

2 Supplemental Material

2.1 Anhang

2.1.1 Anamnese und klinische Untersuchungen

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

Anamnese/Untersuchung	
Anamnese: Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.	<ul style="list-style-type: none">● Übergewicht/Adipositas● hoher Blutdruck● Fettstoffwechselstörungen● Fettleber● Durst● häufiges Wasserlassen● ungewollte Gewichtsabnahme● Infektionsneigung – insbesondere Entzündungen der Haut oder Schleimhäute● Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche● körperliche Inaktivität● Medikamenteneinnahme (z. B. Glukokortikoide, Psychopharmaka)● Übermäßiger Alkoholkonsum● Rauchen● depressive Verstimmung● Belastungsdyspnoe● NYHA-Klasse?● Angina-Symptomatik● Claudicatio intermittens (Gehstrecke)● Kognitive Einschränkungen (u. a. Störungen der Merk- und Konzentrationsfähigkeit)● Sehstörungen, Retinopathie● Parodontose/Parodontitis● erektile Dysfunktion● Geburt von Kindern > 4000 g
Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none">● Diabetes● Übergewicht● Bluthochdruck● Fettstoffwechselstörungen● Retinopathie● Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz)● Schlaganfall● Nierenerkrankung● Amputation
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none">● Größe

Laborwerte fakultativ GAD-Antikörper bei schwieriger Abgrenzung zum Typ-1-Diabetes bzw. LADA sowie Insulin oder besser C-Peptid (mit HOMA2-B und HOMA2-IR) bei unklarer Differenzialdiagnose bzw. zur näheren Subtypisierung, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt (siehe auch die Praxisempfehlung "Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus" in diesem Supplement)

technische Untersuchungen

- Gewicht (BMI)
- Taillenumfang (in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und oberem Beckenkamm bei mittlerer Atemlage)
- kardiovaskuläres System
- Abdominalorgane
- Urogenitalsystem
- Hypertonie
- Ödeme (z. B. Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung)
- periphere Arterien, Pulsstatus [1]
- peripheres Nervensystem [2]
- Haut
- Mundgesundheit (Parodontose, Parodontitis)
- Augenuntersuchungen [3]
- Fußuntersuchungen [4]
- Plasmaglukose
- Blutbild
- HbA_{1c}
- Kreatinin/eGFR
- Kalium
- Lipidprofil (Gesamt-, HDL, non-HDL-Cholesterin, Triglyceride)
- Gamma-GT
- AST
- ALT [5]
- Bestimmung des (FIB-4 Index) [5]
- Harnsäure [6]
- Urinanalysen inkl. Albuminurie (UACR: Albumin im Urin mg/g Kreatinin), Ketonkörper im Urin oder Blut (nur bei hohen Glukosewerten; bei SGLT2-Inhibitor-Therapie auch bei Plasmaglukosewerten < 250 mg/dl [13,9 mmol/l])
- Ruhe- und Belastungs-EKG [7,8]
- Echokardiografie mit oder ohne pharmakologische Belastung als Alternative zum Belastungs-EKG; Frage nach Herzinsuffizienz (HFpEF/HFrEF)
- Abdomen-Sonografie (Fettleber u. a.)
- augenärztliche Untersuchung
- Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)

NYHA: New York Heart Association; BMI: Body-Mass-Index; GAD: Glutamatdecarboxylase; LADA: Late onset autoimmune diabetes in the adult; HOMA2-B: homeostatic model assessment 2-beta-cell function; HOMA2-IR: homeostatic model assessment 2 insulin resistance; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL: High-Density-Lipoprotein; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; FIB-4: Fibrosis-4; SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2; EKG: Elektrokardiogramm; HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction.

2.1.2 Monitoring von Menschen mit Typ-2-Diabetes

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

Anamnese/Untersuchung/Screening	
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> ● Diabetesdauer ● Gewicht/BMI, ggf. Taillen-Größen-Relation (Gewichtsverlauf, Übergewicht) ● Blutdruck ● Fußstatus ● bisherige Therapie (möglichst vollständiger Medikationsplan) ● körperliche Aktivität ● Ernährungsgewohnheiten ● Rauchen ● durchgeführte Diabetesschulung, Selbstkontrolle der Blutglukose ● Hypoglykämien (Frequenz und Schwere) ● Angstzustände ● Depression ● erektile Dysfunktion
körperliche Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> ● Gewicht ● Blutdruck ● kardiovaskuläres System ● Lungen ● Mundgesundheit (Parodontose/Parodontitis) ● Untersuchung der Injektionsstellen ● Untersuchung der FGM-/CGM-Einstich- oder Implantationsstellen
Laborwerte	<ul style="list-style-type: none"> ● HbA_{1c} ● Kreatinin-Clearance (eGFR) ● Lipidprofil einschließlich LDL-, HDL-Cholesterin ● Harnsäure ● BNP bzw. NT-proBNP ● Bestimmung des FIB-4 Index (Fettleber?) ● Urinanalysen inkl. Albuminurie (UACR: Albumin im Urin mg/g Kreatinin), Ketonkörper im Urin oder Blut (nur bei hohen Blutglukosewerten; evtl. bei SGLT2-Inhibitor-Therapie)
Screening auf diabetische Neuropathie [2,10]	Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung 1 × jährlich auf eine sensomotorische und autonome Neuropathie untersucht werden
Screening auf Fußläsionen [4,10]	Menschen mit Typ-2-Diabetes und keinen klinischen Befunden einer sensomotorischen Neuropathie sollen mindestens 1 × jährlich auf Fußläsionen untersucht werden. Liegen bereits klinische Befunde einer sensomotorischen Neuropathie vor, sollen regelmäßige Untersuchungen auf Fußläsionen alle 3-6 Monate erfolgen.
Screening auf eine Nephropathie [9,10]	Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll mindestens 1 × jährlich auf eine Albuminurie untersucht werden, da dies eine wesentliche zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt. Zusätzlich soll die eGFR bestimmt werden, wobei sich die Frequenz der Messung nach dem Stadium der

Screening auf Netzhautkomplikationen [3,10]	<p>Nierenerkrankung und möglichen renalen Komplikationen (renal toxische Substanzen, Kontrastmittel, Hypovolämie) richtet.</p> <p>Ein augenärztliches Screening soll durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung (Erstuntersuchung) <p>Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) 2 Jahre, • für alle anderen Risikokonstellationen 1 Jahr betragen. <p>Sind der Augenärztin/dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, soll der Patient von ihr/ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorläge. Patienten mit diabetischen Netzhautveränderungen (= ophthalmologisches Risiko) sollen je nach Befund jährlich oder häufiger untersucht werden. Bei neu auftretenden Symptomen wie Sehverschlechterung, verzerrtes Sehen, Schwommensehen und/oder „Rußregen“ vor den Augen soll zeitnah eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen.</p>
Abschätzung des makro- und mikrovaskulären Gesamtrisikos	Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen mindestens 1 × jährlich auf vaskuläre Risiken (Hypertonie) untersucht und der Raucherstatus erfragt werden. Darüber hinaus sollen HbA _{1c} , Lipide, Harnsäure und Kreislaufparameter (Blutdruckmessung sowie Pulsmessung an verschiedenen Orten) kontrolliert und eine Mikro-/Makroalbuminurie ausgeschlossen bzw. quantifiziert werden. Erfassung von Symptomen und Laborwerten für eine Herzinsuffizienz mindestens 2 × jährlich.

BMI: Body-Mass-Index; FGM: Flash Glucose Monitoring; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein; BNP: Brain Natriuretic Peptide; NT-proBNP: n-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid; FIB-4: Fibrosis-4; SGLT-2: sodium-glucose linked transporter 2.

2.1.3 Körperliche Bewegung

Diese hat insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes bei regelmäßiger Durchführung einen hohen Stellenwert. Daten nach [10-20].

Tab. 3 Vorteile einer regelmäßigen körperlichen Aktivität.

- senkt den Blutdruck
- senkt die Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung
- verbessert die Dyslipidämie
- reduziert das kardiovaskuläre Risiko
- verringert die Insulinresistenz
- unterstützt eine Gewichtsabnahme
- verbessert die Fließeigenschaften des Blutes
- senkt das Thromboserisiko
- lindert chronische Schmerzen
- beugt bestimmten Krebserkrankungen vor
- stärkt das Immunsystem
- stärkt das Vertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit und somit das Selbstbewusstsein

- hebt die Stimmungslage und reduziert Stress
- fördert die Beweglichkeit und die Koordination insbesondere bei älteren Menschen
- fördert das allgemeine Wohlbefinden

Abb. 1 Stufenprogramm für körperliche Aktivität. Daten nach [369].

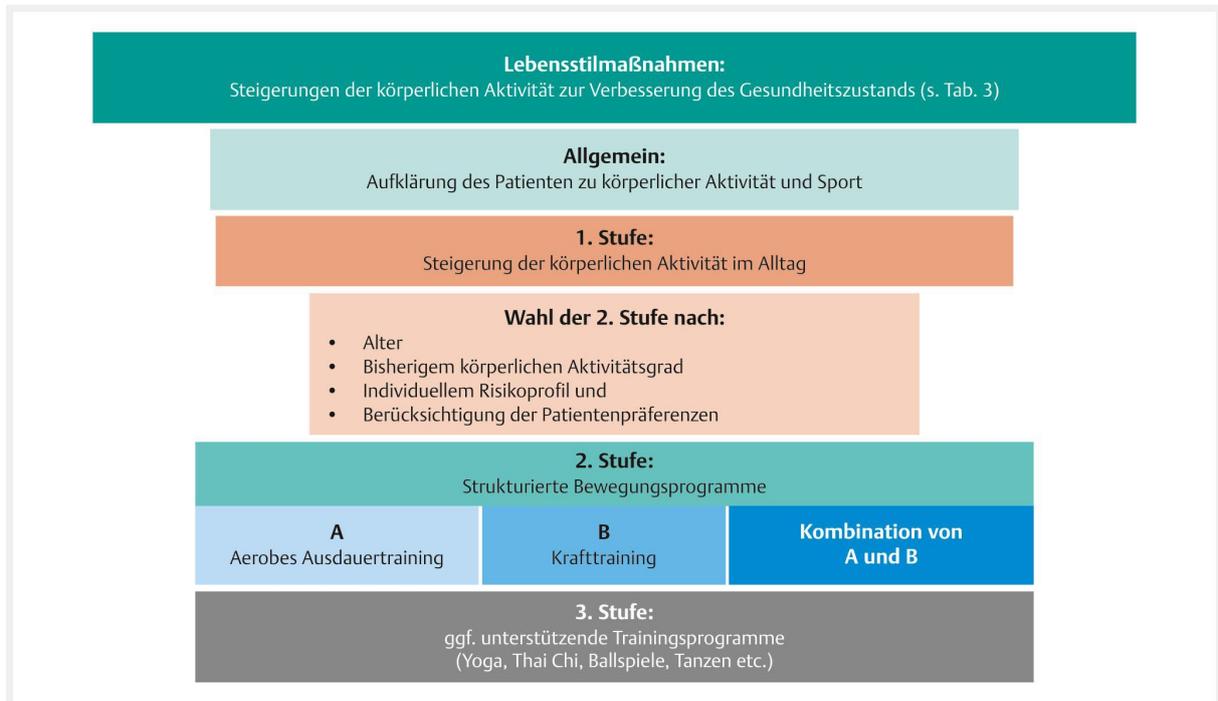
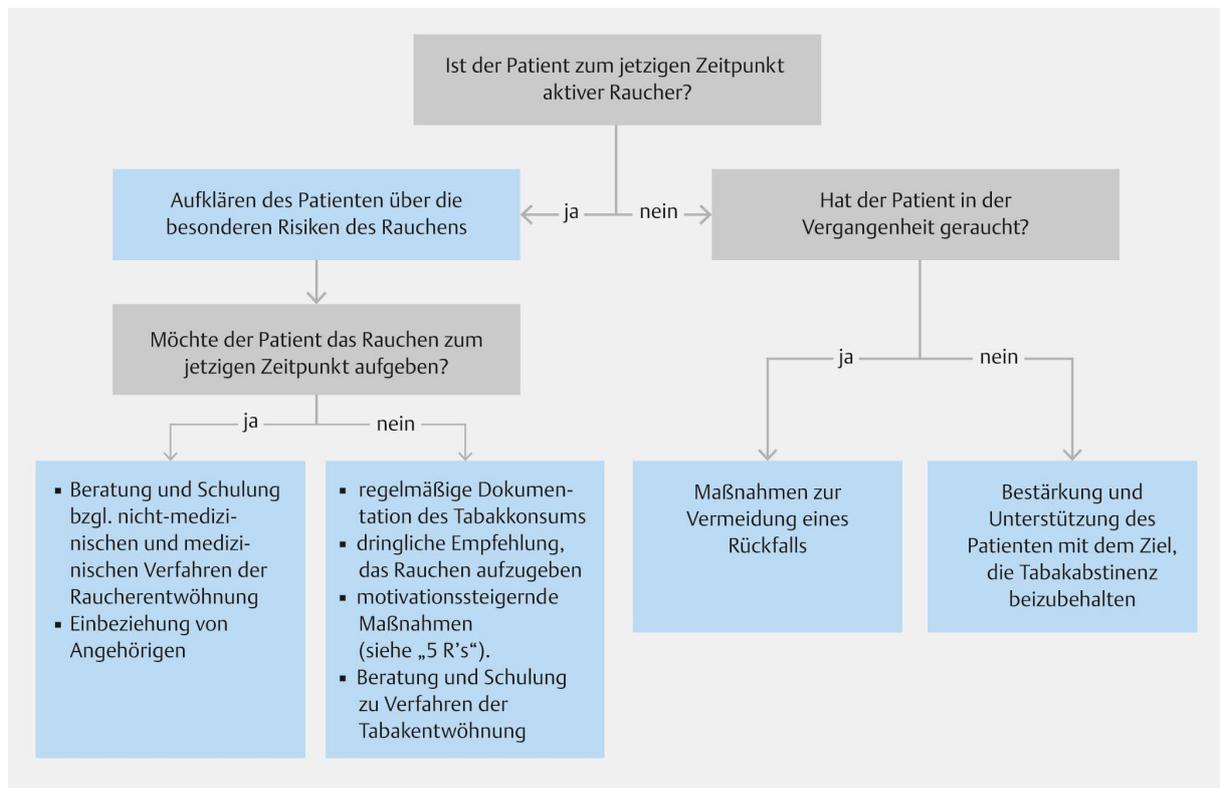


Abb. 2 Algorithmus zum Vorgehen beim Rauchen. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. DOI: 10.6101/AZQ/000213 [rerif].



2.1.4 Kritische Darstellung der einzelnen antidiabetischen Pharmaka

2.1.4.1 Metformin

Aufgrund seiner guten Effektivität, den HbA_{1c}-Wert zu senken, des bekannten Sicherheitsprofils, der Zulassungsbedingungen mit anderen Substanzen mit positiven Effekten in kardiovaskulären Outcome-Studien, der Hinweise auf seine möglicherweise positiven Effekte auf häufige Karzinome, der langen Erfahrung und der geringen Kosten ist Metformin weiterhin das Antidiabetikum der ersten Wahl zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes. Bei zusätzlicher kardiovaskulärer Erkrankung oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sollte unverzüglich zusätzlich zu Metformin ein SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA mit nachgewiesener kardiovaskulärer Risikoreduktion gegeben werden. Vorteilhaft sind zudem das geringe Hypoglykämierisiko (cave: gleichzeitiger Alkoholkonsum) und der vorteilhafte Effekt, das Gewicht leicht zu senken Die Indikation als Mono- und in Kombinationstherapie mit Metformin wurde aufgrund umfangreicher Publikationen im Februar 2017 erweitert [21]:

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

Für und Wider einer Metformin-Therapie bei der eGFR von 30-44 ml/min. sollten dem Patienten unbedingt erläutert werden [22].

In der bevölkerungsbasierten großen Studie mit 75 413 Patienten des Geisinger-Health-Systems erfolgte eine Analyse aller Patienten in Bezug auf Hospitalisierung wegen einer Azidose. Es konnten 2335 Hospitalisierungen wegen einer Azidose im Zeitraum von 2004 bis 2017 (mediane Follow-up 1-84 Zeit von 5,7 Jahre) gefunden werden. In diesem klinischen Real-World-Setting war Metformin im Vergleich zu anderen Antidiabetika (ausgenommen Insulin) nur dann mit einer Laktatazidose assoziiert, wenn die eGFR < 30 ml/min. war [23].

Was klinische Endpunkte betrifft, ist die Datenlage trotz der häufigen Anwendung von Metformin nicht gesichert. Es finden sich positive Daten aus der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) bei einer relativ kleinen Zahl übergewichtiger Patienten und aus mehreren kleinen Studien. In einer kürzlichen Metaanalyse wurden weder signifikante positive noch negative Effekte von Metformin auf kardiovaskuläre Endpunkte gefunden [24,25]; allerdings räumen die Autoren ein, dass auch für die Metaanalyse die Zahlen zu gering sind und eine große kontrollierte Studie nötig wäre, um die Frage zu klären. Entsprechend gibt es auch keine Hinweise für einen Vorteil von Metformin für eine bestimmte Kombinationstherapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte und Gesamtmortalität [24-27]. Im Gegensatz zur Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes und den aktuellen Consensus Statements der American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD) hat die European Society of Cardiology Guidelines (ESC) die primäre Therapie mit Metformin ersetzt durch Sodium glucose linked transporter 2 (SGLT2) Hemmer und Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes und bereits arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, da es für Metformin bei diesem Kollektiv keine kardiovaskuläre Endpunktstudie gibt. Die ESC argumentiert, dass bei Patienten mit atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) etc. evidenz-basierte Therapiestrategien eingesetzt werden sollten (unabhängig/zusätzlich von/zu begleitenden Glukose-senkenden Medikamenten). Daher sollte bei neu-diagnostizierten oder Drug-naiven Patienten ein Beginn der Behandlung mit GLP-1-RA oder SGLT2-Hemmern (evtl. zugleich mit Metformin) erfolgen. Subanalysen von Endpunktstudien mit SGLT-2-Inhibitoren und/oder GLP-1-RAs zeigen, dass die Einnahme von Metformin auf den kardioprotektiven Effekt dieser Substanzen keinen modulierenden Einfluss hat. [28]. Entsprechend den Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes [1] und dem ADA/EASD-Consensus empfiehlt die DDG weiterhin, bei Verträglichkeit und Beachtung der Kontraindikationen für Metformin, mit Metformin als Primärtherapie zu beginnen und bei klinischer Indikation (manifeste kardiovaskuläre und

renale Erkrankungen oder Patienten mit einem hohen kardialen oder kardierenalen Risiko (Teil 1; Tab. 3, Tab. 4) gleichzeitig eine Kombinationstherapie mit SGLT2-Inhibitoren und/oder GLP1-RA zu starten. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass Metformin allein keinen signifikanten Vorteil gegenüber anderen Glukose-senkenden Medikamenten oder Placebo in Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen besitzt [29]. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 21 Jahren fanden sich im Diabetes Prevention Program und der Diabetes Prevention Program Outcome-Studie keine positiven Effekte von Metformin auf Gesamt-, kardiovaskuläre und Krebs-Sterblichkeit [29]. In Deutschland steht ein retardiertes Metforminpräparat (XR = extended release) zur Verfügung, das nur einmal am besten abends einzunehmen ist und daher offenbar mit einer besseren Verträglichkeit und Therapie-Adhärenz verbunden ist [30].

