienten kann eine Anpassung des Insulinschemas an die Behandlungstage mit und ohne Nierenersatztherapie erforderlich sein.

2.7 Spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel, Gewicht und Bluthochdruck

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-7 Menschen mit Typ-2-Diabetes soll unter anderem für folgende Parameter die Vereinbarung und Priorisierung individualisierter somatischer Therapieziele bzw. Therapiestrategien angeboten werden: • Glukosestoffwechsel • Lipidstatus • Körpergewicht • Blutdruck	

Evidenzgrundlage und Versorgungsproblem:

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens und entspricht guter klinischer Praxis. Sie orientiert sich zudem an der vorherigen NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2]. Ethische Grundlagen, die diese Empfehlungen stützen, sind auch im Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben. Empfehlungen zur Vereinbarung individueller Therapieziele und deren regelmäßigen Evaluation und Dokumentation (siehe Empfehlung 1-1 bis 1-3) sind ebenfalls dort zu finden. Im Gegensatz zu den Therapiezielen, die in Empfehlung 1-1 angesprochen werden und deren Beeinflussung die Patient*innen in ihrem Alltag bemerken, sind an dieser Stelle somatische, messbare Parameter zur Therapiekontrolle gemeint. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass somatische Therapieziele und Therapiestrategien nicht immer unter Berücksichtigung der individuellen Faktoren und Voraussetzungen vereinbart werden.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen:

Die in der Empfehlung 2-7 genannten somatischen Parameter beeinflussen den Verlauf der Diabetes-Erkrankung und dienen der Therapiesteuerung. In welchem Maß sich einzelne Parameter auf Langzeitendpunkte und Beschwerden auswirken, ist nicht immer genau bekannt und unter anderem abhängig von den individuellen Kontextfaktoren.

Da die Erreichung der vereinbarten Zielwerte durch nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen den Alltag von Menschen mit Diabetes beeinflusst, ist es wichtig, eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen und die Zielwerte zu priorisieren. Ob beispielsweise der Einfluss der Gewichtsreduktion auf die individuellen Langzeitziele so groß ist, dass er den individuell empfundenen Verlust an Lebensqualität rechtfertigt, muss in jedem Einzelfall geprüft werden. Ein Ziel gemeinsam zu vereinbaren und zu kennen, trägt darüber hinaus zur Adhärenz bei und ist auch unter dem Aspekt der Selbstbestimmung und Autonomie unabdingbar.

Tabelle 13: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes

Indikator	Individualisierung der Therapieziele
HbA1c	individualisiertes Therapieziel für HbA1c unter Berücksichtigung beeinflussender Faktoren (siehe Empfehlung 2-8 und Abbildung 8)
Lipide	gemäß der individuellen Zielvereinbarung und dem Grad des kardiovaskulären und renalen Risikos, siehe auch NVL KHK [104]
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	siehe Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie (wird aktuell erstellt)
Blutdruck	gemäß der individuellen Zielvereinbarung [105]

2.8 HbA1c-Zielkorridor

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-8 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c vereinbart werden. Dabei sollen die Aspekte gemäß Abbildung 8 berücksichtigt werden.	↑↑