Metformin gewinnt derzeit aufgrund interessanter pleiotroper Effekte, die Änderungen des Epigenoms und der Genexpression beeinflussen und so potenziell protektiv u. a. gegen Karzinome wirken sollen, großes Interesse [31-41]. In einer jüngst veröffentlichten Metaanalyse fand sich jedoch kein signifikanter Vorteil einer Metformintherapie bezüglich der Karzinominzidenz gegenüber der Kontrollgruppe [37].

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

Metformin und COVID-19

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

Zusammenfassung zur Therapie mit Metformin:

- Die Nierenfunktion muss regelmäßig kontrolliert werden (alle 3-6 Monate). Cave: Metformin muss sofort abgesetzt werden, wenn die eGFR auf < 30 ml/min. fällt.
- Vorsicht bei Erkrankungen, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen (z. B. akute Verschlechterung der Nierenfunktion infolge Gastroenteritis, respiratorische Insuffizienz, akute Erkrankungen und Infektionen oder nichtsteroidale Antiphlogistika).
- Vorsicht bei der Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern oder AT-1-Rezeptorblockern, Diuretika, zu Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika.

- Bei Gabe von Röntgenkontrastmitteln vor interventionellen oder größeren chirurgischen Eingriffen sollte Metformin vorher abgesetzt und mit der Wiederaufnahme der Einnahme erst 48 Stunden nach dem Eingriff begonnen werden, jedoch nur, wenn die eGFR postoperativ > 30 ml/min ist und der Patient wieder oral Nahrung aufnehmen kann.
- Bei kardiovaskulären und renalen Hochrisikopersonen oder Menschen mit manifesten kardierenalen Erkrankungen ist größte Vorsicht geboten.
- Bezüglich der Therapie mit Metformin bei einem stationären Krankenhausaufenthalt wird auf die Praxisempfehlung "Diabetes im Krankenhaus" der DDG verwiesen [49]

2.1.4.3 Sulfonylharnstoffe

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

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

Günstige Effekte auf mikrovaskuläre Endpunkte fanden sich in der UKPDS mehr als 6 Jahre nach Therapiebeginn für Chlorpropramid und Glibenclamid (hauptsächlich reduzierte Rate an Photokoagulation bei Retinopathie). In der ADVANCE-Studie fanden sich für Gliclazid positive Effekte auf mikrovaskuläre Komplikationen vornehmlich durch Reduktion einer Nephropathie [50,51].

In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten CAROLINA-Studie (mittlere Beobachtungszeit 6,3 Jahre, in jedem Studienarm ca. 3000 Patienten; in beiden Studienarmen litten bereits zu Studienbeginn 42 % der Teilnehmer an klinisch manifesten kardiovaskulären Komplikationen) erfolgte ein Vergleich zwischen Linagliptin (5 mg/d) und Glimperid (1-4 mg/d) in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte, Hypoglykämien und Gewichtsverlauf. Es zeigte sich kein Unterschied beim Vergleich der beiden Studienarme für 3-point major adverse cardiovascular event composite (3P-MACE), 4-point major adverse cardiac event (4P-MACE), Gesamt- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei insgesamt vergleichbarem HbA_{1c}-Wert [52]. Der Gewichtsverlauf war unter Linagliptin günstiger im Vergleich zu Glimperid (-1,54 kg), und die Raten aller, der moderaten, schweren und hospitalisierungsnotwendigen Hypoglykämien, waren signifikant niedriger unter Linagliptin im Vergleich zu Glimperid in allen Dosierungen zwischen 1 und 4 mg (1 mg: Hazard Ratio (HR) 0,23; 95 %-KI 0,21-0,26; p < 0,0001, 2 mg: HR 0,18; 95 %-KI 0,15-0,21; p < 0,0001, 3 mg: HR 0,15; 95 %-KI 0,08-0,29; p < 0,0001, 4 mg: HR 0,07; 95 %-KI 0,02-0,31; p = 0,0004). Die Autoren folgerten aus den Daten der CAROLINA-Studie, dass es außer den geringeren Kosten für Glimperid keine Gründe gibt, Glimperid bevorzugter als Linagliptin in der antidiabetischen Therapie einzusetzen [52].

In mehreren retrospektiven Beobachtungsstudien, in einer großen randomisierten, pragmatischen Studie, Analysen aus Registerdaten und deren Metaanalysen sowie Cochrane-Reviews zeigte sich, dass Sulfonylharnstoffe keine Vorteile im Hinblick auf makrovaskuläre Endpunkte haben, weder in der Mono- noch in einer Kombinationstherapie. Es wurde eher eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beschrieben [53-62]. In einer Krankenhaus-basierten Beobachtungsstudie (Register der American Heart Association; Outcome-Daten nach 12 Monaten) fand sich bei älteren Menschen mit Diabetes (Alter: 68-82 Jahre), die wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden und entweder Metformin oder einen Sulfonylharnstoff (SH) erhielten, eine Assoziation der SH-Therapie mit einer höheren Mortalität und Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz. Dies galt insbesondere für Menschen mit einer Ejektionsfraktion (EF) \leq 40 % [63]. In dem systematischen Review und Metaanalyse von Volke et al. [64] wurden in 31 Studien mit 26 204 Patienten 11 711 Patienten unter Sulfonylharnstoffen mit 14 493 unter Vergleichsmedikationen wie Gliptine, Metformin, SGLT 2-Hemmern und Liraglutid verglichen. Sulfonylharnstoffe waren mit einer höheren Odds Ratio (OR) für Gesamtmortalität (OR 1,32, 95 %-KI 1,00-1,75), MACE (OR 1,32, 95 %-KI 1,07-1,61), Myokardinfarkt (letal und nichtletal) (OR 1,67, 95 %-KI 1,17-2,38) und Hypoglykämien (OR 5,24, 95 %-KI 4,20-6,55) assoziiert. Es zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen SHs, wobei Glimperid das günstigste Risikoprofil aufwies. Dagegen fand sich in einer großen schottischen Kohortenstudie [65], dass SHs als 2. Antidiabetikum bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, die unter Metformin schlecht eingestellt waren, im Vergleich zu DPP-4-Hemmern oder Pioglitazon keine höheren Raten für MACE, Herzinsuffizienz, ischämischen Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und Gesamtmortalität aufwiesen. Diese Daten unterstützen den Consensus der ADA/EASD, die SHs als Second line-Medikamente zur Blutglukosesenkung nach Metformin empfehlen, insbesondere in den Gesundheitssystemen, die sich teurere Antidiabetika nicht leisten können [66, 67].

2.1.4.4 Repaglinid

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

2.1.4.5 Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Hemmer

DPP-4-Hemmer haben bis vor kurzer Zeit weitgehend die Therapie mit Sulfonylharnstoffen in Deutschland und anderswo ersetzt. Die Gründe sind ein günstiges Sicherheitsprofil auch bei progredienter Niereninsuffizienz und die gute Verträglichkeit, was insbesondere bei älteren Menschen von großer Wichtigkeit ist. Die Therapieadhärenz und -persistenz der Therapie mit DPP-4-Hemmern (bei 594 138 Patienten) waren trotz der guten Verträglichkeit

suboptimal: Nach einem Jahr der Therapie betrug die Adhärenz 56,9 % (95 %-KI 49,3-64,4) und nach 2 Jahren 44,2 % (95 %-KI 36,4-52,1) [62].

Bis auf Linagliptin müssen alle im Handel befindlichen DPP-4-Hemmer in der Dosierung an die Nierenfunktion angepasst werden. Zusätzlich zeigen DPP-4-Inhibitoren weitgehend gewichtsneutrale Effekte bei ähnlichem antihyperglykämischem Effekt und niedrigen Hypoglykämieraten. DPP-4-Hemmer scheinen länger eine bessere metabolische Kontrolle auszuüben als Sulfonylharnstoffe (Beobachtungszeitraum 104 Wochen) [68].

Die Ergebnisse der CAROLINA-Studie [52] (siehe Kapitel Sulfonylharnstoffe) wurden in einer Real-World-Studie mit Einschlusskriterien wie bei der CAROLINA-Studie in einem Propensity Score Matching (PSM) untersucht [69]. Es konnten 24 131 Studienpaare für Linagliptin und Glimperid analysiert werden. Wie in der CAROLINA-Studie fanden sich keine Unterschiede im Hinblick auf die kardiovaskuläre Sicherheit.

Die Ergebnisse der RCTs SAVOR TIMI 53[®] (Saxagliptin [70]), EXAMINE[®] (Alogliptin [71]), TECOS[®] (Sitagliptin [72]), CARMELINA (Linagliptin) [73], [74] zum Effekt von DPP-4-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte zeigen in ihrem primären Endpunkt jeweils eine kardiovaskuläre Sicherheit über alle eGFR-Bereiche (< 30 ml/min.→ 60 ml/min.) des untersuchten DPP-4-Inhibitors, was sich auch in umfangreichen Reviews und Metaanalysen bestätigte [75-82]. In einer großen US-Datenbank zeigte sich in einem 3-Jahres-Followup, dass DPP-4-Hemmer das Risiko des zusammengesetzten klinischen Endpunktes (eGFR-Abnahme > 50 %, terminale Niereninsuffizienz oder Gesamtmortalität) im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen deutlicher reduzierten, aber weniger effektiv waren als GLP-1-RA und SGLT2-Inhibitoren [83].

In einer aktuellen Cochrane Analyse fanden sich für DPP-4-Inhibitoren keine Hinweise für eine signifikante Reduktion für kardiovaskuläre Mortalität (OR 1,00, 95 %-KI 0,91-1,09), Myokardinfarkt (OR 0,97, 95 %-KI 0,88-1,08), Schlaganfall (OR 1,00, 95 %-KI 0,87-1,14) und Gesamtmortalität (OR 1,03, 95 %-KI 0,96-1,11). Es zeigte sich auch keine Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (OR 0,99, 95 %-KI 0,80-1,23). DPP-4-Inhibitoren waren nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion (OR 1,08, 95 %-KI 0,88-1,33) assoziiert und führten nicht zu einem erhöhten Fraktur-Risiko (OR 1,00, 95 %-KI 0,83-1,19) oder zu Hypoglykämien (OR 1,11, 95 %-KI 0,95-1,29) [84].

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

Eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war beim Einsatz von DPP-4-Inhibitoren nicht erhöht, außer für Saxagliptin (SAVOR TIMI 53). In einer umfangreichen Metaanalyse zum Risiko von DPP-4-Inhibitoren im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz oder eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz unter Einbeziehung von randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) und Beobachtungsstudien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Effekt von DPP-4-Hemmern auf eine Herzinsuffizienz ungewiss bleibt (wegen relativ kurzer Beobachtungszeiten und insgesamt schwacher Datengrundlage) [77]. Eine neuere Metaanalyse über Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin und Sitagliptin zeigte einen neutralen

Effekt in Bezug auf Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz (OR 1,06; 95 %-KI 0,96-1,18) und kardiovaskulären Tod [78].

In der GRADE-Studie, in die 5047 Menschen mit Typ-2-Diabetes unter Metformin eingeschlossen wurden und im Mittel über 5 Jahre unter einem 2. Antidiabetikum (Sitagliptin, Glimepirid, Insulin Glargin, Liraglutide) weiterverfolgt wurden, zeigte sich, dass alle 4 Medikamente zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c führten, wobei die Senkung unter Insulin Glargin und Liraglutid besser war als unter den beiden anderen Antidiabetika [85]. Die Effekte auf mikrovaskuläre Ereignisse (mäßig erhöhte oder stark erhöhte Albuminurie, Änderung der eGFR, periphere Neuropathie) und makrovaskuläre Effekte (MACE, andere kardiovaskuläre Erkrankungen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Tod) waren zwischen den 4 Studienarmen vergleichbar [86].

Basierend auf Studien zur Fettlebererkrankung und zur Leberfibrose mit bildgebenden Verfahren und der Leberhistologie zeigten – im Gegensatz zu GLP-1-RAs oder SGLT2-Hemmern – dass DPP-4-Hemmer keinen signifikanten Benefit bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und MASLD haben [87]. In einer Metaanalyse berichteten Kumar et al. [88] über Verbesserungen von Transaminasen und der Leberhistologie bei Patienten mit Diabetes und MASLD vor allem unter Pioglitazon, aber auch unter DPP-4-Hemmern und weiteren neueren Antidiabetika. In der aktuellen S2k-Leitlinie nichtalkoholischer Fettlebererkrankungen besteht keine Kontraindikation für die Therapie des Diabetes von modernen Antidiabetika und möglicherweise sogar ein günstiger Effekt auf den Verlauf der Lebererkrankung [89].

DPP-4-Hemmer bei stationären Patienten und bei COVID-19

Der Einsatz von DPP-4-Inhibitoren bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes und moderater, relativ stabiler Hyperglykämie zeigte in einer Reihe von RCTs ein gutes Sicherheitsprofil, eine effektive Blutglukosesenkung und ein Einsparen von Insulin bei einer Komedikation mit Insulin [49,90]. DPP-4-Inhibitoren können möglicherweise das überaktivierte Immunsystem bei Menschen mit einer SARS-CoV-2-Infektion bremsen und so zu einem günstigeren kardiovaskulären Outcome beitragen [91]. Da bisher keine randomisierten Studien vorliegen, liefern die bisher vorliegenden Beobachtungsstudien jedoch keine belastbare Evidenz, DPP-4-Inhibitoren bei COVID-19-Infektionen einzusetzen [92]. In einer Metaanalyse fand sich unter DPP-4-Inhibitoren ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko bei COVID-19-Infizierten (OR 0,58; 95 %-KI 0,34-0,99) [93]. Dem widerspricht eine nationale Beobachtungsstudie bei 2.851.465 Menschen mit Typ-2-Diabetes. Es wurden in einem Beobachtungszeitraum von 16.02. bis 31.08.2020 aus UK, die die Todesfälle unter antidiabetischer Therapie analysiert: HR (95 %-KI) für Metformin war 0,77 (0,73-0,81), Insulin 1,42 (1,35-1,49); für Meglitinide 0,75 (0,48-1,17); SGLT-2-Hemmer 0,82 (0,74-0,91); Thiazolidinedione 0,94 (0,82-1,07); Sulfonylharnstoffe 0,94 (0,89-0,99); GLP-1-RAs 0,94 (0,83-1,07); DPP-4-Inhibitoren 1,07 (1,01-1,13) und für alpha-Glucosidase-Hemmer 1,26 (0,76-2,09). Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass aufgrund dieser Analysen keine klare Indikation besteht, die glukose-senkenden Medikamente unter COVID-19-Infektionen zu ändern [94]. Eine kürzlich erschienene Metanalyse zeigte jedoch, dass Metformin, GLP-1-RAs und SGLT-2-Inhibitoren mit einem geringeren, DPP4-Hemmer jedoch mit einem höheren Mortalitätsrisiko unter COVID-19 assoziiert war. SHs, Glitazone und alpha-Glucosidasehemmer zeigten ein neutrales Verhalten [95].

DPP-4-Hemmer: Sicherheitsaspekte

In der Metaanalyse der 3 RCTs über DPP-4-Inhibitoren (SAVOR TIMI 53, EXAMINE und TECOS) fand sich eine erhöhte Inzidenz von **akuter Pankreatitis** im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen (OR 1,79; 95 %-KI 1,13-2,82; $p = 0,013$), wobei das absolute Risiko einer akuten Pankreatitis insgesamt gering und unter DPP-4-Inhibitoren absolut nur um 0,13 % höher war [96]. In einer neueren Metaanalyse fand sich eine Assoziation zwischen DPP-4-Hemmern und dem Risiko für eine akute Pankreatitis (OR 1,72; 95 %-KI 1,18-2,53). Die Autoren gaben jedoch an, dass die Fallzahl zu gering war, um eine eindeutige Aussage zu machen [97]. Auch die neue Cochrane-Analyse berichtet über ein signifikant erhöhtes Risiko für Pankreatitiden (OR 1,63; 95 %-KI 1,12-2,37) [84]. Daher ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer Pankreatitis in der Anamnese oder einem entsprechenden Risiko beim Einsatz der DPP-4-Inhibitoren große Vorsicht geboten.

In einer Reihe von Fällen wurde eine eindeutige Assoziation zwischen einer DPP-4-Hemmer-Therapie und einem **bullösen Pemphigoid** gesehen [98].

Es konnte auch gezeigt werden, dass DPP-4-Inhibitoren nicht mit einer höheren **Karzinomrate** assoziiert sind [99-101].

DPP-4-Hemmer waren in einer umfangreichen populationsbasierten Studie mit einer deutlich höheren Inzidenz **entzündlicher Darmerkrankungen** bei Typ-2-Diabetes assoziiert (HR 1,75; 95 %-KI 1,22-2,49) [102]. Diese Assoziation war 3-4 Jahre nach der Therapie mit DPP-4-Hemmern am höchsten, wurde danach aber deutlich geringer. Die Assoziation startete 2-4 Jahre nach Beginn der Therapie. In zwei Metaanalysen fanden sich jedoch keine Assoziationen zwischen DPP-4-Hemmern und entzündlichen Darmerkrankungen [103,104].

In einer Metaanalyse von 82 klinischen Studien mit 104 833 Menschen mit Typ-2-Diabetes wurden die Effekte von Placebo mit nicht Inkretin-Substanzen verglichen. DPP4-Hemmer waren signifikant assoziiert mit einem höheren Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt **Gallenblasen -und Gallenwegserkrankungen** (OR 1,22; 95 %-KI 1,04-1,43). Es fand sich unter DPP4-Inhibitoren eine größere Assoziation für das Risiko für eine Cholezystitis (OR 1,43; 95 %-KI 1,14-1,79) nicht jedoch für eine Cholelithiasis [105].

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

2.1.4.6 SGLT2-Inhibitoren

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

Ihr Wirkungsprofil ist günstig, auch weil das Hypoglykämierisiko gering ist, die Patienten Gewicht reduzieren und es zu einer klinisch relevanten Absenkung des systolischen Blutdrucks kommt [106-123].

In Deutschland nicht zugelassen oder zurückgezogen: Canagliflozin. Sotagliflozin wurde im März 2022 von der European Commission für die EU zurückgezogen: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zynquistawithdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf. Am 26.05.2023 wurde von der FDA Sotagliflozin für die Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF) zugelassen.

Welche SGLT2-Hemmer in Deutschland mit welcher Indikation und welcher eGFR zugelassen sind zeigt **Tab. 4**.

Tab. 4 Zulassungen und Indikationen für SGLT-2-Inhibitoren in Deutschland. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD: chronische Nephropathie. HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion: EF < 40 %; HFmEF: Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion: EF 40-49 %; HFpEF: Herzinsuffizienz bei Erhalt der linksventrikulären Ejektionsfraktion: EF < 50 %.

Indikation	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Typ-2-Diabetes	eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² 10 mg tägl.	eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² 10 mg tägl. ≥ 60 ml/min/1,73 m ² 25 mg tägl.	eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m ² 5-15 mg tägl.
CKD	eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² 10 mg tägl.	eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² 10 mg tägl.	0
Herzinsuffizienz (HFrEF / HFmEF / HFpEF)	eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² 10 mg tägl.	eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² 10 mg tägl.	0

Sicherheitsaspekte

Es besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für **Genitalinfektionen** unter SGLT2-Hemmern in RCTs [123], [124]. Das relative Risiko der SGLT2-Inhibitoren für Genitalinfektionen war mehr als 3-fach höher gegenüber Placebo (relatives Risiko [RR] 3,37; 95 %-KI 2,89-3,93) und fast 4-fach höher als bei aktiver Vergleichsmedikation (RR 3,89; 95 %-KI 3,14-4,82). Das Risiko für Harnwegsinfekte hingegen wurde durch SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo (RR 1,03; 95 %-KI 0,96-1,11) oder einer aktiven Vergleichstherapie (RR 1,08; 95 %-KI 0,93-1,25) nicht signifikant erhöht. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie einer US-Datenbank fand sich ein etwa 3-fach höheres Risiko für eine Genitalinfektion unter SGLT2-Hemmern im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren, beginnend in den ersten 4 Wochen der Therapie und solange die Therapie fortgesetzt wurde [125]. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in der Real-World-Analyse von Menschen mit Diabetes in relativ hohem Alter (71,8 ± 5 Jahre) [126]. Das 3- bis 4-fach erhöhte Risiko für Genitalinfektionen ist ein Klasseneffekt der SGLT-2-Inhibitoren. Frauen und Menschen mit einer Genitalinfektions-Anamnese hatten das höchste Risiko für diese Komplikation [127]. Die Sicherheit der SGLT-2-Hemmer-Therapie wurde in einer Metaanalyse recherchiert. In 10 Studien mit über 76 000 Patienten wurden in Outcome-Daten die Number needed to harm (NNTH) über einen Zeitraum von 2,35 Jahren berechnet. Dabei konnten folgende NNTH ermittelt werden: Ketoazidose 1014, Frakturen

522, Amputationen 418, Harnwegsinfekte 319, Volumen-Depletion 139 und Genitalinfektionen 41 [128].

Eine **nekrotisierende Fasiitis des Perineums und des Genitale (Fournier-Gangrän)** ist eine sehr seltene, schwere Infektion mit der Notwendigkeit einer sofortigen antibiotischen und meist chirurgischen Intervention. Diabetes ist einer der Risikofaktoren. Mit Einführung der SGLT2-Hemmer-Therapie wurden einige wenige Fälle einer Fournier-Gangrän unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie beschrieben. In Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde in einem Rote-Hand-Brief über das „Risiko einer Fournier-Gangrän (nekrotisierende Fasiitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren aufgeklärt.

In einer kürzlich publizierten Real-World-Studie wurde die Inzidenz einer Fournier-Gangrän bei Patienten nach Beginn einer Therapie mit SGLT2-Hemmern (n = 93,197) oder mit DPP-4-Hemmern untersucht. Es fand sich kein erhöhtes Risiko für diese Gangrän bei einer SGLT2-Hemmer-Therapie im Vergleich zu Personen mit einer DPP-4-Inhibitoren-Behandlung [129].

In einer aktuellen Metaanalyse aller randomisierten, kontrollierten SGLT2-Hemmer-Studien (n = 84) von Patienten mit Typ-2-Diabetes fanden sich keine Unterschiede des Risikos für Fournier-Gangrän, Abszess, Cellulitis oder Erysipel unter SGLT2-Inhibitoren vs. vergleichende Substanzen oder Placebo. Die Rate einer Fournier-Gangrän war mit 3,53 pro 100 000 Patientenjahre sehr niedrig [130].

Die Canagliflozin-Studien CANVAS Program [131] zeigten ein **größeres Risikos für Amputationen** (vorwiegend im Zehen- und im Metatarsalbereich) unter Canagliflozin im Vergleich zu Placebo (Ereignisrate 6,3 vs. 3,4 Personen per 1000 Patientenjahre; HR 1,97; 95 %-KI 1,41-2,75; p < 0,001). Die Metaanalyse von Huang et al. [132] fand keine Hinweise dafür, dass SGLT2-Hemmer mit einem erhöhten Amputationsrisiko assoziiert waren. In einer aktuellen Metaanalyse unter Einschluss des CANVAS-Programms, sowie der CREDENCE, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, DAPAHF und EMPA-REG RENAL-Studien fand sich auch kein höheres Risiko für Frakturen selbst bei verschiedenen Graden einer Niereninsuffizienz [133]. Die Centricity Electronic Medical Records aus USA identifizierten 169 739 Menschen mit einer SGLT-2-Hemmer-Therapie. Die Analyse dieser Kohorte fand im Vergleich zu anderen Antidiabetika ebenfalls kein höheres Amputationsrisiko [134].

Die Food and Drug Administration (FDA) hat eine Warnung vor einem erhöhten **Frakturrisiko** infolge reduzierter Knochendichte unter Canagliflozin herausgegeben (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>). In zahlreichen RCTs und deren Metanalysen fanden sich jedoch keine Hinweise für höhere Frakturrisiken [135-139]. In der oben zitierten Metaanalyse fand sich eine NNTH von 522 [128].

Beim Einsatz von SGLT2-Inhibitoren wurden vereinzelt **Ketoazidosen** bei Menschen mit Typ-2-Diabetes beobachtet [128,140,141]. Die SGLT2-Inhibitoren-Hersteller in Deutschland haben Ärzte und Apotheker bereits 2015 über den Sachverhalt informiert.

Eine umfangreiche Analyse aller Berichte über Ketoazidosen mit einem möglichen Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren, die in der Zeit von Januar 2014 bis Oktober 2016 im US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) gelistet wurden, ist publiziert worden [142]. Dabei fand sich eine Proportional Reporting Ratio (PPR) von 7,9 (95 %-KI 7,5-8,4). Die PRR ist das Verhältnis spontaner Berichte für ein bestimmtes

Medikament (in diesem Fall SGLT2-Inhibitoren), das mit einer spezifischen Nebenwirkung (= Ketoazidose) verknüpft ist, dividiert durch das korrespondierende Verhältnis für alle oder einige andere Medikamente mit dieser Nebenwirkung. Die PPR beschreibt aber nicht ein relatives Risiko, d. h. das wirkliche Risiko für eine Ketoazidose. Die detaillierte Analyse von 2.397 Berichten von Ketoazidosen im FAERS zeigte eine Dominanz bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei Frauen, in einem großen Alters- und Körpergewichtsbereich und eine hohe Variabilität in der Dauer der SGLT2-Inhibitor-Therapie. 37 Menschen (1,54 %) starben an einer Ketoazidose. In den großen randomisierten, kontrollierten Studien mit SGLT2-Inhibitoren war das Risiko für eine Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes zwar signifikant erhöht, lag aber unter 1 %. Die im Jahr 2020 publizierte Metaanalyse (39 RCTs mit 60 580 Patienten) bestätigte erneut eine statistisch signifikant erhöhte Ketoazidose-Rate unter SGLT2-Hemmern (0,18 %) im Vergleich zu Kontrollen (0,09 %) mit einer OR von 2,13 (95 %-KI 1,38-3,27). Dabei spielten höheres Alter und längere Einnahme von SGLT2-Hemmern eine Rolle [143]. Auch in der aktuellen Metaanalyse war das Ketoazidose-Risiko vergleichbar hoch: RR 2,23, (95 %-KI 1,36-3,63) [144].

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

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

- Absetzen von SGLT2-Inhibitoren mindestens 3 Tage (= ca. 5 Halbwertszeiten, entspricht 11-13 Stunden) vor einer größeren elektiven Operation [145,146], unmittelbares Pausieren der SGLT2-Inhibitor-Therapie bei Notfällen und akuten Erkrankungen,
- Vorsicht bei laufender Insulintherapie (Vermeiden einer signifikanten Reduktion oder des Absetzens einer Insulintherapie),
- Vermeidung bei längeren Fastenperioden, bei ketogenen/extrem kohlenhydratarmen Kostformen und einem exzessiven Alkoholkonsum,
- die Kombination von SGLT2-Hemmern mit Metformin erhöht das Risiko für Ketoazidosen [147], und
- bei entsprechenden Symptomen an die Möglichkeit einer euglykämischen Ketoazidose denken und eine entsprechende Diagnostik einleiten (Plasmaglukose und Ketone im Blut ggf. auch venöse Blutgase).

Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

In einer umfangreichen Metaanalyse von 816 Studien mit 471 038 Patienten wurden die Effekte von 13 verschiedenen Substanzklassen im Vergleich zu Standardbehandlungen geprüft [148]. SGLT-2-Hemmer, wie auch GLP-1-RAs reduzierten die Gesamtmortalität um 12 %. Die Analyse bestätigte auch die Vorteile von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RAs in der signifikanten Reduktion von kardiovaskulärem Tod, nicht-letalem Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz. Nur GLP-1-RA verminderte die Anzahl nicht-fataler Schlaganfälle, während SGLT-2-Hemmer allen anderen Substanzklassen in der Senkung der Fälle von terminaler Niereninsuffizienz überlegen waren. Die Behandlung mit GLP-1-RAs und wohl auch SGLT-2-Inhibitoren und der GIP/GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid verbesserten die Lebensqualität. Bei der Komplexität der

Therapiemöglichkeiten eines Typ-2-Diabetes sind regelmäßige kritische Analysen der verschiedenen Substanzklassen in Bezug auf Vor- und Nachteile und klaren Indikationen/Kontraindikationen hilfreich und aus gesundheitsökonomischen Gründen erforderlich.

In einer weiteren aktuellen Metaanalyse zeigten SGLT-2-Inhibitoren signifikante Reduktionen von: MACE bei Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt (OR 0,83, 95 %-KI 0,73-0,94, $p = 0,004$, ohne Myokardinfarkt OR 0,82, 95 %-KI 0,74-0,90, $p < 0,0001$), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz mit vorausgegangenem Myokardinfarkt (OR 0,69, 95 %-KI 0,55-0,87, $p = 0,001$) und ohne Myokardinfarkt (OR 0,63, 95 %-KI 0,55-0,72, $p < 0,0001$), kardiovaskuläre – und Gesamtmortalität waren reduziert und renale Ereignisse vermindert (OR 0,73, 95 %-KI 0,58-0,91, $p = 0,004$) [149].

Eine Reihe weiterer Metaanalysen untersuchten den klinischen Endpunkt Herzinsuffizienz. In der Analyse von Aziri et al. [150] erfüllten 12 RCTs mit insgesamt 83 878 Patienten die strengen Einschlusskriterien. Studiendaten der folgenden SGLT-2-Inhibitoren Cana-, Empa-, Dapa-, Ertu- und Sotagliflozin wurden eingeschlossen. Die gepoolten meta-analytischen Daten waren: Vorhofflimmern OR = 0,83, 95 %-KI: 0,68-1,01; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz OR = 0,69, 95 %-KI: 0,60-0,78, kardiovaskulärer Tod OR = 0,82, 95 %-KI: 0,58-1,15 und MACE OR = 0,90, 95 %-KI: 0,77-1,06. SGLT-2 Inhibitoren verbesserten signifikant die Lebensqualität der Menschen mit Herzinsuffizienz. Der systematische Review und die Metaanalyse von Ahmad et al. [151] schlossen 4 Studien ein (Dapagliflozin $n = 1$; Sotagliflozin- $n = 1$; Empagliflozin $n = 2$). Das Follow-up betrug 20 Monate, die Anzahl der Studienteilnehmer 15 684. Es zeigten sich folgende Reduktionen: Gesamtmortalität HR 0,91, 95 %-KI 0,82-1,01, $p = 0,071$; kardiovaskuläre Mortalität HR 0,88, 95 %-KI 0,79-0,97, $p = 0,012$; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz HR 0,70, 95 %-KI 0,64-0,77, $p < 0,001$). Die Metaanalyse der Studien DELIVER and EMPEROR-Preserved, DAPA-HF und EMPEROR-Reduced, sowie SOLOIST-WHF untersuchte den primären Endpunkt (zusammengesetzter Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) unter einer Therapie mit SGLT2-Hemmern [152]. Die SGLT-2-Hemmer reduzierten das Risiko für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HI) um 23 % (HR 0,77 [0,72-0,82]), kardiovaskulären Tod um 13 % (0,87 [HR 0,79-0,95]), die 1. Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 28 % (HR 0,72 [0,67-0,78]) und die Gesamtmortalität um 8 % (0,92 [0,86-0,99]) [152]. Vergleichbare kardiovaskuläre Out-come-Daten berichteten die Autoren der Metaanalyse von Marilly et al. [153], wobei das Risiko als Inzidenzratenverhältnis (IRR) berechnet wurde: Risiko für Gesamtmortalität (IRR 0,86 [95 %-KI 0,78, 0,95]), MACE (IRR 0,91 [95 %-KI 0,86, 0,96]), HI (IRR 0,69 [95 %-KI 0,62, 0,76]) und terminale Niereninsuffizienz (IRR 0,67 [95 %-KI 0,53, 0,84]).

Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz profitierten von der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren: Der primäre klinische Endpunkt (Verschlechterung der Nierenfunktion, terminale Niereninsuffizienz oder renal-bedingter Tod) reduzierte sich um 23 % (RR 0,77, 95 %-KI 0,61-0,98, $p = 0,04$) [154]. In der Metaanalyse von Mannucci et al. [155] berichteten die Autoren ebenfalls über vergleichbare Risikoreduktionen für kardiovaskuläre Endpunkte unter SGLT-2-Hemmern. Gleichzeitig fanden sie positive Effekte in Bezug auf eine Nephropathie: Verschlechterung einer Albuminurie OR 0,67 (0,55-0,80) und Verdoppelung des Serum-Kreatinins OR 0,58 (0,44-0,79)].

Dapagliflozin

In die DECLARE-TIMI-58-Studie mit Dapagliflozin [156] wurden 6974 Patienten (40,6 %) mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen und 10 186 (59,4 %) mit multiplen Risikofaktoren für arteriosklerotische kardiovaskuläre Krankheiten eingeschlossen. Das Follow-up der Patienten betrug im Median 4,2 Jahre. Insgesamt stoppten 3962 Patienten vorzeitig die Studie (= 5,7 % pro Jahr): 1811 der 8574 Patienten (21,1 %) unter Dapagliflozin und 2151 von 8569 (25,1 %) in der Kontrollgruppe. Dapagliflozin resultierte in einer signifikant niedrigeren Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo (HR 0,73; 95 %-KI 0,61-0,88). Es fand sich kein Unterschied zwischen der Dapagliflozin-Gruppe und der Placebogruppe bei der Rate von 3P-MACE (8,8 vs. 9,4 %; HR 0,93; 95 %-KI 0,84-1,03; $p = 0,17$), der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,98, 95 %-KI 0,82-1,17) und der Gesamtmortalität (HR 0,93, 95 %-KI 0,82-1,04). Beim renalen zusammengesetzten sekundären Endpunkt (≥ 40 % Verminderung der eGFR, neu entstandene terminale Niereninsuffizienz oder Tod renaler oder kardialer Genese) führte Dapagliflozin zu einer deutlichen Reduktion renaler Endpunkte (HR 0,76; 95 %-KI 0,67-0,87).

In umfangreichen Subanalysen der DECLARE-TIMI-58-Population wurden die günstigen Effekte von Dapagliflozin auf Entwicklung und Progression renaler [157-159] und kardiovaskulärer Endpunkte [160,161] bestätigt.

In der ausführlichen post Hoc-Analyse der DECLARE-TIMI 58-Studie zeigte sich bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko und relativ niedrigem renalen Risiko, dass Dapagliflozin renale Outcome-Parameter signifikant verbesserte: eGFR, chronischer und akuter Zeitverlauf des Abfalls der eGFR. Dapagliflozin zeigte somit einen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion bei den Patienten mit hohem kardialen aber relativ niedrigem renalen Risiko [159].

In einer weiteren post hoc-Analyse des DECLARE-TIMO 58 Trials zeigte sich, dass Dapagliflozin das Risiko für erste und auch insgesamt nicht-elektive Hospitalisierungen reduzierte, und zwar unabhängig von vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, renalen, und metabolischen Ursachen. Diese Befunde sind von großer Bedeutung u. a. für die Lebensqualität der Studienteilnehmer wie auch für die Kosten im Gesundheitssystem [162].

In der DAPA-HF-Studie wurde bei einer mittleren Beobachtungszeit von 18,2 Monaten von 2373 Studienteilnehmern der primäre Komposit-Endpunkt, nämlich Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (Hospitalisierung oder intravenöse Therapie einer Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod, in der Dapagliflozin-Gruppe bei 386 (16,3 %) und 502 (21,2 %) in der Placebogruppe erreicht: HR 0,74, 95 %-KI 0,65-0,85; $p < 0,001$. Die primären Endpunkte waren zwischen Menschen mit (42 % der Studienpopulation) und ohne Diabetes vergleichbar (HR 0,75, 95 %-KI 0,63-0,90 vs. HR 0,73, 95 %-KI 0,60-0,88). Unter Dapagliflozin kam es zur Reduktion zahlreicher sekundärer Endpunkte wie Gesamtzahl der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (erstmalig und wiederholt), Senkung der Gesamtmortalität und Verbesserung der Lebensqualität [163]. In der RCT über den Einfluss einer Dapagliflozin-Therapie bei Menschen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HEpEF) kam es in dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung von Patienten-beklagten Symptomen und der körperlichen Leistungsfähigkeit gemäß international anerkannten Scores [164].