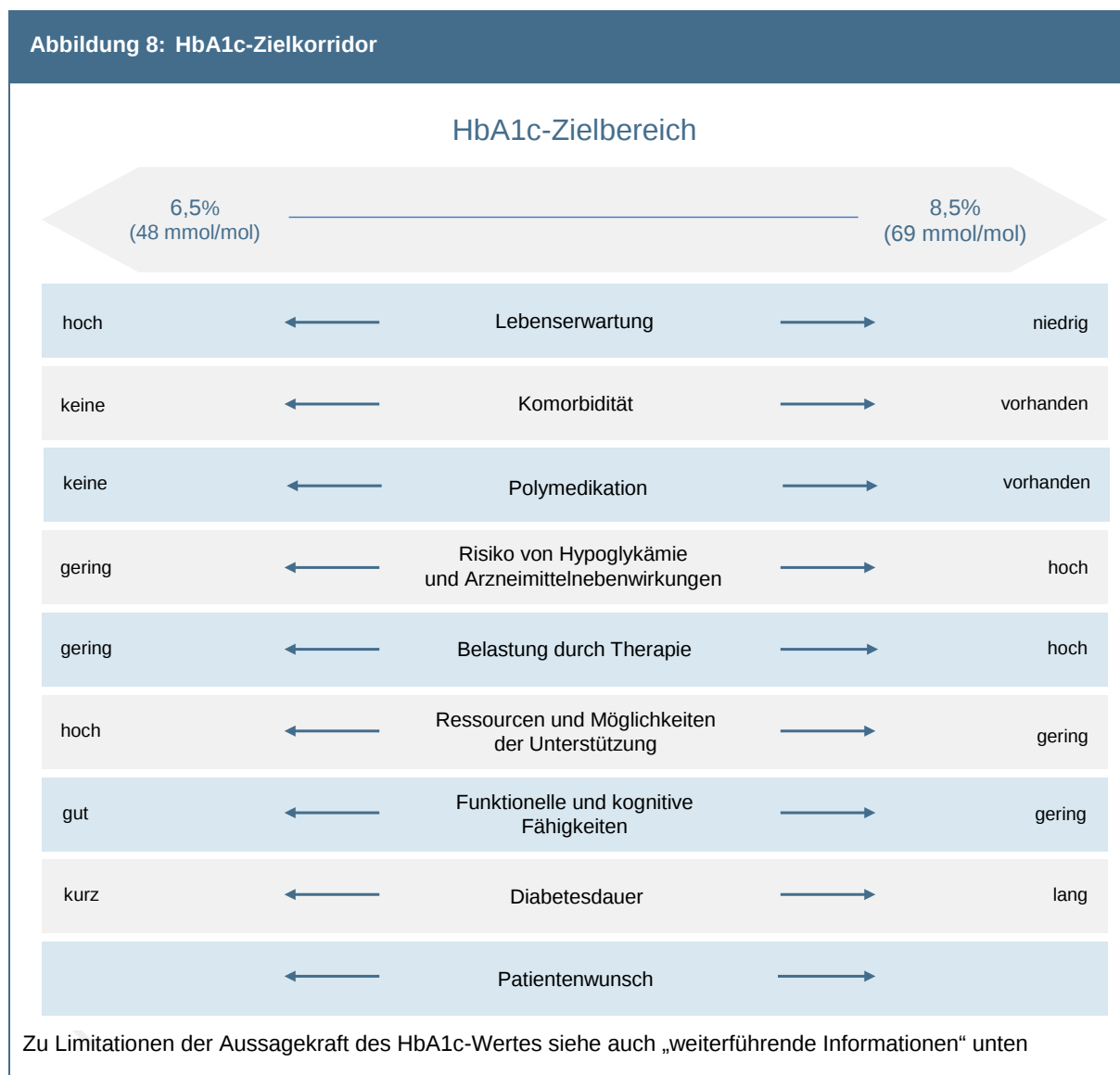


Abbildung 8 zum HbA1c-Zielbereich bezieht sich nicht auf Patient*innen mit einer schweren Stoffwechseldekompensation.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem:

Die Empfehlung ist ein Expertenkonsens auf Basis eines Rapid Reports des IQWiG [106] zum Nutzen von Maßnahmen zu einer normnahen Blutglukoseeinstellung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu einer weniger strikten Blutglukosesenkung. Das in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2] bereits konsentierende Kapitel zum Thema „Limitationen des HbA1c“ wurde bei den Überlegungen mit beachtet.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen:

Zusammenfassend lassen sich aus den analysierten Studien des Rapid Report keine klaren Grenzwerte ableiten. Es ergeben sich Hinweise, dass eine „normnahe“ Blutzuckereinstellung (in den Studien zu Studienende erreicht: zwischen 6,4 und 7,2%) im Vergleich zu einer weniger strengen Einstellung (in den Studien zu Studienende jeweils erreicht: zwischen 7,0 und 9,4%) nur geringe Vorteile bezüglich einer möglicherweise etwas reduzierten Rate an nicht-tödlichen Herzinfarkten hat (HR bzw. RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,94), 5 Studien, $I^2 = 0\%$), bei gleichzeitig aber deutlich erhöhter Rate an Hypoglykämien sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das Ergebnis in Bezug auf nicht-tödliche Herzinfarkt erscheint insgesamt unsicher, da der signifikante Vorteil zu 34% auf Ergebnissen der ACCORD-Studie basiert. Das Verzerrungspotential in dieser Studie wurde endpunktspezifisch als hoch eingestuft. Aufgrund signifikant erhöhter Gesamtmortalität war die Studie vorzeitig abgebrochen worden. In der Sensitivitätsanalyse ohne die ACCORD-Studie war der Effekt nicht signifikant. Hinsichtlich schwerer Hypoglykämien zeigten sich gleichgerichtete Ergebnisse. Aufgrund von Heterogenitäten wurde auf eine Metaanalyse verzichtet. Bei anderen Endpunkten (Gesamtmortalität, tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Minor- oder Majoramputationen oder Erblindung) findet der Rapid Report keinen Unterschied.