Im multizentrischen DAPA-CKD Trial [165] wurden Patienten (n = 4304; 68 % der Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes) mit einem Albumin:Kreatinin-Verhältnis von 200-5000 mg/g Kreatinin und einer eGFR von 25-75 mL/min 1:1 randomisiert auf Dapagliflozin (10 mg/d) oder Placebo. Der Median des Follow-ups betrug 2,4 Jahre. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus einer Abnahme der eGFR von mehr als 50 %, terminaler Niereninsuffizienz, renalem oder kardiovaskulärem Tod. Sekundäre Endpunkte waren der primäre Endpunkt außer kardiovaskulärem Tod, ein Komposit-Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität. Die relative Risikoreduktion des primären Endpunktes war mit Dapagliflozin konsistent zwischen Patienten mit Diabetes (HR 0,64, 95 %-KI 0,52-0,79) und Patienten ohne Diabetes (HR 0,50, 0,35-0,72). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei dem nierenspezifischen sekundären Endpunkt (0,57 [0,45-0,73] vs. 0,51 [0,34-0,75]), kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (0,70 [0,53-0,92] vs. 0,79 [0,40-1,55]) und Gesamtmortalität (0,74 [0,56-0,98] vs. 0,52 [0,29-0,93]). In einer post-hoc-Analyse der DAPA-CKD-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in den verschiedenen Stadien einer Niereninsuffizienz untersucht [166]. Von den 4304 Teilnehmern der Studie hatten gemäß der KDIGO-Stadien 14,4, % ein moderat hohes, 31,3 % ein hohes und 54,3 % ein sehr hohes Risiko. Dapagliflozin reduzierte das relative Risiko für eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, kardiovasulären und Gesamtmortalität über alle drei Schweregrade der Nierenerkrankung. Dies konnte gleichermaßen für Menschen mit und ohne Diabetes beobachtet werden.

In der DELIVER Studie mit 6263 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) > 40 % wurden unter 10 mg (DAPA) über einen Median von 2,3 Jahre verfolgt. Der primäre Endpunkt der Studie (Verschlechterung der Herzinsuffizienz (HI) oder kardiovaskulärer Tod) wurde in der Placebo-Gruppe in 19,5 % und in der DAPA-Gruppe in 16,4 % erreicht: HR 0,82; 95 %-KI, 0,73-0,92; p < 0,001. Eine Verschlechterung der HI war unter DAPA ebenfalls signifikant geringer (11,8 % vs. 14,5 %: HR 0,79). Es wurden auch weniger kardiovaskuläre Todesfälle registriert (7,4 % vs. 8,3 %; n.s.). Diese Ergebnisse waren zwischen Patienten mit einer EF von > 60 % vergleichbar mit denen einer EF < 60 % [167].

Weitere Ergebnisse der DELIVER-Studie zeigten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und geringer oder keiner Einschränkung der EF, dass DAPA das kombinierte Risiko (Verschlechterung der HI oder kardiovaskulärer Tod) signifikant verminderte, unabhängig vom Alter [168] und ob die Patienten vorher schon wegen einer HI hospitalisiert waren [169]. Auch die Patienten, die eine Verbesserung der EF ≤ 40 % nach > 40 % (HFimpEF) aufwiesen, profitierten von 10 mg DAPA gemessen an klinischen Endpunkten wie HI und kardiovaskulärem Tod [170].

Die DELIVER-Studie zeigte auch, dass die Ausgangs-Nierenfunktion den Benefit von DAPA in Bezug zu kardiovaskulären Endpunkten nicht schmälerte und dass DAPA den Abfall der eGFR in dem Zeitraum von 36 Monaten verlangsamte [171].

Bei der Metaanalyse der beiden großen RCTS DAPA-HF und DELIVER fanden die Autoren Jhund PS et al. [172] bei den insgesamt eingeschlossenen Studienteilnehmern (n = 11 007) mit einer mittleren EF von 44 %, dass sich das Risiko für kardiovaskulären Tod (HR 0,86, 95 %-KI 0,76-0,97; p = 0,01), Tod durch andere Ursachen (HR 0,90, 95 %-KI 0,82-0,99; p = 0,03), Hospitalisierung wegen HI (RR 0,71, 95 %-KI 0,65-0,78; p < 0,001) und MACE (HR 0,90, 95 %-KI 0,81-1,00; p = 0,045) unter DAPA deutlich verbesserte [172].

Die Metaanalyse von Kawei et al. [173] zeigte im Vergleich zu GLP1-RAs, dass SGLT-2-Hemmer mit einem signifikant niedrigeren renalen Risiko bei Menschen mit und ohne Albuminurie assoziiert waren: RR [95 %-KI]: 0,75 [0,63-0,89] und 0,59 [0,44-0,79].

Die 3 SGLT2-Hemmer Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME), Canagliflozin (CANVAS-Programm und CREDENCE-Studie) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58) führten bei insgesamt 38 723 Studienteilnehmern in der Metaanalyse von Neuen et al. [174] zu einer deutlichen Risikoreduktion für Dialyse, Nierentransplantation oder Mortalität wegen Niereninsuffizienz (RR 0,67, 95 %-KI 0,52-0,86, $p = 0,0019$). SGLT2-Inhibitoren reduzierten auch das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz (RR 0,65, 95 %-KI 0,53-0,81, $p < 0,0001$) sowie ein akutes Nierenversagen (RR 0,75, 95 %-KI 0,66-0,85, $p < 0,0001$) über alle Studien hinweg. Es zeigte sich ein klarer Vorteil aller 3 SGLT2-Hemmer über alle eGFR-Subgruppen hinweg und auch unabhängig vom Grad der Albuminurie zu Beginn der Studien. Eine neue Metaanalyse von 11 Studien mit 93 502 Patienten zeigte ähnlich positive Effekte der SGLT2-Inhibitoren bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes (> 65 Jahre) auf MACE (HR 0,90; 95 %-KI 0,83-0,98), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,62; 95 %-KI 0,51-0,76) und den zusammengesetzten renalen Endpunkt (HR 0,57; 95 %-KI 0,43-0,77) [175]. In der Metaanalyse von Bae et al. [176] von 17 Studien mit 87 263 Patienten reduzierten SGLT2-Hemmer signifikant renale Risiken wie Mikroalbuminurie (OR 0,64; 95 %-KI 0,41-0,93), Makroalbuminurie (OR 0,48; 95 %-KI 0,24-0,72), Verschlechterung der Nierenfunktion (OR 0,65; 95 %-KI 0,44-0,91) und terminale Niereninsuffizienz (OR 0,65; 95 %-KI 0,46-0,98) verglichen mit Placebo. In der umfangreichsten Metaanalyse von 736 Studien mit insgesamt 421 346 Patienten führten SGLT-Hemmer zu einer belastbaren signifikanten Senkung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität, nicht tödlicher Herzinfarkte und der Niereninsuffizienz, aber auch, wie zu erwarten, zu vermehrten Genitalinfektionen. SGLT2-Inhibitoren hatten eine weniger belastbare Evidenz in Bezug auf eine Gewichtsreduktion. Eine schwache oder keine Evidenz fand sich für positive Effekte von SGLT1-Hemmern für Amputationen, Retinopathie oder Erblindung, neuropathische Schmerzen und gesundheitsrelevante Lebensqualität. Der absolute Benefit von SGLT2-Inhibitoren fand sich in einem breiten Spektrum bei Patienten mit niedrigem und hohem kardiovaskulärem und renalem Outcome [177].

Der Cochrane Review aus dem Jahr 2021 zeigte, dass SGLT2-Hemmer das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (OR 0,82, 95 %-KI 0,70-0,95), Gesamtmortalität (OR 0,84, 95 %-KI 0,74-0,96), die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (OR 0,65, 95 %-KI 0,59-0,71) und die Inzidenz für eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz (OR 0,59, 95 %-KI 0,43-0,82) reduzierten. Das Risiko für Myokardinfarkt (OR 0,97, 95 %-KI 0,84-1,12) und für Schlaganfall (OR 1,12, 95 %-KI 0,92-1,36) wurde jedoch nicht vermindert [84]. Kaze et al. [178] wertete (Meta-Analyse) bei Menschen mit einer Niereninsuffizienz die Sicherheit von SGLT-2-Inhibitoren aus. Das Risikoprofil von SGLT-2-Inhibitoren wurde in **Tab. 5** zusammengestellt.

Tab. 5 Meta-Analyse über die Sicherheit von SGLT-2-Inhibitoren bei Menschen mit Niereninsuffizienz. Daten nach [178].

Outcome.	Studien (n)	Studienpopulation	Ereignisse (n)	RR (95 %-KI)
Genitalinfektionen Männer	2	4091	98	3,89 (1,42-10,62)
Genitalinfektionen Frauen	2	2100	53	2,50 (1,32-4,72)

Diabetische Ketoazidose	2	14974	56	3,54 (0,82-15,39)
Volumen-Depletion	4	18832	1.016	1,29 (1,13-1,48)
Amputationen	4	18832	248	1,21 (0,85-1,72)
Knochenfrakturen	4	18832	475	1,00 (0,84-1,20)
Harnwegsinfekte	4	18832	1.739	1,04 (0,95-1,14)
Akutes Nierenversagen	3	8255	197	0,85 (0,66-1,11)
Hyperkaliämie	3	8255	359	0,82 (0,67-1,01)

RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.

Empagliflozin

Die Auswirkungen einer SGLT2-Inhibitor-Therapie auf klinische Endpunkte wurden für Empagliflozin in einer großen, 2015 publizierten RCT untersucht (EMPA-REG-OUTCOME-Studie [179]). Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen zeigten in einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 3,1 Jahren unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo weniger kardiovaskuläre Ereignisse (10,5 vs. 12,1 %; HR 0,86; 95 %-KI 0,74-0,99; $p < 0,04$ für Überlegenheit). Es gab keinen Unterschied in der Rate von Myokardinfarkten und Schlaganfällen, aber eine signifikant niedrigere Ereignisrate für kardiovaskuläre Mortalität (3,7 vs. 4,1 %; HR 0,62; 95 %-KI 0,49-0,77; $p < 0,001$), für Gesamtmortalität (5,7 vs. 8,3 %; HR 0,68; 95 %-KI 0,57-0,82; $p < 0,001$) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (2,7 vs. 4,1 %; HR 0,65; 95 %-KI 0,50-0,85; $p = 0,002$). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse war größer, wenn die kardiovaskulären Risikofaktoren zu Beginn der Studie weniger gut kontrolliert waren. Der kardioprotektive Effekt von Empagliflozin war konsistent, unabhängig vom Grad der Risikofaktor-Kontrolle [180]. Bei der Analyse von rekurrenden Ereignissen (u. a. Outcome von koronaren Ereignissen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aus anderen Gründen) und kardiovaskulärer Mortalität zeigten sich signifikante Reduktionen unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo [181].

In zusätzlichen Analysen der EMPA-REG-OUTCOME-Studie [182] konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin die Entwicklung und Progression einer Nephropathie bei Patienten mit einer eGFR initial von ≥ 30 ml/min. verlangsamt: Beginn oder Progression der Nephropathie unter Empagliflozin im Vergleich zur Standardtherapie (12,7 vs. 18,8 %; HR 0,61; 95 %-KI 0,53-0,70; $p < 0,001$).

Der post-hoc renale Endpunkt (Verdopplung des S-Kreatinins, Nierenersatztherapie oder Tod durch Nierenerkrankung) war signifikant niedriger unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo (HR 0,54; 95 %-KI 0,40-0,75; $p < 0,001$). In einer Analyse der kurzzeitigen und langfristigen Effekte (164 Wochen) von Empagliflozin auf die Albuminausscheidung zeigte sich unabhängig von der Höhe der Ausgangsalbuminurie eine signifikante Senkung in der Mikroalbuminurie-Gruppe im Mittel um 22 % und in der Makroalbuminurie-Kohorte um 29 % [183]. Basierend auf 1.738 Teilnehmern der EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit einer koronaren Bypass-Anamnese zu Beginn der Studie reduzierte Empagliflozin das Risiko für Gesamtmortalität um 43 %, für kardiovaskuläre Mortalität um 48 %, die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz um 50 % und für eine Nephropathie (beginnend oder verschlechternd) um 35 % [184].

In die EMPEROR-REDUCED-Studie [185] wurden 3730 Patienten (50 % mit Diabetes) mit einer Herzinsuffizienz der funktionellen Klassen II, III oder IV und einer Ejektionsfraktion ≤ 40 % eingeschlossen und neben der leitliniengerechten Therapie einer Herzinsuffizienz entweder mit Empagliflozin (10 mg/d) oder Placebo (1:1) behandelt. Der Median der Studie betrug 16 Monate. Unter Empagliflozin trat der primäre zusammengefasste Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) bei 19,4 % der Patienten versus 24,7 % unter Placebo auf. Die Hazard Ratio betrug 0,75; 95 %-KI 0,65-0,86; $p < 0,001$). Die Wirkung von Empagliflozin auf den primären Endpunkt war unabhängig davon, ob Patienten einen oder keinen Diabetes hatten. Die Gesamtzahl von Krankenhausaufenthalten war niedriger in der Empagliflozin- im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,70; 95 %-KI 0,58-0,85; $p < 0,001$). Die jährliche Abnahme der eGFR war niedriger in der Empa- vs. der Placebo-Gruppe (-0,55 vs. -2,28 ml/min./Jahr; $p < 0,001$). Die Rate schwerwiegender renaler Komplikationen war mit Empagliflozin ebenfalls geringer: HR 0,50 (0,32-0,77). In den prospektiv gesammelten präspezifizierten Informationen über die Patienten im EMPEROR-Reduced Trial reduzierte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo das kombinierte Risiko von Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HI) oder akute Verschlechterung einer HI um 24 % (HR 0,76; 95 %-KI, 0,67-0,87; $p < 0,0001$). Nach weiteren Analysen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Empagliflozin das Risiko und die Gesamtzahl von stationären und nicht-stationären HI-Ereignissen signifikant reduzierte und dies bereits nach wenigen Tagen und anhaltend über den gesamten Beobachtungszeitraum von 16 Monaten [186,187].

In der post-hoc-Analyse der EMPEROR-REDUCED-Studie [188] wurden die positiven Effekte von Empagliflozin (EMPA) auf den Verlauf einer Herzinsuffizienz mit deutlich eingeschränkter Ejektionsfunktion (HFrEF) erneut bestätigt, und zwar unabhängig von der präexistierenden Medikation. Daher kommen die Autoren zu dem Schluss, Empagliflozin als Basistherapie ("foundational therapy") einzusetzen.

In der EMPEROR-PRESERVED-Studie wurden 5988 Studienpatienten mit einer Herzinsuffizienz (HI) von II-IV und einer Ejektionsfraktion (EF) von > 40 % untersucht. Diese erhielten in einer Randomisierung von 1:1 Placebo oder 10 mg/d EMPA zusätzlich zur üblichen Behandlung. Das Follow-up betrug im Mittel 26,2 Monate. Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen HI) wurde in der Empagliflozin-Gruppe bei 13,8 % und in der Placebo-Gruppe bei 17,1 % dokumentiert (HR 0,79; 95 %-KI 0,69-0,90; $p < 0,001$). Diese Effekte wurden bei Patienten mit und ohne Diabetes beobachtet. Die Gesamtzahl von Hospitalisierungen wegen HI waren unter Empagliflozin um 27 % niedriger als unter Placebo (HR 0,73; 95 %-KI, 0,61-0,88; $p < 0,001$) [189]. Empagliflozin zeigte ähnlich positive Wirkungen auf eine HI mit einer HFpEF bei Frauen und Männern [190].

Im Gegensatz zur EMPEROR-REDUCED-Studie fanden sich jedoch in der EMPEROR-PRESERVED-Studie keine positiven renalen Outcome-Daten unter Empagliflozin [191]. Bei einer weiteren Analyse der EMPEROR-PRESERVED-Studie fanden sich vergleichbare Outcome-Daten für eine Herzinsuffizienz unter Empagliflozin unabhängig von der Ejektionsfraktion zwischen 25 % bis < 65 % [192]. Eine aktuelle Auswertung fand in der EMPEROR-Preserved Studie, dass Empagliflozin sicher und effektiv eingesetzt werden kann, ohne dass der Blutdruck einen wesentlichen Einfluss auf die Empagliflozin-induzierten Effekte auf die HI hatte [193]. In der gleichen Studie hatte Empagliflozin vergleichbare Effekte auf die kardiovaskulären Endpunkte unabhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² [194].

Patienten (n = 530; Randomisierung 1:1 Empagliflozin vs Placebo) mit einer akuten Herzinsuffizienz wurden direkt nach Hospitalisierung (EMPULSE-Studie) mit einer Initiierung von Empagliflozin bzw. Placebo behandelt. Dabei führte die Empagliflozin-Therapie zu einem signifikanten Benefit für die Patienten unabhängig vom Ausgangsgrad der HI in Bezug auf klinische Symptome, physische Belastbarkeit und Lebensqualität. Die Wirkung ließ sich bereits nach ca. 15 Tagen und über den Studienzeitraum von 90 Tagen nachweisen [195], [196].

In der EMPA-KIDNEY-Studie wurden 6609 Patienten mit einer eGFR von ≥ 20 bis $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder Patienten mit einer eGFR von ≥ 45 bis $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und einer Urin-Albumin: Kreatinin-Ratio von mindestens 200 randomisiert und entweder mit Placebo oder mit 10 mg Empagliflozin täglich behandelt und im Mittel über 2 Jahre beobachtet. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt (terminale Niereninsuffizienz, ein stetiger Abfall der eGFR nach $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ein stetiger Abfall der eGFR auf ≥ 40 $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vom Ausgangswert oder Tod durch renale Ereignisse) oder kardiovaskulärer Tod. Der genannte Endpunkt wurde in $13,1 \%$ in der Empagliflozin-Gruppe und $16,9 \%$ in der Placebo-Gruppe erreicht (HR $0,72$; 95% -KI, $0,64$ - $0,82$; $p < 0,001$). Die Ergebnisse waren konsistent bei Menschen mit oder ohne Diabetes. Die Hospitalisierungsrate war unter Empagliflozin um 14% signifikant niedriger. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Outcome in Bezug auf Hospitalisierung wegen HI, kardiovaskulärem Tod oder Gesamtmortalität [197].

In einem kürzlich publizierten Vergleich analysierten Alnsasra et al. [198] die Effekte von Dapagliflozin versus Empagliflozin in Bezug auf kardiovaskulären Tod bei Patienten mit Herzinsuffizienz über die ganzen Stadien der Ejektionsfraktionseinschränkungen hinweg. Die NNT, um ein Ereignis eines kardiovaskulären Endpunkts zu erreichen, betrug 100 (95% -KI 58 - ∞) für DAPA in der gepoolten Analyse der Studien DAPA-HF und DELIVER versus 204 (95% -KI 71 - ∞) für Empagliflozin in der Analyse der Studien EMPEROR-REDUCED und EMPEROR-PRESERVED.

Die Effekte von Empagliflozin wurden bei akutem Myokardinfarkt in einer Studienpopulation mit hohem kardiovaskulären Risiko untersucht, bei der etwa 32% der Teilnehmenden einen bekannten Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn hatten. In dieser Studie (EMPACT-MI) erhielten 3260 Personen 10 mg Empagliflozin täglich zusätzlich zur Standardtherapie bei Myokardinfarkt innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Infarktereignis, in der Kontrollgruppe waren 3262 Personen. Der primäre Endpunkt der Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz oder Tod. Nach einem Follow-up von $17,9$ Monaten zeigte sich für die Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz eine Inzidenzrate von $5,9$ (Empagliflozin-Arm) und $6,6$ Ereignissen (Kontrollen) pro 100 Patientenjahre (HR $0,90$; 95% -KI $0,76$ – $1,06$; $p = 0,21$). Für die Einzelkomponenten des primären Endpunkts ereignete sich eine erste Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz bei 118 Patienten ($3,6\%$) in der Empagliflozin Gruppe und bei 153 Patienten ($4,7\%$) in der Kontrollgruppe (HR $0,77$; 95% -KI $0,60$ – $0,98$), für die Gesamtsterblichkeit gab es jeweils 169 ($5,2\%$) bzw. 178 ($5,5\%$), Ereignisse (HR $0,96$; 95% -KI $0,78$ – $1,19$). Es zeigte sich somit in der EMPACT-MI Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin und Standardbehandlung in Bezug auf den primären Endpunkt. Auch die Rate an unerwünschten Ereignissen war vergleichbar, es traten in dieser Studie auch keine unbekanntes Nebenwirkungen auf [199].

Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin wurde in der VERTIS-CV-Studie untersucht. In jedem der 3 Studienarme (Standardtherapie/Placebo; 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin tgl.) waren ca. 2750 Patienten eingeschlossen und wurden über ca. 3,5 Jahre beobachtet. Der MACE war in Ertugliflozin-Gruppen etwas niedriger im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,97; 95 %-KI 0,85-1,11; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Auch die Daten zu kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin vs. Placebo: 8,1 % vs. 9,1 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,75-1,03; $p = 0,11$ für Überlegenheit), die Analysen zu kardiovaskulärem Tod (0,92 (95 %-KI 0,77-1,11), Tod aus renaler Ursache, Nierenersatztherapie oder Verdopplung des Serumkreatinins 0,81 (95 %-KI 0,63-1,04) waren nicht signifikant. Amputationen wurden unter Ertugliflozin (5 mg)-Therapie bei 2 % und bei 15 mg-Dosierung bei 1,6 % berichtet. Die Amputationsrate bei Placebo betrug ebenfalls 1,6 % [200]. In einer posthoc-Analyse der Studien VERTIS MET [201] und VERTIS SU [202] reduzierte Ertugliflozin die eGFR in den ersten 6 Wochen, kehrte aber nach 104 Wochen wieder zum Ausgangswert zurück und führte daher zu einer Konservierung der Nierenfunktion. Die eGFR war unter den beiden Ertugliflozin-Dosierungen (5 und 15 mg) etwas höher als bei Patienten, die kein Ertugliflozin erhielten. Ertugliflozin reduzierte bei Menschen, die zu Beginn der Studie eine Albuminurie hatten (21 %), die Albuminexkretionsrate signifikant um 30 % bzw. 38 % [203]. In einer weiteren Analyse der VERTIS-CV-Studie konnte gezeigt werden, dass bei einem Follow-up von im Mittel 3,5 Jahren der explorative kompositrenale Endpunkt (Zeit bis zur Verdoppelung des Serumkreatinins, Dialyse (Nierentransplantation oder renaler Tod) unter Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden (HR 0,66; 95 %-KI 0,50-0,88). Die Nierenfunktion und die Albuminexkretionsraten konnten stabilisiert werden [204].

Im VERTIS-Programm wurde eine Reihe von Studien mit Ertugliflozin publiziert, die Kombinationstherapien mit Metformin, Metformin plus Sitagliptin, Insulin oder Sulfonylharnstoffen analysiert haben, die kürzlich in einem Review zusammengefasst wurden [205].

In einer Subanalyse der VERTIS-CV-Studie, in der Patienten mit einer Niereninsuffizienz (CKD 3a + 3b) analysiert wurden, blieb die Nierenfunktion zu Beginn der Studie nach 18 Wochen Therapie mit Ertugliflozin stabil [206]. In einer aktuellen Sekundäranalyse der VERTIS-CV-Studie fanden sich keine Unterschiede in den klinischen Endpunkten, wenn die Outcome-Daten insgesamt mit denen der verschiedenen Altersgruppen aufgeschlüsselt wurden. Demnach erhöhte Ertugliflozin nicht das Risiko für MACE, kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung wegen HI, kardiovaskulären Tod allein oder dem zusammengesetzten renalen Endpunkt (Verdopplung des Serum-Kreatinins, Dialyse oder Transplantation, oder renal-bedingten Tod). Im Vergleich zu Placebo reduzierte Ertugliflozin das Risiko für Hospitalisierung wegen HI und den renalen Komposit-Endpunkt (40 % stetiger Abfall der eGFR, Dialyse oder Transplantation oder renal-bedingter Tod) in den verschiedenen Altersgruppen (50 % der Studienteilnehmer waren ≥ 65 Jahre, 11 % ≥ 75 Jahre). Diese Daten sind insbesondere bedeutsam in Hinblick auf die wachsende Population betagter Menschen mit Typ-2-Diabetes und kardio-renalen Erkrankungen [207]. Die Metaanalyse von Cheng et al. [208] fand nicht signifikante positive kardiovaskuläre Outcome-Daten von Ertugliflozin für Myokardinfarkt (RR 1,00, 95 %-KI: 0,83-1,20, $p = 0,333$) und Angina pectoris (RR 0,85, 95 %-KI: 0,69-1,05, $p = 0,497$). Bei einer Ertugliflozin-Therapie über mehr als 52 Wochen zeigte sich ein Abfall der eGFR von 0,60 ml/min/1,73 m² (95 %-KI: -1,02-0,17, $p = 0,006$). In einer

Metanalyse der Wirksamkeit von SGLT-2-Hemmern bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zeigte sich, dass nur Sotagliflozin das Risiko für Schlaganfälle bei dieser Kohorte signifikant reduzierte (HR 0,73, 95 %-KI 0,54-0,98) [209].

Canagliflozin

Outcome-RCT-Daten zu Canagliflozin [131] (CANVAS-Programm) zeigen eine signifikante Senkung des Kompositendpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) durch Canagliflozin im Vergleich zu Placebo um 14 % (HR 0,86; 95 %-KI 0,75-0,97), Rückgang der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz um 33 % (HR 0,67; 95 %-KI 0,52-0,87) und renaler Outcome-Daten mit einer Reduktion der Progression einer Albuminurie um 27 % (HR 0,73; 95 %-KI 0,67-0,79) und des Kompositendpunktes (40 % Reduktion der eGFR, Nierenersatztherapie, renaler Tod) um 40 % (HR 0,60; 95 %-KI 0,47-0,77). Eine weitere große RCT (CREDENCE-Studie) wurde mit Canagliflozin in Bezug auf einen primären kombinierten renalen Endpunkt durchgeführt [210]. Die Patienten hatten bereits bei Randomisierung eine Niereninsuffizienz, eine signifikante Proteinurie und mussten bereits mit einem ACE-Hemmer oder AT-Blocker behandelt sein. Es zeigte sich, dass Canagliflozin (100 mg pro Tag) das relative Risiko für den Kompositendpunkt (Dialyse, Transplantation oder eine dauerhafte eGFR < 15 ml/min.), eine Verdoppelung des Serumkreatinins, Tod durch renale oder kardiovaskuläre Gründe signifikant reduzierte (HR 0,70, 95 %-KI 0,59-0,82; p = 0,001). Die Canagliflozin-Gruppe hatte auch ein geringeres Risiko für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (HR 0,80, 95 %-KI, 0,67-0,95) und auch ein reduziertes Risiko für Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz (HR 0,61; 95 %-KI, 0,47-0,80). In der kürzlich publizierten post-hoc-Analyse des CANVAS-Programms und der CREDENCE-Studie zeigte sich, dass Canagliflozin nicht mit einer Reduktion von Myokardinfarkten in den Studienpopulationen assoziiert war [211].

Canagliflozin ist trotz positiver patientenrelevanter Endpunkte derzeit auf dem deutschen Markt nicht erhältlich. Es wurde daher auch keine Aktualisierung der Canagliflozin-Studiendaten vorgenommen.

Sotagliflozin

Sotagliflozin ist ein dualer SGLT1- und SGLT2-Inhibitor. In einer Metaanalyse zur Sicherheit und zu Nebenwirkungen von Sotagliflozin unter einer Therapie von Menschen mit Typ-2-Diabetes, fand sich für Sotagliflozin das bereits bekannte stark erhöhte Risiko für Genitalinfektionen in einer dosisabhängigen Weise (200 und 400 mg/d) (RR: 2,83, 95 %-KI: 2,04-3,93, p < 0,001). Sotagliflozin kann das Risiko für Ketoazidosen erhöhen (RR: 1,30, 95 %-KI: 0,34-4,99, p = 0,70). Es fanden sich weitere Risiken für Nebenwirkungen wie Diarrhoeen und ein Volumenmangel (RR: 1,44, 95 %-KI: 1,26-1,64, p < 0,001; RR: 1,25, 95 %-KI: 1,07-1,45, p < 0,01; resp.) [212].

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

Herzinsuffizienz): Hazard Ratio (HR) 0,67, 95 %-KI 0,52-0,85, $p < 0,001$). Die Hazard Ratios für kardiovaskulären Tod betrug 0,84 (95 %-KI, 0,58-1,22) und für die Gesamtmortalität 0,82 (95 %-KI, 0,59-1,14) und waren damit etwas geringer unter Sotagliflozin im Vergleich zu Placebo. Da die Studie wegen COVID-19 und mangelnder finanzieller Unterstützung abgebrochen werden musste, wurden die berechneten Ereignisraten nicht erreicht, sodass die Daten dieser Studie insgesamt nicht ausreichend belastbar sind [213].

In der randomisierten, kontrollierten SCORED-Studie [214] wurden 10.584 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Niereninsuffizienz (eGFR 25-60 ml/min.) und kardiovaskulären Risikofaktoren 1:1 randomisiert (Sotagliflozin:Placebo). Das mediane Follow-up betrug 16 Monate. Der primäre Endpunkt wurde im Verlauf der Studie geändert zu einem zusammengesetzten Endpunkt (kardiovaskuläre Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen oder akute Betreuung wegen Herzinsuffizienz). Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, notfallmäßige Betreuung wegen Herzinsuffizienz) war unter Sotagliflozin deutlich geringer im Vergleich zu Placebo: HR 0,74; 95 %-KI 0,63-0,88; $p < 0,001$). Auch diese Studie musste aus finanziellen Gründen vorzeitig beendet werden. In einer aktuellen Metaanalyse mit 11 RCTs und 16441 Patienten fand sich im Vergleich zu Placebo eine Reduktion von Myokardinfarkten (OR 0,72, 95 %-KI 0,54-0,97) und Herzinsuffizienz (OR 0,68, 95 %-KI 0,58-0,79). Sotagliflozin zeigte jedoch neutrale Wirkungen auf die Gesamtmortalität, kardiovaskulären Tod und Schlaganfall [215].

Sotagliflozin ist derzeit in der EU nicht zugelassen.

Effekte von SGLT-2-Inhibitoren auf die Leber

In drei aktuell erschienen systematischen Reviews mit Metaanalysen wurden verschiedene Parameter der Leber-Morphologie und -funktion untersucht. Zhou et al. [216] analysierten Studien zur Leberfibrose und Steifheit mit Hilfe des FibroScans. Beide Messparameter verbesserten sich unter SGLT-2-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Antidiabetika signifikant, wobei längerfristige RCTs fehlen. In der umfangreichen Analyse von Gu et al. bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Lebererkrankung (MASLD) (früher NAFLD) [217] fanden sich positive Effekte auf die Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, γ -Glutamyl-Transferase) und auf morphologische Parameter der Lebersteatose (controlled attenuation parameter [CAP] und liver stiffness measurement [LSM]) unter der Therapie mit Dapagliflozin und GLP-1-RAs. Zu vergleichbaren Ergebnissen in Bezug auf SGLT-2-Hemmer kamen die Autoren auch in einem weiteren systematischen Review, wobei die Daten aufgrund der Kürze der Untersuchungen und den Studiengrößen noch keine endgültigen Schlüsse zulassen [218].

Zusammenfassung der Effekte von SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

Für die SGLT2-Inhibitoren sind klinisch relevante Wirkungen auf die Gesamtmortalität sowie auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte bei entsprechenden Risikopopulationen belegt und in zahlreichen Metaanalysen bestätigt [219-232]. Auch die neuesten Metaanalysen zur Wirkung der SGLT-2-Inhibitoren auf kardioresnale Endpunkte bestätigen die vorherigen umfangreichen Auswertungen [233-238].

Ein systematischer Review mit Metanalyse von Real World-Studien (34 Studien aus 15 Ländern; Studienteilnehmer gesamt n = 1 494 373) zeigte, dass SGLT-2-Inhibitoren mit einem um 46 % niedrigem Risiko für eine Niereninsuffizienz verbunden war (HR 0,54, 95 %-KI 0,47-0,63). SGLT-2-Hemmer waren mit einem niedrigeren Risiko für eine Niereninsuffizienz assoziiert, wenn diese mit DPP-4 Inhibitoren und anderen glukose-senkenden Antidiabetika verglichen wurden (HR 0,50, 95 %-KI 0,38-0,67 and HR 0,51, 95 %-KI 0,44-0,59, resp.). Wenn die positiven Effekte der SGLT-2-Inhibitoren mit der Wirkung von GLP-1-RAs verglichen wurden, fanden sich keine signifikanten Differenzen (HR 0,93, 95 %-KI 0,80-1,09) [239].

Ein ebenfalls systematischer Review mit Metanalyse unter Einschluss von 76 Studien mit insgesamt 116.375 Teilnehmern zeigte weder eine Risiko-Reduktion noch eine -Häufung von Karzinomen (RR 1,03; 95 %-KI, 0,96-1,10) und der Krebsmortalität (RR 0,99; 95 %-KI, 0,85-1,16) [240].

Die zugrunde liegenden Mechanismen der kardialen und renalen Protektion von SGLT2-Hemmern sind Gegenstand umfangreicher Studien [241-245].

2.4.1.7 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RAs)

GLP-1-RAs sind Antidiabetika zur subkutanen oder oralen Therapie des Typ-2-Diabetes. Sie können die Plasmaglukose im Mittel stärker senken als die klassischen oralen Antidiabetika und weisen zudem blutdrucksenkende (gering), gewichtsreduzierende [245] und spezifische kardio- und renoprotektive (s. u.) Effekte auf. Bei Nichterreichen des individuellen Therapieziels sind GLP-1-RAs sinnvolle Kombinationspartner zu Metformin, anderen oralen Antidiabetika (OADs) (außer DPP-4-Hemmern) und/oder Insulinen. GLP-1-RAs selbst haben zudem ein geringes Hypoglykämierisiko. Es hat sich als sinnvoll herausgestellt, zwischen kurz- und langwirksamen GLP-1-RAs zu unterscheiden. Kurzwirksame GLP-1-RAs haben eine relativ kurze Eliminations-Halbwertszeit und werden mindestens einmal täglich injiziert. Dennoch gibt es Perioden im Laufe eines 24 h-Tages, die durch unwirksame, sehr niedrige zirkulierende Konzentration des Wirkstoffs gekennzeichnet sind. Die Konzentrationen schwanken also rasch zwischen "vernachlässigbar niedrig" und "hoch wirksam". Langwirksame GLP-1-RAs sind hingegen durch relativ geringe Schwankungen im Tages- (oder Wochen-)Verlauf gekennzeichnet. Das führt nach wenigen Stunden zur Abschwächung der Wirkung auf die Magenentleerung (Tachyphylaxie) [246], die nach wenigen Wochen nur noch unwesentlich beeinflusst wird, während dieser Effekt bei kurzwirksamen GLP-1 RAs immer erhalten bleibt [247,248]. Die Bedeutung der Unterscheidung von kurz- und langwirksamen GLP-1-RA liegt in der unterschiedlichen Beeinflussung postprandialer Glukoseanstiege, die entweder durch eine bleibende Verzögerung der Magenentleerung (kurzwirksame GLP-1-RAs) oder – weniger ausgeprägt durch Stimulation der Insulinsekretion und Suppression der Glukagon-Sekretion (langwirksame GLP-1-RAs) gesenkt werden.

2.4.1.7.1 Kurz-wirksame GLP-1-RAs

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

Exenatid

In der EXSCEL-Studie mit 14.752 Patienten (73,1 % mit kardiovaskulärer Erkrankung) wurde im Median 3,2 Jahre mit 2,0 mg Exenatid 1 × wöchentlich therapiert. Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von MACE im Vergleich zu denen, die Exenatid oder Placebo erhielten. Kritisch für die Auswertung der Effekte in der EXSCEL-Studie ist die sehr hohe Abbruchrate von über 40 %. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich ferner keine Unterschiede bei der kardiovaskulären Mortalität, beim nicht tödlichen oder tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall, bei der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie der Inzidenz von akuter Pankreatitis, Pankreaskarzinom, medullärem Schilddrüsenkarzinom oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen [249].

In der EXSCEL-Studie konnten die Vorteile von Exenatid, nämlich Risikoreduktion der Gesamtmortalität (−14 %) und der Ersthospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz (−11 %), nur bei den Studienteilnehmern gesehen werden, die zu Beginn der Studie keine Herzinsuffizienz hatten [250,251]. Die Risikoreduktion für die Gesamtmortalität ließ sich in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse bestätigen [252].

Die Kombination von Exenatid (1 × wöchentlich) plus Dapagliflozin führte im Vergleich zu Exenatid plus Placebo zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Werts (−1,7 % vs. −1,29 %); bei Dapagliflozin plus Placebo sank der HbA_{1c}-Wert im gleichen Zeitraum von 104 Wochen um −1,06 %. Es zeigten sich auch klinisch relevante positive Änderungen für Nüchtern glukose, 2-h-postprandiale Glukose, Körpergewicht und systolischen Blutdruck. Schwere Hypoglykämien wurde in keinem der Therapiearme beobachtet [253].