Folgende klinische Überlegungen relativieren diese Ergebnisse:

- Heute stehen – anders als in den Studien, die zur Zielwertfindung herangezogen werden – Medikamente zur Verfügung, die ein geringeres Risiko für Hypoglykämien haben, daher kann sich das im IQWiG-Report berichtete Verhältnis heute möglicherweise anders darstellen. Zu dieser Vermutung gibt es allerdings keine Daten.
- Der HbA1c-Wert hat u.a. sowohl im Alter als auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eine begrenzte Aussagekraft (siehe weiterführende Informationen). Die Limitationen sind zu berücksichtigen.

Welcher Zielwert angestrebt wird, hängt unter anderem ab vom Alter und körperlichem Zustand, Begleiterkrankungen, Diabetesdauer, Therapieadhärenz und Therapiestufe bzw. notwendiger Eskalation (wie viele Medikamente müssen eingesetzt werden, um einen Zielwert zu erreichen?) sowie dem Risiko unerwünschter Wirkungen. Daher spricht sich die Leitliniengruppe grundsätzlich für eine Individualisierung der HbA1c-Zielwerte aus, welche die in der Abbildung 8 genannten Faktoren in Form einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung berücksichtigt. Diese bilden gemäß der klinischen Erfahrung die Aspekte ab, die entweder die Wahrscheinlichkeit beeinflussen, von einer prognostisch orientierten Therapie zu profitieren beziehungsweise, sie stellen Barrieren bei der Umsetzung einer Therapiestrategie dar.

Unterstützung für das Patient*innengespräch:

Das Patientenblatt „Wie soll der Blutzucker eingestellt sein?“ erläutert in allgemeinverständlicher Sprache die leitenden Kriterien bei der gemeinsamen Festlegung des individuellen HbA1c-Ziels (siehe auch Anhang 3 Patientenblätter).

Weiterführende Informationen:

Der HbA1c-Wert hat unter anderem sowohl im Alter als auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eine begrenzte Aussagekraft. Er kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, die dann zu „falsch“ hohen Werten (z. B. Eisenmangel-, Infekt- oder Tumoranämie, Z. n. Organtransplantation, Splenektomie und aplastische Anämie, terminale Niereninsuffizienz, Hämoglobinopathien (HbH, HbF etc.), und verschiedene Pharmaka) oder falsch „niedrigen“ Werten (höherer Erythrozyten-Turnover, Leistungssport, große Höhen, Folsäuremangel zum Beispiel im Rahmen einer Schwangerschaft, hämolytische Anämie, Blutverlust, nach Bluttransfusionen) führen [2]. Die Limitationen der Aussagekraft des HbA1c-Wertes in diesen Situationen ist bei der Bewertung zu berücksichtigen (siehe auch noch zu erstellendes Kapitel Diagnostik).

Hinweise zur Abbildung des HbA1c-Korridors:

Die gewählte Reihenfolge der beeinflussenden Faktoren stellt keine Priorisierung dar und die Erfüllung eines einzelnen Kriteriums in die eine oder andere Richtung ist keine Vorgabe zur Wahl eines niedrigeren oder höheren Therapieziels. Beispielsweise führen geringe funktionelle und kognitive Fähigkeiten nicht automatisch zu der Wahl eines höheren HbA1c-Zielbereichs, wenn Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung gegeben sind.

Auswertungen im deutschen Diabetes-Survey legen nahe, dass sich die Übersterblichkeit von Menschen mit Typ-2-Diabetes mit zunehmendem Alter der Normalbevölkerung annähert [39]. Der Nutzen, der im hohen Alter von der Therapie zu erwarten ist, nimmt damit ab.

Der Korridor soll den Behandelnden und Patient*innen als Orientierung für die individuelle Einschätzung dienen, welcher HbA1c-Wert auf Basis der vorliegenden persönlichen Situation angemessen erscheint. Im Verlauf der Behandlung ist eine wiederholte Prüfung und Evaluation der Therapiestrategie wie der Behandlungsziele wichtig, da diese sich durch die Änderung der individuellen Situation verschieben können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [14]	11
Tabelle 2:	Ziel-Kategorien und Beispiele aus Sicht des Menschen mit Typ-2-Diabetes (modifiziert nach [28])	14
Tabelle 3:	Risikokommunikation (modifiziert nach: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin: Gute Praxis Gesundheitsinformation. 2015).....	17
Tabelle 4:	Kontextfaktoren	21
Tabelle 5:	Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Patientenseite	25
Tabelle 6:	Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite der Behandelnden.....	27
Tabelle 7:	Integrierende Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus).....	34
Tabelle 8:	Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus).....	35
Tabelle 9:	Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren	43
Tabelle 10:	Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu GLP-1-Rezeptoragonisten	48
Tabelle 11:	Formen der Insulintherapie	57
Tabelle 12:	Insuline	58
Tabelle 13:	Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes.....	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung individueller Patientenziele anhand eines realen Fallbeispiels, modifiziert nach Elwyn et al. [28]	15
Abbildung 2:	Prozessschritte zur Umsetzung von PEF (modifiziert nach [32,33]	19
Abbildung 3:	Biopsychosoziales Krankheitsmodell (Wechselwirkungen zwischen Gesundheitsproblem und Kontextfaktoren) (modifiziert nach [23])	21
Abbildung 4:	Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Patient*innen, modifiziert nach Petrak et al. 2019 [24]	24
Abbildung 5:	Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Behandelnden	26
Abbildung 6:	Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes	32
Abbildung 7:	Algorithmus Insulintherapie	54
Abbildung 8:	HbA1c-Zielkorridor.....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
ADA	American Diabetes Association
AHRQ	U.S. Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
CANVAS Program	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program
CKD	Chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
CV-Tod	kardiovaskulärer Tod
DAPA-HF	The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE–TIMI 58) trial
DEGS1	Erste Erhebungswelle der „Studie zur Gesundheit Erwachsener“ (DEGS)
DELBI	Deutschen Leitlinienbewertungsinstrument
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNEbM	Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DPP-4-Inhibitoren	Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren
EbM	Evidenzbasierte Medizin
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
ELIXA	Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) trial
EMA	European Medicines Agency
EMPA-REG OUTCOME	(Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EPA	Europäisches Praxisassessment
FDA	Food and Drug Agency
G-I-N	Guidelines International Network
GLP-1-RA	GLP-1-Rezeptoragonisten
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HbA1c	Glykohämoglobin, prozentualer Anteil des Glykohämoglobins am Gesamthämoglobin
HHI	Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
HR	Hazard Ratio
I ²	Heterogenitätsmaß
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit
IK	Interessenkonflikt
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
95% KI	95% Konfidenzintervall

Abkürzung	Ausschrift
MACE	major adverse cardiovascular events
n	Anzahl
NAKO	Gesundheitsstudie National Kohorte
PEF	Partizipative Entscheidungsfindung
QM	Qualitätsmanagement
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
REWIND	Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) trial
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko, Risk Ratio
SDM	Shared decision making
SGLT2-Inhibitoren	Inhibitoren des Natrium-Glukose-Co-Transporter-2
SMART	Akronym für Specific Measurable Achievable Reasonable Time Bound
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VERTIS CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

Anhang

Anhang 1 Vorbereitung Arztgespräch

Reden Sie mit uns ...

Nehmen Sie sich bitte einen Moment Zeit und versuchen, die folgenden vier Fragen zu beantworten, bevor Sie mit dem Arzt sprechen. Vielleicht hilft es Ihnen, dabei an ihre Familie und Freunde, Ihre Partnerschaft, Ihre Arbeit, Ihre Nachbarschaft, Ihre Finanzen, Ihr Schicksal, Ihre Gefühle, Ihre Schlaf- und Essgewohnheiten, oder Ihre Hobbys zu denken.

Was sollte Ihr Arzt unbedingt über Sie wissen, auch wenn es nicht unmittelbar Ihre Gesundheit betrifft?

Welche Empfehlung Ihres Arztes hat Ihnen am meisten geholfen?

Welche Empfehlung Ihres Arztes bezüglich Ihrer Gesundheit empfinden Sie als besondere Belastung?

Wobei brauchen Sie mehr Unterstützung oder Information, was Ihr Leben mit der Erkrankung betrifft?