In der Metaanalyse von Bethel et al. [254] wurden die 4 großen RCTs ELIXA (Lixisenatid), LEADER (Liraglutid), EXSCEL (Exenatid 1 × wöchentlich) und SUSTAIN 6 (Semaglutid) ausgewertet. Verglichen mit Placebo zeigten die GLP-1-RAs eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,90; 95 %-KI 0,82-0,99; p = 0,033) beim primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall), eine relative Risikoreduktion (RRR) von 13 % für die kardiovaskuläre Mortalität (HR 0,87; 95 %-KI 0,79-0,96; p = 0,007) und für die Gesamtmortalität von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,81-0,95; p = 0,002). Die statistische Heterogenität zwischen den Studien war jedoch groß. Es fanden sich keine signifikanten Reduktionen durch GLP-1-RAs für nicht tödlichen oder tödlichen Myokardinfarkt, für Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder Herzinsuffizienz.

Exenatid 1 × wöchentlich führte im Vergleich mit einer Vergleichsgruppe zu einer signifikanten Senkung der Albuminausscheidung um 26 rel.% (95 %-KI −39,5 bis −10). Im Vergleich zu oralen Antidiabetika betrug die Senkung der Albuminurie −29,6 % (95 %-KI −47,6 bis −5,3), bei Insulintherapie betrug der Wert −23,8 rel.% (95 %-KI −41,8 bis −0,2) [255].

Eine Studie bei Kindern und Jugendlichen (Alter 10 – <18 Jahre; n = 83, Beobachtungszeitraum: 24 Wochen) mit Typ-2-Diabetes erhielten in einer Randomisierung (5:2) Exenatid 2 mg 1x/Woche oder Placebo, nachdem die bisherige Therapie unzureichend war. Das HbA_{1c} sank in der Exenatid-Gruppe um −0,36 % und stieg um +0,49 % in der Placebo-Gruppe. Die Gruppendifferenz betrug −0,85 %; 95 %-KI −1,51, −0,19; P = 0,012. Das Körpergewicht sank um −1,22 kg (−3,59, 1,15; P = 0,307). Nebenwirkungen waren unter Exenatid geringer als unter Placebo: 36 (61,0 %) und 17 (73,9 %) [256].

In einem aktuellen ausführlichen Review wurden die Daten zu den Studien DURATION 1-8 und zu EXSCEL sehr gut zusammengefasst [257], denn obgleich die Therapie mit Exenatid 1x wöchentlich (2 mg) sicher ist, besteht eine stark eingeschränkte Indikation bei Patienten mit hohem kardio-renalen Risiko zumal andere GLP-1-RAs deutlich positive Effekte auf die genannten Risiken zeigten.

Lixisenatid

Nachdem dieser GLP-1-RA in der ELIXA-Studie nur nicht-inferiore Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt hat [258] und damit anderen GLP-1-RAs unterlegen ist, wurde jetzt die Kombination aus Insulin glargin mit Lixisenatid (iGlarLixi) untersucht [259]. Es wurden in einer Metaanalyse 8 Studien (Studiendauer: 24-30 Wochen) mit 3538 Teilnehmern ausgewertet. Dabei war iGlarLixi einer Therapie mit Kombinationsinsulin: $-0,50$ %-units (95 %-KI $-0,93$ bis $-0,06$), einer Basal-Bolus-Therapie $-0,35$ % ($-0,89$ bis $+0,13$) und einer Basal-plus-Therapie $-0,68$ % ($-1,18$ bis $-0,17$) überlegen. Beim Vergleich mit einer Therapie mit Kombinationsinsulin zeigten sich weniger symptomatische Hypoglykämien und weniger Gewichtszunahmen. Analysen zu kardiovaskulären oder renalen Endpunkten wurden nicht berichtet.

In einer RCT wurde die Kombination iGlarLixi verglichen mit einer GLP-1-RA-Therapie (Lira-, Dula-, Albiglutid oder Exenatid) über 26 Wochen nach Randomisierung beendet. HbA1c sank deutlicher in der iGlarLixi-Gruppe im Vergleich zur GLP-1-RA-Gruppe, obgleich das Körpergewicht unter iGlarLixi anstieg ($+1,7 \pm 3,9$ kg). Nüchtern- und postprandiales Insulin sanken signifikant mit einer 35 %-igen Verbesserung der β -Zellsensitivität für Glukose [260].

In der SoliMix-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von iGlarLixi versus BIAsp 30 bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes untersucht. In der offenen Studie über 26 Wochen wurden 887 Studienteilnehmer 1:1 randomisiert. Das HbA1c der eingeschlossenen Patienten sollte $\geq 7,5$ %- $\leq 10,0$ % (≥ 58 - ≤ 86 mmol/mol) betragen. Patienten unter einer Behandlung mit Basalinsulin plus OADs wurden über 26 Wochen verglichen mit denen, die eine Therapie mit iGlarLixi (1x/d) oder mit BiAsp 30 2x/d erhielten. PROs (patient related outcomes) wurden mit spezifischen Fragebögen ermittelt: Treatment-Related Impact Measure Diabetes (TRIM-D) und Global Treatment Effectiveness Evaluation (GTEE)-Fragebögen. Die Untersuchung zeigte, dass neben einer besseren metabolischen Kontrolle das Körpergewicht günstiger verlief und weniger Hypoglykämien unter iGlarLixi auftraten. Auch die PROs waren besser unter iGlarLixi im Vergleich zu einer Therapie mit BIAsp 30 [261].

2.4.1.7.2 Lang-wirksame GLP-1-RAs

In Deutschland zugelassen: Dulaglutid, Exenatid LAR, Liraglutid, Semaglutid. In Deutschland nicht erhältlich: Albiglutid, Efglenatid.

Liraglutid

In einer randomisierten Studie bei adipösen Patienten führte Liraglutid bei allen intensivbehandelten Patienten zu einem größeren Gewichtsverlust als Placebo: Liraglutid (3 mg/d) im Vergleich zu körperlicher Aktivität allein: 8 Wochen nach einer Niedrig-Kaloriendiät zu einem Gewichtsverlust von 13,1 kg. Zum Ende der Studie (nach einem Jahr) betrug der

Gewichtsverlust bei vermehrter körperlicher Bewegung $-4,1$ kg (95 %-KI $-7,8$ bis $-0,4$; $p = 0,03$); in der Liraglutid-Gruppe $-6,8$ kg (95 %-KI $-10,4$ bis $-3,1$; $p < 0,001$); in der Kombination körperliche Aktivität plus Liraglutid $-9,5$ kg (95 %-KI $-13,1$ bis $-5,9$; $p < 0,001$). Die Kombinationstherapie führte auch zu einer Reduktion der Körperfettmasse um $3,9$ %, was ca. 2-mal höher war als in der körperlichen Aktivitätsgruppe ($-1,7$ %; 95 %-KI $-3,2$ bis $-0,2$; $p = 0,02$) und in der Liraglutid-Gruppe allein ($-1,9$ %; 95 %-KI $-3,3$ bis $-0,5$; $p = 0,009$) [262]. Für den GLP-1-Rezeptoragonisten (RA) Liraglutid zeigte die RCT (LEADER-Studie) positive Effekte auf klinisch relevante Endpunkte [263]. Das Follow-up der 9.340 Patienten betrug im Median 3,8 Jahre. Der zusammengefasste primäre Endpunkt (Erstereignis für kardiovaskulären Tod, nichttödlichen Myokardinfarkt, nichttödlichen Schlaganfall) war unter Liraglutid im Vergleich zu Placebo signifikant niedriger (13 vs. 14,9 %; HR 0,87; 95 %-KI 0,78-0,97; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und $p = 0,01$ für Überlegenheit). Weniger Patienten starben aus kardiovaskulären Gründen (4,7 vs. 6,0 %; HR 0,78; 95 %-KI 0,66-0,93; $p = 0,007$). Die Gesamtmortalität war unter Liraglutid ebenfalls geringer (8,2 vs. 9,6 %; HR 0,85; 95 %-KI 0,74-0,97; $p = 0,02$). Damit konnte erstmals auch für einen GLP-1-RA in einer RCT ein positiver Effekt auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen werden.

In einer Subanalyse der LEADER-Studienpopulation zeigte sich, dass 72 % der Patienten eine Gefäßerkrankung zu Beginn der Studie hatten. 23 % dieser Subpopulation hatten eine polyvaskuläre und 77 % eine monovaskuläre Erkrankung. Liraglutid führte im 54-monatigen Follow-up zu einer Reduktion von MACE: bei polyvaskulärer Krankheit (HR 0,82; 95 %-KI 0,66-1,02) und bei monovaskulärer Erkrankung (HR 0,82; 95 %-KI 0,71-0,95) im Vergleich zu Placebo. Bei Patienten ohne Gefäßkomplikationen fanden sich keine positiven Effekte von Liraglutid [264]. In die gleiche Richtung deutet die Analyse von Marso et al. [265], die bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko eine Reduktion von Myokardinfarkten unter Liraglutid nachweisen konnte. In der von Duan et al. 2019 publizierten Metaanalyse [266] fanden sich bei Patienten in der Liraglutid-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen niedrigere Risiken für: MACE (RR 0,89, 95 %-KI 0,82-0,96, $p = 0,002$), akuter Myokardinfarkt (RR = 0,85, 95 %-KI 0,74-0,99, $p = 0,036$), Gesamtmortalität (RR 0,84, 95 %-KI 0,74-0,96, $p = 0,009$) und kardiovaskulären Tod (RR 0,77, 95 %-KI 0,65-0,91, $p = 0,002$). Die Schlaganfallinzidenz konnte in der Liraglutid-Gruppe jedoch nicht reduziert werden (RR 0,86, 95 %-KI 0,70-1,04, $p = 0,124$).

In der Analyse sekundärer renaler Endpunkte in der LEADER-Studie war Liraglutid im Vergleich zu Placebo mit einer niedrigeren Rate der Entwicklung und Progression des renalen Komposit-Endpunktes (HR 0,78; 95 %-KI 0,67-0,92; $p = 0,003$) und der Persistenz einer Makroalbuminurie (HR 0,74; 95 %-KI 0,60-0,91; $p = 0,004$) assoziiert [267].

Eine gepoolte Analyse der Daten aus der SUSTAIN 6- (Semaglutid s. c.; Laufzeit 2,1 Jahre) und der LEADER-Studie (Liraglutid; 3,8 Jahre) zeigte eine signifikante Reduktion der Albuminurie von 24 % (95 %-KI, 20 %-27 %) im Vergleich zu Placebo im Zeitraum von 2 Jahren. Mit Semaglutid (1 mg) und Liraglutid wurde der Verlust der eGFR deutlich verlangsamt, wobei der Effekt größer war, wenn die eGFR < 60 ml/min vs. > 60 ml/min war. Der protektive Effekt beider GLP-1-RAs war demnach größer bei Menschen mit einer präexistierenden chronischen Niereninsuffizienz [268].

In einer post-hoc-Analyse der LEADER-Studie wurde untersucht, ob eine höhere jährliche Rate von Hypoglykämien (definiert als selbst gemessene Plasmaglukose von $< 3,1$ mmol/l; 56 mg/dl; Hypo-Grad 1) zu häufigen schweren Hypoglykämien (Zustand, der einer Fremdhilfe bedurfte; Hypo-Grad 2) führt. Gleichzeitig wurde die Assoziation von Hypoglykämien mit

kardiovaskulärem Outcome geprüft. Es fand sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Hypoglykämie Grad 1 (2-11 pro Jahr vs. 12 pro Jahr) und von Hypoglykämie Grad 2: adjustierte HR 5,01 [95 %-KI, 2,84-8,84]. Bei Patienten mit Hypoglykämie Grad 1 (>12 Episoden jährlich) fand sich eine klare Assoziation mit MACE (HR 1,50 [95 %-KI, 1,01-2,23]), kardiovaskulärem Tod (HR 2,08 [95 %-KI, 1,17-3,70]) und Gesamtmortalität (HR 1,80 [95 %-KI, 1,11-2,92]). Es muss daher das Ziel sein, schwere Hypoglykämien nicht nur zu registrieren, sondern auch zu dokumentieren und zu vermeiden [269].

In der LIRA-PRIME-Studie wurden unter Real-World-Bedingungen Patienten, die unter Metformin eine unzureichende metabolische Kontrolle aufwiesen (HbA1c im Mittel 8,2 %), randomisiert. Eine Gruppe wurde zu Liraglutid, die Kontrollgruppe zu einem OAD randomisiert. Je nach Präferenz des behandelnden Arztes wurden folgende OADs verordnet: SGLT-2-Inhibitor (48 %), DPP-4-Hemmer (40 %), Sulfonylharnstoff (11 %), Thiazolidendion (1,1 %) oder alpha-Glucosidase-Hemmer (0,5 %). Der Beobachtungszeitraum war unter Lira länger als unter OADs (109 vs 65 Wochen). Die Änderungen von HbA1c und Körpergewicht waren unter Lira signifikant besser als unter OAD. Die Hypoglykämieraten waren in beiden Gruppen vergleichbar [270].

Die Metaanalyse von Kristensen et al. [271] zeigte eine signifikante Reduktion von MACE von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,82-0,94; $p < 0,0001$) unter GLP-1-RA. Die Hazard Ratios waren für Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse 0,88 (95 %-KI 0,81-0,96; $p = 0,003$), für tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfall 0,84 (95 %-KI 0,76-0,93; $p < 0,0001$) und 0,91 (95 %-KI 0,84-1,00; $p = 0,043$) für nicht tödlichen und tödlichen Myokardinfarkt. GLP-1-RA führten zu einer Senkung der Gesamtmortalität von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,83-0,95; $p = 0,001$) und zur Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz von 9 % (HR 0,91; 95 %-KI 0,83-0,99; $p = 0,028$). Der zusammengesetzte renale Endpunkt (Entwicklung einer neuen Makroalbuminurie, Reduktion der eGFR, Progression zur terminalen Niereninsuffizienz) verringerte sich um 17 % (HR 0,83; 95 %-KI 0,78-0,89; $p < 0,0001$), hauptsächlich durch die Reduktion der Albuminurie. Es wurde unter GLP-1-RA nicht über ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien, Pankreatitis oder Pankreaskarzinome berichtet.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die sehr ausführliche und kritische Metaanalyse von Liu et al. [272]. Die Gesamtmortalität war etwas geringer unter GLP-1-RAs im Vergleich zu Kontrolltherapien: OR 0,89 (95 %-KI 0,80-0,98).

Die Assoziation von GLP-2-RAs mit renalen Ereignissen unter Real-World-Bedingungen wurde in einer großen skandinavischen Studie analysiert [273]. 38.731 Nutzer von GLP-1-RA (Liraglutid 92,5 %, Exenatid 6,2 %, Lixisenatid 0,7 %, Dulaglutid 0,6 %) wurden 1:1 in einer propensity-gematchten Kontrollgruppe unter DPP-4-Hemmern untersucht. Der primäre Komposit-Endpunkt (Nierenersatztherapie, renal bedingter Tod und Hospitalisierung wegen renaler Komplikationen) war unter GLP-1-RA deutlich niedriger als unter DPP-4-Inhibitor-Therapie: HR 0,76 (95 %-KI 0,68-0,85). Insbesondere die Nierenersatztherapie (HR 0,73, 95 %-KI 0,62-0,87) und die Hospitalisierungsrate (HR 0,73, 95 %-KI 0,65-0,83) waren mit GLP-1-RA signifikant niedriger.

Die GRADE Study Group verglich in einer großen Studie 4 Antidiabetika (Insulin Glargin U-100, Glimepirid, Liraglutid, oder Sitagliptin) bei Menschen mit Typ-2-Diabetes unter einer "unzureichenden" Metforminbehandlung (= basales HbA1c im Mittel 7,5 % [6,8-8,5 %]) ($n = 5047$; Diabetesdauer < 10 Jahre; Beobachtungszeit 5 Jahre). Der primäre Endpunkt war ein

HbA_{1c} von $\geq 7,0$ %. Die kumulative Inzidenzrate unterschied sich innerhalb der Studienarme: für Insulin Glargin 26,5 pro 100 Patientenjahre; für Liraglutid 26,1; Glimepirid 30,4 und für Sitagliptin 38,1. Für Patienten mit höheren Baseline-HbA_{1c}-Werten war der Benefit wesentlich größer für alle 4 Studienarme. Schwere Hypoglykämien waren selten, aber deutlich höher unter Glimepirid und Insulin Glargin (2,2 % vs 1,3 %) und deutlich geringer mit Liraglutid (1,0 %) und Sitagliptin (0,7 %). Insgesamt waren die metabolischen Vorteile für Liraglutid am höchsten [85]. In der gleichen Studie wurden mikrovaskuläre und kardiovaskuläre Endpunkte analysiert. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz bei den Parametern in Bezug auf arterielle Hypertonie und Dyslipidämie und mikrovaskulären Parametern (Albuminurie, eGFR und periphere Neuropathie). Die Therapiegruppen unterschieden sich auch nicht in der Rate für MACE, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod. Es zeigten sich aber diskrete Unterschiede im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen mit einer Rate von 1,9, 1,9, 1,4, und 2,0 in den Studienarmen für Insulin glargin, Glimepirid, Liraglutid, und Sitagliptin, resp. [86]. SGLT-2-Hemmer und neuere GLP-1-RAs wurden in dieser umfangreichen RCT jedoch nicht geprüft.

Effekte von Liraglutid auf die Leber

Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse aus 16 RCTs mit 845 Patienten zeigte, dass Liraglutid zu einer signifikanten und sicheren Reduktion des viszeralen und ektopen Leberfetts führt [274].

Dulaglutid

Im AWARD-Studienprogramm zeigten sich für Dulaglutid eine effektive Blutglukose- und Gewichtssenkung sowie eine niedrige Hypoglykämieinzidenz, wenn Dulaglutid als Mono- und Kombinationstherapie mit prandialem und basalem Insulin eingesetzt wurde. Eingeschlossen waren auch Patienten mit verschiedenen Graden einer chronischen Niereninsuffizienz. Die multizentrische (371 Studienzentren in 24 Ländern), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über die kardioresnenale Effekte einer Dulaglutid-Therapie (REWIND-Studie; 1,5 mg s. c. wöchentlich) wurde kürzlich publiziert [275]. Eingeschlossen wurden 9901 Patienten mit Typ-2-Diabetes (mittleres Alter 66 Jahre, HbA_{1c}-Wert im Mittel 7,2 %). Diese Untersuchung unterscheidet sich von den bisher veröffentlichten Studien zum kardiovaskulären und renalen Outcome unter GLP-1-RA durch folgende wichtige Punkte: längere Beobachtungsdauer (im Median 5,4 Jahre); 69 % der Studienteilnehmer hatten zwar kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber keine klinisch manifesten kardiovaskulären Vorerkrankungen; und das Verhältnis zwischen Frauen und Männern war ziemlich ausgewogen (46 % Frauen). Im Vergleich zu Placebo konnte Dulaglutid den medianen HbA_{1c}-Ausgangswert von 7,2 % über die gesamte Studie senken (HbA_{1c}: -0,46 % für Dulaglutid, + 0,16 % für Placebo; Körpergewicht: -2,95 kg Dulaglutid, - 1,49 kg Placebo). Darüber hinaus zeigte Dulaglutid eine Reduktion des sekundären kombinierten mikrovaskulären Endpunktes (HR 0,87; 95 %-KI 0,79-0,95), wobei diese Reduktion vorwiegend das renale Outcome betraf (HR 0,85; 95 %-KI 0,77-0,93; p = 0,0004). Der primäre Endpunkt 3P-MACE wurde unter Dulaglutid signifikant gesenkt (HR 0,88; 95 %-KI 0,79-0,99; p = 0,026), ebenso wie das Risiko eines nichttödlichen Schlaganfalls (HR 0,76; 95 %-KI 0,61-0,95; p = 0,017). Es fanden sich keine Risikoreduktionen für folgende Endpunkte: nicht tödlicher und tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität sowie

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz [276]. Im Vergleich zu Placebo gab es unter Dulaglutid keine Unterschiede in Bezug auf relevante Nebenwirkungen: Krebserkrankungen (Pankreas, medulläres Schilddrüsenkarzinom, andere Schilddrüsenkarzinome), akute Pankreatitis oder Pankreasenzym erhöhungen, Lebererkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Hypoglykämierate [275-277].