(modifiziert nach „Tell us about your Life“, https://patientrevolution.org/s/Reflection_Doc_8_F_2016.pdf)

Anhang 2 Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite des Behandelnden

Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite des Behandelnden

Kommunikationsgestaltung

- Arzt-Patientenkommunikation?
- Besteht eine vertrauensvolle Beziehung zu dem Patienten?
- Ausreichende Einbeziehung des Patienten in Therapieentscheidungen?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Habe ich im Gespräch mit dem Patienten eine akzeptierende, wertschätzende und empathische Haltung eingenommen?
- Habe ich dem Patienten nach seinem Anliegen gefragt und was er in diesem Gespräch von mir erwartet?
- Habe ich das Anliegen des Patienten wahrgenommen und den Inhalt des Gespräches auch darauf abgestimmt?
- Habe ich im Gespräch die Wünsche und Erwartungen des Patienten aufgegriffen?
- Habe ich im Gespräch den Patienten ermuntert, selbst Fragen zu stellen oder nachzufragen?
- Habe ich im Gespräch die Eigeninitiative des Patienten aktiv gefördert?
- Habe ich die konkreten Therapieziele – vor allem auch Etappenziele – mit dem Patienten besprochen und mit dem Patienten eine Vereinbarung getroffen?
- Habe ich den Patienten gegebenenfalls danach gefragt, was ihn an der Erfüllung der Therapieziele hindert und ob bzw. wie ich ihm seiner Meinung nach helfen kann?
- Habe ich zum Abschluss des Gespräches eine konkrete Vereinbarung mit dem Patienten getroffen oder mit ihm ein bestimmtes Thema für den nächsten Termin vereinbart?
- Hatte ich für das Gesprächsthema genügend Zeit oder sollte ich das Thema das nächste Mal noch einmal aufgreifen?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Reflektion der eigenen Kommunikationsgestaltung (z.B. Zeitplanung? passende Gesprächssituation?)
- Nachfragen beim Patienten, wie er das Gespräch empfunden hat
- Fragebögen zur Patientenzufriedenheit einsetzen und auswerten
- Fortbildung für kommunikative Kompetenzen
- Nutzung von Unterstützungsangeboten (z. B. Dolmetscher)

Therapieplanung

- Zeitgerechte Initiierung oder Anpassung der Therapie („clinical inertia“)?
- Ausreichende Berücksichtigung personen- und umweltbezogener Kontextfaktoren?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Sollte bei dem Patienten die Therapie initiiert oder angepasst werden?
- Habe ich den Behandlungsverlauf des Patienten mit allen wichtigen Informationen im Blick?
- Habe ich bei der Therapieplanung relevante personen- und umweltbezogener Kontextfaktoren mit einbezogen?
- Habe ich mit dem Patienten über mögliche Barrieren der Umsetzung im Vorfeld gesprochen und ggf. mit ihm gemeinsam vorausschauend nach alternativen Lösungen gesucht?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Erarbeitung und Anwendung von Behandlungsroutinen (SOPs = Standard Operation Procedure)
- Gezielte Planung der Konsultationen
- Digitale Unterstützung zum Erkennen des richtigen Zeitpunkts zur Initiierung oder Anpassung der Therapie
- Monitoring von Behandlungserfolgen
- Systematische Überprüfung der Therapien
- Qualitätsmanagement (Überprüfung der Prozess- und Ergebnisqualität)

Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite des Behandelnden

Leitliniengerechtes Vorgehen

- Kenntnisse aktueller leitliniengerechter Therapieempfehlungen?
- Umsetzung der evidenzbasierten Leitlinien?
- Ist die Anwendbarkeit evidenzbasierter Therapieempfehlungen für den individuellen Patienten unklar?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Kenne ich die aktuellen leitliniengerechten Therapieempfehlungen?
- Habe ich bei der Therapieplanung die Empfehlungen der wissenschaftlichen Leitlinien berücksichtigt?
- Habe ich bei dem Patienten die Übertragbarkeit von Leitlinienempfehlungen in verschiedenen klinischen Situationen entsprechend der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin überprüft?
 1. Orientierung an bester wiss. Evidenz (Leitlinien)
 2. klinische Expertise
 3. Patientenwerte und -ziele überprüft?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Fortbildungen, Fachzeitschriften, wissenschaftliche Veranstaltungen, kollegialer Austausch
- Leitlinienportal www.awmf.org