In einer explorativen Analyse der REWIND-Daten [277], renale Outcome-Daten betreffend, fand sich unter Dulaglutid eine signifikante Risikoreduktion für den zusammengefassten renalen Endpunkt (neu aufgetretene Makroalbuminurie, eGFR-Senkung von $\geq 30\%$ oder chronische Nierenersatztherapie; HR 0,85; 95 %-KI 0,77-0,93; $p = 0,0004$) mit dem eindeutigsten Effekt in Bezug auf die Makroalbuminurie-Komponente (HR 0,77; 95 %-KI 0,68-0,87; $p < 0,0001$).

In einer post-hoc-Analyse der REWIND-Studie betrug die Inzidenz von MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) oder nicht kardiovaskulärem Tod in der Dulaglutid-Gruppe 35,8 und in der Placebo-Gruppe 40,3 pro 1000 Personenjahre (HR 0,90, 95 %-KI 0,82-0,98, $p = 0,020$). Die Inzidenzdaten zu einem komplexeren MACE (MACE plus Herzinsuffizienz, instabile Angina oder Revaskularisierung) waren eindrücklicher: Dulaglutid vs. Placebo 67,1 vs. 74,7 pro 1000 Personenjahre: HR 0,93 (95 %-KI 0,87-0,99) $p = 0,023$ [225].

Der Outcome der REWIND-Studie in Bezug auf die kardiovaskulären Endpunkte war vergleichbar, unabhängig, ob die Patienten zu Beginn eine Metformin-Therapie hatten: Der zusammengesetzte Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod, oder Tod unbekannter Ursache zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede: mit Metformin vs. ohne Metformin: HR 0,92 (95 %-KI, 0,81-1,05) vs. mit Metformin 0,78 (0,61-0,99; Interaktion: $p = 0,18$) [278].

In einer post-hoc Analyse der REWIND-Studie mit einem Follow-up von im Mittel 5,4 Jahren fand sich unter Dulaglutid keine Reduktion von Herzinsuffizienz (HF)-Ereignissen im Vergleich zu Placebo (4,3 % vs. 4,6 %; HR 0,93, 95 %-KI, 0,77-1,12; $p = 0,456$). Bei den Studienteilnehmern mit einer Herzinsuffizienz zu Beginn der Studie (8,6 %) fanden sich keine Änderungen von MACE und HF-Ereignissen unter Dulaglutid bei Patienten mit und ohne HF. Dulaglutid führte demnach zu keiner Reduktion von HF-Ereignissen unabhängig vom Status der HF zu Beginn der Studie [279].

Die AWARD-PEDS-Studie untersuchte doppelblind über 24 Wochen junge Menschen (Alter: 10 – < 18 Jahre; BMI > 85te Perzentile; $n = 154$) mit einem Typ-2-Diabetes in einer Randomisierung 1:1:1 (Lebensstilmodifikation allein oder mit Metformin: mit oder ohne Basalinsulin: 1x/wöchentlich Dulaglutid 0,75 oder 1,5 mg s. c.). Das Sicherheitsprofil von Dulaglutid war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar. Dulaglutid führte in beiden Dosierungen zu einer besseren metabolischen Kontrolle: In den 26 Wochen hatten in der DULA-Gruppe mehr Studienteilnehmer einen HbA1c < 7,0 % (51 % vs. 14 %, $P < 0001$) und die Fastenglukose sank um 18,9 mg/dl und stieg in den Vergleichsgruppen um 17,1 mg/dl; ($p < 0,001$). Der BMI-Verlauf zeigte keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen [280].

Semaglutid

Semaglutid subkutan

Semaglutid 1 × wöchentlich s. c. zeigte im Vergleich zu anderen GLP-1-RAs eine stärkere HbA_{1c}-Wert-Senkung (−0,4 %) und einen größeren Gewichtsverlust (−2,5 kg) [281].

Im STEP-Studienprogramm wurde der Körpergewichts-reduzierende Effekt von Semaglutid in einer maximalen Dosierung von 2,4 mg wöchentlich untersucht. In der STEP-1-Studie mit Semaglutid (1 × wöchentlich s. c.) wurde in dem Beobachtungszeitraum von 68 Wochen eine mittlere Gewichtsabnahme von −14,9 % im Vergleich zu Placebo von nur −2,4 % beobachtet. Die Differenz der Gewichtsabnahme von −12,4 % war hochsignifikant. Mehr Patienten in der Semaglutid-Gruppe als in der Placebo-Gruppe erzielten Gewichtsabnahmen von ≥ 5 % (86,4 % vs. 31,5 %), ≥ 10 % (69,1 % vs. 12,0 %) und ≥ 15 % (50,5 % vs. 4,9 %), wobei die Werte alle mit einem $p = 0,001$ hochsignifikant waren [282]. In den Studien STEP 3 und STEP 4 zeigten sich ähnlich günstige Effekte von Semaglutid auf den Gewichtsverlauf [283,284].

In der SUSTAIN-6-Studie bei Typ-2-Diabetes wurde der kardiovaskuläre Nutzen durch signifikante Reduzierung des primären Endpunkts 3P-MACE gegenüber der Kontrollgruppe belegt. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko fand sich in der Semaglutid-Gruppe im Vergleich zu Placebo für den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,74; 95 %-KI 0,58-0,95) [285]. In der kürzlich erschienenen post-hoc-Analyse der SUSTAIN-6-Studie fand sich für Semaglutid 1 × wöchentlich s. c. vs. Placebo eine Risikoreduktion von MACE in allen Studienteilnehmern unabhängig von Geschlecht, Alter oder dem zu Studienbeginn vorhandenen kardiovaskulären Risikoprofil [286].

Die subkutane Applikation von Semaglutid zeigte bei der Analyse eines systematischen Reviews im Vergleich mit Liraglutid, Exenatid und Dulaglutid deutlich bessere Gewichtsabnahmen: 1 mg Semaglutid führte zu einer größeren Gewichtsabnahme als 2 mg Exenatid (−3,78 kg [95 %-KI −4,58, −2,98], $p < 0,0001$), 1,2 mg Liraglutid (−3,83 kg [95 %-KI −4,57 bis −3,09], $p < 0,0001$) und 1,5 mg Dulaglutid (−3,55 kg [95 %-KI −4,32 bis −2,78], $p < 0,0001$). Dagegen war Tirzepatid (dualer GIP/GLP-1-Rezeptor-Co-Agonist) in allen Dosierungen gegenüber 1 mg Semaglutid mit signifikanteren Gewichtsabnahmen assoziiert: 5 mg −1,9 kg [95 %-KI −2,8– −1,0], $p < 0,0001$), 10 mg −3,6 kg [95 %-KI −4,5– −2,7], $p < 0,0001$), 15 mg −5,5 kg [95 %-KI −6,4– −4,6], $p < 0,0001$) [287].

Kürzlich wurden weitere Langzeitstudien zu Endpunktdaten mit Semaglutid bei Typ-2-Diabetes und bei Adipositas publiziert.

Die FLOW-Studie untersuchte bei Typ-2-Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion den Einfluss von 1 mg Semaglutid wöchentlich auf den zusammengesetzten renalen Endpunkt Dialysepflichtigkeit, Nierentransplantation, eGFR-Abfall auf $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ oder eGFR-Abnahme um mindestens 50% und/oder renaler oder kardiovaskulärer Tod [288]. Es wurden 3.533 Studienteilnehmer (1.767 im Semaglutid-Arm) über einen medianen Zeitraum von 3,4 Jahren beobachtet, die Studie wurde vorzeitig aufgrund des Vorteils für den Semaglutid-Arm beendet. Für den primären Endpunkt zeigte sich eine relative Risikoreduktion von 24% unter Semaglutid im Vergleich zu Standardtherapie (331 vs. 410 Ereignisse; HR 0,76; 95 %-KI 0,66 – 0,88; $p = 0,0003$). Die Ergebnisse waren für zusammengesetzte renale primäre Endpunktkomponenten (HR 0,79; 95 %-KI 0,66 – 0,94) und kardiovaskulären Tod vergleichbar (HR 0,71; 95 %-KI 0,56 – 0,89). Auch die sekundären Endpunkte zeigten Vorteile

einer Therapie mit Semaglutid. Die Nebenwirkungsrate war gering und erbrachte keine unbekanntenen neuen Sicherheitssignale.

Bei Menschen mit Adipositas und kardiovaskulärer Vorerkrankung wurde in der SELECT-Studie untersucht, ob ähnlich wie bei Typ-2-Diabetes eine Behandlung mit Semaglutid in einer maximalen Dosierung von 2,4 mg pro Woche das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3) verringern kann [289]. Bei einer Beobachtungszeit von 39,8 Monaten hatten im Semaglutid-Arm 6,5% (569 der 8803 Patienten) ein kardiovaskuläres Ereignis, im Kontrollarm waren es 8,0% (701 von 8801; HR 0,80; 95 %-KI 0,72 – 0,90; $p < 0,001$).

Der Effekt von Semaglutid (2,4 mg wchtl.) bei Adipositas-bedingter Herzinsuffizienz und Typ-2-Diabetes wurde in der STEP-HFpEF Studie nach einem Jahr untersucht [290-292]. Die Teilnehmer nahmen mit Semaglutid 9,8% vom Ausgangskörpergewicht ab, in der Kontrollgruppe betrug der Gewichtsverlust 3,4% (Unterschied zwischen den Gruppen $-6,4\%$; 95 %-KI, $-7,6 - -5,2$; $p < 0,001$). Symptome der Herzinsuffizienz wurden mit dem "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CSS)" erhoben und quantifiziert. Die mittlere Änderung im KCCQ-CSS betrug 13,7 Punkte mit Semaglutid und 6,4 Punkte mit Placebo (Differenz 7,3 Punkte; 95 %-KI 4,1 – 10,4; $p < 0,001$) [291].

Semaglutid oral

In der PIONEER-6-Studie mit oralem Semaglutid 1 × tägl. ($n = 3183$ Patienten, 84,7 % > 50 Jahre mit kardiovaskulären oder chronischen renalen Komplikationen; Beobachtungszeit im Mittel 15,9 Monate) fanden sich folgende Ergebnisse: MACE wurden bei 3,8 % in der oralen Semaglutid- und 4,8 % in der Placebo-Gruppe gefunden (HR 0,79; 95 %-KI 0,57-1,11; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit); kardiovaskulärer Tod (HR 0,49; 95 %-KI 0,27-0,92); nicht tödlicher Herzinfarkt (HR 1,18; 95 %-KI 0,73-1,90); nicht tödlicher Schlaganfall (HR 0,74; 95 %-KI 0,35-1,57); Gesamtmortalität (HR 0,51; 95 %-KI 0,31-0,84) [293]. In der 2020 publizierten Metaanalyse zeigte sich, dass oral appliziertes Semaglutid gegenüber Placebo zu einer Risikoreduktion der Gesamt- (OR 0,58, 95 %-KI 0,37-0,92) und der kardiovaskulären Mortalität (OR 0,55, 95 %-KI 0,31-0,98) führte. Es zeigte aber einen neutralen Effekt im Hinblick auf Myokardinfarkt, Schlaganfall und schwere Hypoglykämien [294].

Im SUSTAIN-Programm (Semaglutid 1.0 mg 1 × wöchentlich s. c.) sank das HbA1c um 1,0 %-1,8 % deutlicher als mit Sitagliptin, Liraglutid, Exenatid (extended release), Dulaglutid, Cagliflozin und Insulin glargin. Im PIONEER-Programm senkte Semaglutid 14 mg 1× wöchentlich oral um 1,0-1,4 % stärker als Sitagliptin, Empagliflozin und vergleichbar zu Liraglutid im Beobachtungszeitraum von 26 Wochen. Während Semglutid s. c. das Körpergewicht deutlicher senkte als alle Vergleichssubstanzen, zeigte Semaglutid oral einen Vorteil gegenüber Sitagliptin und Liraglutid, aber nicht gegenüber Empagliflozin [295].

in einer neuen Analyse wurde berichtet, dass im PIONEER-Programm (PIONEER 1-5, 7 und 8) die Änderungen von HbA1c und Körpergewicht gegenüber Baseline signifikant größer unter Semaglutid oral und die Odds ratio für das Ziel HbA1c $< 7,0$ % für Semaglutid (14 mg flex) vergleichbar zu Semaglutid 7 mg und günstiger zu den Vergleichstherapien (Empagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin) waren. Bei asiatischen Patienten war die Senkung des HbA1c stärker als bei anderen ethnischen Gruppen ($-1,5$ % bis $-1,8$ % vs $-0,6$ % bis $-1,6$ %). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren signifikant häufiger unter Semaglutid oral im Vergleich zu allen anderen Vergleichssubstanzen [296]. In einer kombinierten post-hoc-

Analyse der beiden kardiovaskulären Outcome-Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurde der Effekt von Semaglutid bei Patienten mit einem Kontinuum des anfänglichen kardiovaskulären Risikos analysiert. Dabei zeigte Semaglutid im Vergleich zu Vergleichstherapien eine signifikante absolute und relative Risikoreduktion von MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) über das gesamte Spektrum des kardiovaskulären Risikos. Dies fand sich auch bei den einzelnen Komponenten von MACE [297].

In der kürzlich erschienenen erneuten Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 [298] stellten die Autoren die Analysen jedoch in einen breiteren Kontext zu den Ergebnissen der anderen Studien SUSTAIN 1-5 und PIONEER 1-5, 7-8 dar. Die Hazard Ratio für MACE betrug 0,85 mit einem großen Konfidenzintervall (95 %-KI: 0,55-1,33) wegen der geringen Eventraten in den meisten Studien.

Die Behandlung mit GLP-1-RAs oder SGLT2-Hemmern war im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren oder anderen Antidiabetika oder keiner Therapie in der Metaanalyse von Zheng SL et al. mit einer signifikant niedrigeren Gesamtmortalität verbunden (HR 0,88; 95 %-KI 0,81-0,94 bzw. HR 0,80; 95 %-KI 0,71-0,89). Ähnliche Daten fand man auch für die kardiovaskuläre Mortalität sowie für den Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz im Vergleich zu den Kontrollgruppen [299].

In der 2017 erschienenen Metaanalyse der GLP-1-RAs Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid und Semaglutid ergab sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer Nephropathie im Vergleich zu anderen Antidiabetika (OR 0,74; 95 %-KI 0,60-0,92; $p = 0,005$) [300]. Die post-hoc-Analyse von Mann et al. [301] der Studien SUSTAIN 1-7 zeigte, dass Semaglutid initial zu einer Verminderung der eGFR bei normaler und leicht eingeschränkter Nierenfunktion (in der SUSTAIN-6-Studie mit 1,0 mg Semaglutid) führte. Ab der Woche 30 fand sich in den Studien SUSTAIN 1-5 und in SUSTAIN 7 und in Woche 104 für SUSTAIN 6 kein Unterschied der eGFR zwischen den Semaglutid- vs. den Placebo-Gruppen. In den Studien SUSTAIN 1-6 sank die Albuminurie bei Patienten mit Mikro- und Makroalbuminurie. Bei Patienten mit Normoalbuminurie fand sich kein Unterschied der Albuminurie vom Beginn der Studie bis zu deren Ende.

Empagliflozin und Semaglutid oral zeigen vergleichbare kardiovaskuläre Mortalitäts-Risiken. Die jährlichen NNT (Number Needed to Treat) für Empagliflozin in der EMPA-REG-OUTCOME Studie betrug 141 (95 %-KI, 104-230) und für Semaglutid oral in der PIONEER 6-Studie ebenfalls 141 (95 %-KI, 95-879). Die Kosten für die zwei Therapieoptionen sind aber deutlich günstiger für Empagliflozin, sodass diese Tatsache bei der Therapieentscheidung sicherlich eine Rolle spielen sollte [302].

Verglichen mit Placebo führte Semaglutid oral (7 und 14 mg) in einer aktuellen Metaanalyse von 11 RCTs mit 9.821 Patienten zu einer Reduktion des HbA_{1c} um 1,06 % (95 %-KI, 0,81-1,30) und 1,10 % (95 %-KI, 0,88-1,31) resp. Im Vergleich mit anderen Antidiabetika führte Semaglutid zu einer Verringerung des HbA_{1c} um 0,26 % (95 %-KI, 0,15-0,38) und 0,38 % (95 %-KI, 0,31-0,45) resp. Die höhere Dosierung von Semaglutid (14 mg) erhöhte nicht die Inzidenz des Absetzens der Medikation wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen [303].

Die Effekte von Semaglutid nach s. c. und oraler Applikation auf ischämische zentralnervöse Komplikationen wurde in den SUSTAIN 6 und PIONEER 6 Studien untersucht. Von einer Gesamtzahl von Studienteilnehmern ($n = 6480$) hatten 106 einen Schlaganfall (1 Ereignis/100 Patientenjahre der Beobachtungszeit (PYO)). Semaglutid reduzierte die Schlaganfall-Inzidenz

im Vergleich zu Placebo (0,8 vs. 1,1 Ereignis/100 PYO; HR 0,68 [95 %-KI, 0,46-1,00]; p = 0,048) bedingt vorwiegend durch die Verminderung des Risikos für ein Small vessel Okklusion: 0,3 vs. 0,7 Ereignisse/100 PYO; HR 0,51 [95 %-KI, 0,29-0,89]; p = 0,0017). Die Hazard Ratio für das Risiko für jede Form der Ischämie betrug unter der Semaglutid-Therapie im Vergleich zu Placebo 0,60 (95 %-KI, 0,37-0,99) [304]. In einer Metanalyse von 28 RCTs mit 74 148 Patienten fanden die Autoren, dass insbesondere für Dulaglutid und Semaglutid (s. c. und oral) im Vergleich zu Placebo es zu einer signifikanten Risiko-Reduktion von ischämischen Schlaganfällen kam (RR 0,83; 95 %-KI, 0,76-0,91; I²=0%). Dies war insbesondere bei den Menschen mit kürzerer Diabetesdauer und einer höheren eGFR zu beobachten [305].