Praxisorganisation und interprofessionelle Kooperation

- Zeitmanagement und andere organisatorische Barrieren?
- Gute Kommunikation im Team und mit anderen an der Behandlung Beteiligten?
- Möglichkeiten interprofessioneller Kooperationen ausgeschöpft?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Gibt es klare und transparente Praxis-/Einrichtungsstrukturen, in der jedes Teammitglied klare Aufgaben hat?
- Gibt es Schwachstellen bei der Organisation der Praxis/Einrichtung, die verbessert werden können?
- Werden die Patientenorganisation, Therapieplanungen und -entscheidungen, Dokumentation digital unterstützt um rasch einen Überblick über relevante Parameter zu haben?
- Gibt es eine gute Kommunikation im Team, ein positives Teamklima?
- Wird die Qualität regelmäßig überprüft (Qualitätsmanagement)?
- Werden externe Hilfen zur Weiterentwicklung der Praxis in Anspruch genommen?
- Werden die Möglichkeiten der interprofessionellen Kooperation ausreichend ausgeschöpft?
- Kann die Qualität und Tragfähigkeit der Kommunikation mit den Kooperationspartnern verbessert werden (inhaltlich, organisatorisch, menschlich)?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Überprüfung der Praxisstrukturen, Einbezug digitaler Routinen
- Digitale Unterstützung bei der Praxisorganisation und therapeutischen Entscheidungen
- Teambesprechungen, -fortbildungen, regelmäßiger Austausch, Aufgabenklärung, gemeinsame interprofessionelle Leitlinien, strukturierte und transparente interprofessionelle Kommunikation (z. B. formale Mitteilungsbögen, Nutzung der EPA)
- Qualitätsmanagement, interprofessionelle QM-Zirkel
- Personalfortbildung, individuelle und Team-Supervision

Anhang 3 Patientenblätter

Die NVL Typ-2-Diabetes stellt für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen evidenzbasierte Materialien in allgemeinverständlicher Sprache bereit. Diese auf den Empfehlungen der NVL beruhenden Patientenblätter sollen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte in der Beratung der Patient*innen unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen:

- Welche Medikamente gibt es?
- Medikamente: Wann hilft eine Kombinationsbehandlung?"
- Wie soll der Blutzucker eingestellt sein?"

Downloads verfügbar unter www.diabetes.versorgungsleitlinien.de.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. Langfassung, Version 1; 2004.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2012 [cited: 2016-07-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000295. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000295>.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage, Version 6. 2010 [cited: 2016-07-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000248. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000248>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000318. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000318>.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011 [cited: 2016-06-30]. DOI: 10.6101/AZQ/000302. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000302>.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen - Langfassung, 1. Auflage. Version 2.8. 2006 [cited: 2015-06-22]. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-fusskomplikationen-vers2.8-lang.pdf>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
9. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156(7):525–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437>.
10. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* 2002; 96(Suppl III):3–60.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(33):A-2154-5.
12. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2005; 99(8):468–519.
13. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2019-09-05]. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
16. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 1 [in Erstellung]. 2020 [cited: 2020-06-04].
17. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Griesler J. Auswertungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2(Präsentation); 2019.
18. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650):924–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
20. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
21. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Nature* 1998; 2(3):i-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
22. Kopp IB, Selbmann HK, Koller M. Konsensfindung in evidenzbasierten Leitlinien - vom Mythos zur rationalen Strategie. *Z Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* 2007; 101(2):89–95. DOI: 10.1016/j.zgesun.2007.01.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17458353>.

23. World Health Organization (WHO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI WHO-Kooperationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Geneva: WHO; 2005.
24. Petrak F, Meier JJ, Albus C, et al. Motivation und Diabetes – Zeit für einen Paradigmenwechsel?: – Ein Positionspapier –. Diabetologie und Stoffwechsel 2019; 14(03):193–203. DOI: 10.1055/a-0868-7758.
25. 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(12):2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30291106>.
26. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4(4):CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402085>.
27. Dobler CC, Sanchez M, Gionfriddo MR, et al. Impact of decision aids used during clinical encounters on clinician outcomes and consultation length: A systematic review. BMJ quality & safety 2019; 28(6):499–510. DOI: 10.1136/bmjqs-2018-008022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30301874>.
28. Elwyn G, Vermunt NP. Goal-Based Shared Decision-Making: Developing an Integrated Model. Journal of Patient Experience 2019; 4:[epub ahead of print]. DOI: 10.1177/2374373519878604.
29. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEBM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2015 [cited: 2017-10-17]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.
30. Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. Shared decision-making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns 2017; 100(12):2159–71. DOI: 10.1016/j.pec.2017.06.030. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28693922>.
31. Härter M. Partizipative Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) - ein von Patienten, Ärzten und der Gesundheitspolitik geforderter Ansatz setzt sich durch. Z Arztl. Fortbild. Qualitatssich. 2004; 98(2):89–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106486>.
32. Elwyn G, Durand MA, Song J, et al. A three-talk model for shared decision making: Multistage consultation process. BMJ (Clinical research ed.) 2017; 359:j4891. DOI: 10.1136/bmj.j4891. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29109079>.
33. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, et al. Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) - Patient und Arzt als Team. Psychother Psychosom Med Psychol 2016; 66(5):195–207. DOI: 10.1055/s-0042-105277. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119359>.
34. Heidemann C, Du Y, Schubert I, et al. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):668–77. DOI: 10.1007/s00103-012-1662-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703485>.
35. Paprott R, Mensink GB, Schulze MB, et al. Temporal changes in predicted risk of type 2 diabetes in Germany: Findings from the German Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011. BMJ open 2017; 7(7):e013058. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013058. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694339>.
36. Robert Koch-Institut. Soziale Ungleichheit und Diabetes mellitus – Zeitliche Entwicklung bei Erwachsenen in Deutschland. J Health Monit 2019; 4(2):12–30. DOI: 10.25646/5980.
37. Du Y, Heidemann C, Schaffrath Rosario A, et al. Changes in diabetes care indicators: Findings from German National Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011. BMJ open diabetes research & care 2015; 3(1):e000135. DOI: 10.1136/bmjdr-2015-000135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629347>.
38. Du Y, Baumert J, Paprott R, et al. Gender differences in cardiovascular risk profiles and diabetes care among adults with type 2 diabetes in Germany. Diabetes Metab 2019; 45(2):204–6. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.05.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29954666>.
39. Robert Koch-Institut (RKI). Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. 2019 [cited: 2020-01-23]. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/Diabetesbericht.pdf;jsessionid=15F4815C30234AC863009A5587FF63B5.2_cid390?__blob=publicationFile.
40. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):786–94. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703499>.
41. Dragano N, Reuter M, Greiser KH, et al. Soziodemografische und erwerbsbezogene Merkmale in der NAKO Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2020; 63(3):267–78. DOI: 10.1007/s00103-020-03098-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32034444>.
42. Robert Koch-Institut (RKI). Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of health monitoring 2017; 2(3):81–8. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-058.
43. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. Diabetes Care 2004; 27(5):1218–24. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111553>.
44. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. 2016 (Comparative Effectiveness Reviews; 173) [cited: 2019-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>.
45. 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(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30424892>.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>.

47. 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(10193):121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511>.
48. 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(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630143>.
49. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31535829>.
50. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019 [cited: 2020-06-09]. DOI: 10.6101/AZQ/000467. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000467>.
51. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5):361–9. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503172>.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). 2019 [cited: 2020-06-03]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5544/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2_TrG.pdf.
53. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299675>.
54. Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6:CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32501595>.
55. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(4):CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393934>.
56. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>.
57. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002966. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034881>.
58. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1):88–136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>.
59. European Medicines Agency (EMA). Anwendung von Metformin zur Behandlung von Diabetes nun auf Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ausgeweitet. Empfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung in den Produktinformationen aktualisiert. EMA/868987/2016. 2016 [cited: 2020-06-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced_de.pdf.
60. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608>.
61. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602>.
62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24):2295–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990260>.
63. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, 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):1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2020.1906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219386>.
64. European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. product information. 22/04/2020 Jardiance - EMEA/H/C/002677 - IB/0050/G. 2020 [cited: 2020-06-03]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf.
65. European Medicines Agency (EMA). Invokana. canagliflozin. product information. 13/01/2020 Invokana - EMEA/H/C/002649 - PSUSA/00010077/201903. 2020 [cited: 2020-06-03]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf.
66. European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. product information. 11/12/2019 Forxiga - EMEA/H/C/002322 - IG/1171. 2019 [cited: 2020-04-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf.
67. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine). *Dtsch Arztebl* 2018; 115(38):A-1671–2.
68. European Medicines Agency (EMA). SGLT 2 inhibitors. assessment report. EMA/PRAC/50218/2016. 2016 [cited: 2019-06-19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglit2-inhibitors-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf.
69. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren ("Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors") Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2019. 2019 [cited: 2019-02-15]. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190122.pdf>.
70. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information des BfArM zu SGLT-2-Inhibitoren: möglicherweise erhöhtes Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten. 2017 (Drug Safety Mail; 2017-07) [cited: 2019-05-29].

71. European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information: Diabetes patients reminded of importance of preventative foot care. 2017 (EMA/118223/2017) [cited: 2019-07-02]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin>.
72. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, et al. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUT-COME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(1):e4-e5. DOI: 10.2337/dc17-1551. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29133344>.
73. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug approval package. FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. 2015 [cited: 2020-06-25]. <https://www.fda.gov/media/93815/download>.
74. European Medicines Agency (EMA). Summary of Risk Management Plan for INVOKANA (Canagliflozin) 03/10/2018. 2013 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/invokana-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
75. European Medicines Agency (EMA). Summary of the risk management plan for Jardiance (empagliflozin). 27/02/2019. EMA/188850/2014. 2019 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jardiance-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
76. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633186>.
77. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>.
78. 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(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910237>.
79. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2018; 392(10157):1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30291013>.
80. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9):841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185157>.
81. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Weltweite Marktrücknahme von EPERZAN (Albiglutid). 2017 [cited: 2020-06-04]. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2017/20170726.pdf>.
82. European Medicines Agency (EMA). Eperzan. albiglutid. product information. 14/09/2017 Eperzan - EMEA/H/C/002735 - II/0031 (Arzneimittel nicht länger zugelassen). 2017 [cited: 2020-06-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information_de.pdf.
83. European Medicines Agency (EMA). Trulicity. dulaglutid. product information. 21/10/2019 Trulicity - EMEA/H/C/002825 - II/0040. 2019 [cited: 2020-06-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf.
84. European Medicines Agency (EMA). Lyxumia. lixisenatide. product information. 07/02/2020 Lyxumia - EMEA/H/C/002445 - N/0026. 2020 [cited: 2020-06-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_en.pdf.
85. European Medicines Agency (EMA). Bydureon. exenatid. product information. 30/01/2020 Bydureon - EMEA/H/C/002020 - II/0066. 2020 [cited: 2020-06-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_de.pdf.
86. European Medicines Agency (EMA). Saxenda. liraglutid. product information. 09/12/2019 Saxenda - EMEA/H/C/003780 - R/0024. 2019 [cited: 2020-06-03]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_de.pdf.
87. European Medicines Agency (EMA). Ozempic. semaglutide. product information. 27/03/2020 Ozempic - EMEA/H/C/004174 - PSUSA/00010671/201905. 2020 [cited: 2020-06-03]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf.
88. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for GLP-1 based therapies. EMA/474117/2013. 2013 [cited: 2020-06-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-glp-1-based-therapies_en.pdf.
89. Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: Population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2018; 363:k4880. DOI: 10.1136/bmj.k4880. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30518618>.
90. Gundert-Remy U. Vorläufige Bewertung der epidemiologischen Befunde bei inkretinbasierten Arzneimitteln (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2019; 46(3-4):126.
91. Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30998259>.
92. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, 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):1155–66. DOI: 10.1001/jama.2019.13772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536101>.
93. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>.

94. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J Med* 2008; 358(24):2560–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539916>.
95. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425967>.
96. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug approval package. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2018 [cited: 2020-06-12]. <https://www.fda.gov/media/96895/download>.
97. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(2):284–6. DOI: 10.2337/dc15-1707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27659407>.
98. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD003418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495054>.
99. Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9(9):CD006992. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640062>.
100. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 057-013. 2018 [cited: 2020-06-12]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf.
101. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30556900>.
102. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443605>.
103. Mertes B, Gödde S, Piorkowski M, et al. Successful Treatment with Bedtime Basal Insulin Added to Metformin without Weight Gain or Hypoglycaemia over Three Years. *Journal of clinical medicine* 2020; 9(4). DOI: 10.3390/jcm9041153. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316649>.
104. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019 [cited: 2019-04-11]. DOI: 10.6101/AZQ/000419. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000419>.
105. Williams B, Mancía G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165516>.
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report. Auftrag A05-07. Version 1.0. 2011 [cited: 2020-07-06]. http://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.