Semaglutid und G-BA

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

Albiglutid

Sicherheits- und kardioresnale Outcome-Daten wurden für Albiglutid publiziert [306,307]. Die kardiovaskulären Endpunktdaten zu Albiglutid (HARMONY-Outcomes-Trial [308]) wurden im Jahr 2018 analysiert und publiziert. Zu diesem Zeitpunkt war Albiglutid weltweit bereits aus dem Handel genommen worden (Juli 2017). In die HARMONY-Studie wurden 9463 Patienten eingeschlossen und randomisiert (Albiglutid 30-50 mg, n = 4731; Placebo n = 4732). Der Beobachtungszeitraum betrug im Median lediglich 1,6 Jahre. Es fanden sich keine Hinweise für einen Unterschied in den beiden Studienarmen bezüglich wichtiger Nebenwirkungen. Im 3P-MACE zeigte sich bereits nach dieser kurzen Studiendauer eine signifikante Risikoreduktion mit Albiglutid (HR 0,78; 95 %-KI 0,68-0,90; Nichtunterlegenheit p = 0,0001, Überlegenheit p = 0,0006).

In einer kürzlich erschienenen Publikation berichteten die Autoren, dass Albiglutid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter einer Basis-Bolus-Insulintherapie in 54 % der Studienteilnehmer Albiglutid prandiales Insulin vollständig ersetzen konnte mit gleichzeitiger Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, Reduktion von Hypoglykämien und des Körpergewichts [309].

Da Albiglutid in Deutschland nicht im Handel ist, wurde keine Aktualisierung der Studien durchgeführt.

Efpeglenatid

Efpeglenatid ist ein Exendin-basierter GLP-1-RA, der in großen RCTs bei 4.076 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer kardiovaskulären Krankengeschichte oder einer Niereninsuffizienz (eGFR 25,0 bis 59,9 ml/min.) und einem anderen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht wurde. Die Patienten wurden 1:1:1 (Efpeglenatid 4 mg: Efpeglenatid 6 mg: Placebo) randomisiert und nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,8 Jahren analysiert. Der primäre Endpunkt war MACE. Dieser wurde bei 7,0 % mit Efpeglenatid und 9,2 % mit Placebo gefunden: HR 0,73; 95 %-KI 0,58-0,92; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,007$ für Überlegenheit. Der zusammengesetzte renale Endpunkt (Verminderung der eGFR oder Makroalbuminurie) fand sich bei 13 % in der Efpeglenatid- und 18,4 % in der Placebo-Gruppe: HR 0,68; 95 %-KI 0,57-0,79; $p < 0,001$) [310].

Die Analyse der Wirkung von Efpeglenatid in einer Kombination mit einem SGLT-2-Hemmer (zu Beginn keinen vs. einen SGLT-2-Hemmer) im Vergleich zu Placebo ergab einen deutlich reduzierten MACE von HR 0,74 [95 %-KI, 0,58-0,94] vs. 0,70 [0,37-1,30], renaler zusammengesetzter Endpunkt HR 0,70 [0,59-0,83] vs. 0,52 [0,33-0,83] und MACE oder Tod HR 0,74 [0,59-0,93] vs. 0,65 [0,36-1,19]). Die Schlussfolgerung der AMPLITUDE-O-Studie ist, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Efpeglenatid unabhängig von der Begleitmedikation zu sein scheint und damit die Kombination beider Wirkprinzipien sinnvoll ist [311].

In der AMPLITUDE-O-Studie fanden Gerstein et al. [312], dass bei einem Follow-up im Mittel von 1,8 Jahren, Efpeglenatid im Vergleich zu Placebo dosisabhängig den MACE signifikant reduzierte: bei 6 mg Efpeglenatid 35 % (HR, 0,65 [95 %-KI, 0,5-0,86]; $p = 0,0027$), und bei 4 mg 18 % (HR, 0,82 [95 %-KI, 0,63-1,06]; $p = 0,14$). In der höheren Dosis Efpeglenatid kam es ebenfalls zu einer Verbesserung des sekundären Endpunktes MACE, koronare Revaskularisierung, Hospitalisierung wegen instabiler Angina mit einer HR von 0,73 ($p = 0,011$). Der renale zusammengesetzte Endpunkt (neu entwickelte Makroalbuminurie, ≥ 40 % Reduktion der eGFR oder terminale Niereninsuffizienz) verbesserte sich ebenfalls: HR, 0,63 für 6 mg, $p < 0,0001$; HR, 0,73 für 4 mg, $p = 0,0009$).

Efpeglenatid ist in Europa nicht zur Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassen und daher nicht verfügbar.

2.4.1.8 Duale Inkretinagonisten

Tirzepatid (GIP/GLP-1-Rezeptoragonist)

Tirzepatid ist ein dualer Rezeptoragonist (RA), der in isolierten Zellsystemen sowohl GIP-Rezeptoren (bevorzugt) als auch GLP-1-Rezeptoren binden und aktivieren kann [313]. Tirzepatid ist ein lineares Peptid mit 39 Aminosäuren, die entweder (in größerer Anzahl) der Sequenz des Glukoseabhängigen insulinotropen Peptides (GIP), dem Glucagonähnlichen Peptid-1 (GLP-1) oder dem Exendin-4 (Carboxy-Terminus) entlehnt sind [314]. Einige wenige Positionen sind mit Alpha-Amino-Buttersäure oder frei gewählten Aminosäuren besetzt. Tirzepatide besitzt eine Seitenkette aus einer Di-Fettsäure mit 20 C-Atomen, die ähnliche wie bei Liraglutid und Semaglutid die Bindung an Albumin vermittelt. Tirzepatid vereint die Wirkungen beider Herkunftspeptide in einem neuen Molekül [315,316]. Tirzepatid wird einmal wöchentlich iniziert, die Startdosis beträgt 2,5 mg und alle 4 Wochen kann die Dosis um weitere 2,5 mg wöchentlich gesteigert werden bis zu einer Maximaldosis von 15 mg. Die Nebenwirkungen sind wie bei GLP-1RA gastrointestinaler Natur und von Qualität, Intensität

und Dauer in etwa vergleichbar. In der RCT-Studie SURPASS 1 war Tirzepatid in allen Dosierungen (5 mg, n = 121; 10 mg, n = 121; 15 mg, n = 121) im Vergleich zu Placebo (n = 115) am Ende der Studie (40 Wochen) überlegen: Der mittlere HbA1c-Wert sank vom Ausgangspunkt um 1,87 % (20 mmol/Hb), 1,89 % (21 mmol/Hb) bzw. 2,07 % (23 mmol/mol Hb) ab. Es fand sich kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien. Unter Placebo stieg der Wert um 0,04 % (+ 0,4 mmol/mol Hb). Tirzepatid führte dosisabhängig zu einem Gewichtsverlust von 7,0 bis 9,5 kg [317]. Beim Vergleich der metabolischen Effekte war Tirzepatid Semaglutid nicht unterlegen, sondern überlegen in Bezug auf Reduktion des HbA1c-Werts und des Körpergewichts [318]. Auch in den übrigen Studien des SURPASS-Studienprogramms in dem die o.g. Dosierungen von Tirzepatid gegenüber anderen Standardtherapien des Typ-2-Diabetes inklusive unterschiedlicher Regime der Insulintherapie untersucht wurde, führte die Behandlung mit Tirzepatid zu vergleichbaren Absenkungen des HbA1c und zu vergleichbaren Gewichtsreduktionen wie in den bereits detailliert erwähnten Studien SURPASS 1 und 2. Unter Tirzepatid erreichten in der hohen Dosierung von 15 mg einmal wöchentlich auch ca. 40% bis 60% der Studienteilnehmenden einen HbA1c <5,7% und damit eine Normalisierung des HbA1c. Tirzepatid verbesserte außerdem Parameter für eine chronische Leberverfettung und das Lipidprofil [319,320]. Soweit bekannt, ist dieser Effekt jedoch nur unter laufender Therapie zu beobachten [321]. Zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie der Adipositas unabhängig vom Vorliegen eines Typ-2-Diabetes wurde Tirzepatid im Rahmen des SURMOUNT-Studienprogramms untersucht, in dem sich Körpergewichtsreduktionen durch Tirzepatid von etwa 15% bis 20% des Ausgangsgewichts unter Therapie beobachten ließen [322]. Seit Ende 2023 ist Tirzepatid in Deutschland zur Therapie des Typ-2-Diabetes und zur Therapie der Adipositas zugelassen. In letzterer Indikation ist es jedoch nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig, da nach Anlage II der Arzneimittelrichtlinie für die Indikation Adipositas Tirzepatid unter die Rubrik "Lifestylemedikamente" fällt. Diesbezüglich sei an dieser Stelle auch an das gemeinsame Statement der DDG und des BVND "Statement: Evidenzbasierte und wirtschaftliche Verordnung von GLP-1- und GLP-1/GIP- Rezeptoragonisten bei Typ-2-Diabetes" verwiesen [323].

Die prospektive RCT zur kardiovaskulären Sicherheit (SURPASS-CVOT) wird voraussichtlich Ende 2024 / Anfang 2025 beendet sein. In einer vorab festgelegten ("pre-specified") kardiovaskulären Metaanalyse unter Einschluss aller 7 RCTs (SURPASS-Programm) mit Daten über eine Intervention von > 26 Wochen wurde die Zeit bis zum 1. Ereignis von MACE-4 (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) zwischen Tirzepatid und den Vergleichssubstanzen (Insulin degludec, Insulin glargin, Semaglutid (1 mg) oder Dulaglutid (1,5 oder 0,75 mg) berechnet. Die HRs waren für Tirzepatid versus Vergleichssubstanzen: MACE-4 0,80 (95 %-KI, 0,57-1,11), kardiovaskulärer Tod 0,90 (95 %-KI, 0,50-0,61) und für Gesamtmortalität 0,80 (95 %-KI, 0,51-1,25) [324]. In den 7 RCTs, die für eine weitere Metaanalyse verwendet wurden, zeigte Tirzepatid im Vergleich zu den Vergleichstherapien eine wenn auch relativ geringe Reduktion der mittleren Plasmaglukose, eine deutlich bessere Gewichtsabnahme im Vergleich zu GLP-1-RAs zwischen 1,7 kg (Tirzepatid 5 mg) und 7,2 kg (Tirzepatid 15 mg). Die Hypoglykämieraten waren vergleichbar mit Placebo, aber deutlich geringer als unter Basalinsulin. Speziell mit einer Tirzepatid-Dosis von 15 mg kam es zu vermehrter Übelkeit OR 5,60 [95 %-KI, 3,12-10,06], Erbrechen OR 5,50 [95 %-KI, 2,40-12,59]) und Durchfällen OR 3,31 [95 %-KI, 0,40-7,85]. Eine vorzeitige Beendigung der Tirzepatid-Therapie war daher häufiger [325].

In der ersten Cochrane-Analyse von Tirzepatid wurden 6 RCTs (n = 3484 Patienten) eingeschlossen [326]. Tirzepatid hatte in dieser Analyse signifikant günstigere Effekte auf Plasmaglukose (prandial und postprandial), HbA1c, Lipidprofil und besonders eindrücklich auf die Gewichtsentwicklung im Vergleich zu Dulaglutid, Semaglutid, Insulin degludec und Insulin glargin im Zeitraum von einem Jahr. Wegen der Daten-Heterogenität und des Publikations-Bias stuften die Autoren aber die bisherigen Daten im Grading auf moderat bis niedrig ein.

2.2 Nutzen einer Therapie mit GLP-1-RAs und SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

Ein aktueller systematischer Review mit Metanalyse und Metaregression untersuchte den kardiovaskulären und renalen Nutzen von GLP-1-RAs mit Ausnahme von Tirzepatid [327]. Dazu wurden 34 Berichte von 22 RCTs analysiert (9 GLP-RAs-, 13 SGLT-2-Inhibitoren-Studien). Diese schlossen 154.649 Studienteilnehmer ein (mittleres Alter 62-72 Jahre). Alle RCTs hatten ein niedriges Bias-Risiko. Die Ergebnisse sind in der **Tab. 6** zusammengefasst, in der der absolute Nutzen der GLP-1-RAs und der SGLT-2-Inhibitoren abhängig vom anfänglichen kardiovaskulären Risiko dargestellt werden. Die "Number Needed to Treat" ist nach Berechnungen der Autoren bei hohem vaskulären Risiko 9 und die höchste 5-Jahres absolute Risikoreduktion für die Herzinsuffizienz zeigte sich bei den Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko unter SGLT-2-Hemmern und betrug 11,6 % [327,328].

Tab. 6 Kardiovaskuläre und renale Nutzen unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo in einer aktuellen umfangreichen Metaanalyse. Daten nach [327]

Endpunkte		Hazard Ratio (95 %-KI)	Absolute Risikoreduktion, % (5 Jahre)
Kardiovaskuläre Mortalität	GLP-1-RAs	0,87 (0,80-0,96)	1,16
	SGLT-2-Inhibitor	0,86 (0,81-0,92)	1,33
MACE	GLP-1-RAs	0,87 (0,79-0,97)	2,18
	SGLT-2-Inhibitor	0,88 (0,82-0,95)	2,12
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	GLP-1-RAs	0,89 (0,81-0,99)	0,8
	SGLT-2-Inhibitor	0,70 (0,67-0,74)	4,25
Kombinierter Renaler Endpunkt	GLP-1-RAs	0,84 (0,73-0,97)	0,98
	SGLT-2-Inhibitor	0,65 (0,58-0,74)	2,57

KI: Konfidenzintervall; GLP-1-RAs: Glucagon-like peptide-1-Rezeptoragonisten; SGLT-2: sodium-dependent glucose co-transporter 2.

2.3 Sicherheitsaspekte von GLP-1-RAs

Eine **Retinopathie** blieb unter GLP-1-RAs unverändert bis auf Semaglutid, das einen negativen Einfluss auf Augenhintergrundveränderungen aufwies (OR 1,75; 95 %-KI 1,10-2,78; p = 0,018) [329]. Ob dies mit der raschen Optimierung des Stoffwechsels im Zusammenhang steht, wird diskutiert [330]. Im Übrigen waren nur Patienten mit vorbestehender Retinopathie betroffen. Eine entsprechende Studie zur Klärung des Retinopathierisikos unter Semaglutid wurde aufgelegt (ClinicalTrials.Gov NCT03 811 561). Die Metaanalyse von Avgerinos et al. über orales Semaglutid zeigte jedoch keinen Hinweis auf eine höhere Rate

von Retinopathien [294]. Die Metaanalysen von Sattar [330], von Bethel et al. [331] und Wang et al. [332] fanden auch kein höheres Risiko für eine Retinopathie unter GLP-1-RAs. Auch in der AngioSafe T2D-Studie bekräftigen die Autoren, dass GLP-1-RA keinen Effekt auf die Angiogenese und keine Assoziation von GLP-1-RA-Exposition auf eine schwere Retinopathie zeigten [333].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse mit 13 RCTs fand, dass GLP-1-RAs (eingeschlossen waren Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid) mit einem erhöhten Risiko für eine rasche Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie assoziiert waren: OR 1,23, 95 %-KI 1,05-1,44. Die Assoziation war in Subgruppen von RCTs mit einer längeren Studiendauer (52 Wochen) (OR 1,2, 1,00-1,43) signifikant. Bei Studienteilnehmern in RCTs aus verschiedenen Ländern (OR 1,2, 0,99-1,46) oder Patienten mit einer Diabetesdauer ≥ 10 Jahre (OR 1,19, 0,99-1,42) war die Assoziation nicht signifikant [334].

Pankreatitis und Cholezystolithiasis sowie Neoplasien: Von 113 Studien, die in die Analyse von Monami et al. [335] eingeschlossen wurden, fanden sich in 13 Studien keine Angaben zu einer Pankreatitis. In 72 Studien wurden keine Pankreatitis- und Pankreaskarzinom-Ereignisse berichtet. Bei den verbliebenen Studien ($n = 28$) war die Inzidenz von Pankreatitis und Pankreaskarzinomen unter GLP-1-RAs vergleichbar mit den Vergleichsmedikationen (Pankreatitis OR 0,93; 95 %-KI 0,65-1,34; $p = 0,71$; Pankreaskarzinome OR 0,94; 95 %-KI 0,52-1,70; $p = 0,84$). Das Risiko für Gallensteine war jedoch erhöht (OR 1,30; 95 %-KI 1,01-1,68; $p = 0,041$). In der 2020 publizierte umfangreiche Analyse von RCTs mit inkretinbasierten Therapien (SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin), EXAMINE (Alogliptin), TECOS (Sitagliptin), ELIXA (Lixisenatide) sowie Liraglutide in LEADER und Semaglutid in SUSTAIN-6) konnte im Gegensatz zu Therapien mit DPP-4-Inhibitoren keine signifikante Risikosteigerung für Pankreatitis und Pankreaskarzinome für GLP-1-RA gefunden werden [336]. In der Metaanalyse von Cao et al. fand sich ebenfalls kein Hinweis für ein erhöhtes Krebsrisiko unter der Therapie mit GLP-1-RAs [337]. In der 2018 publizierte Metaanalyse von Bethel et al. [338] wurden keine Unterschiede in Bezug auf Pankreatitis, Pankreaskarzinom und medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Patienten unter GLP-1-RA-Therapie im Vergleich zu mit Placebo behandelten Studienteilnehmern berichtet. Auch die große multinationale populationsbasierte Kohortenstudie mit 1 532 513 Patienten, die vom 1. Januar 2007 bis zum 30. Juni 2013 eingeschlossen und bis 30. Juni 2014 nachverfolgt wurden, zeigte keine Assoziation mit einem höheren Risiko für eine Pankreatitis unter inkretinbasierten Therapien im Vergleich mit anderen OADs [339]. Diese Daten passen zu den Ergebnissen einer Metaanalyse von Real-World-Daten, die ebenfalls keinen Hinweis für ein höheres Risiko für eine Pankreatitis unter inkretinbasierten Therapien fand [339-341].

Die Rate von Cholangiokarzinomen war unter inkretinbasierter Therapie in einer großen kürzlich erschienen Kohortenstudie nicht erhöht [342]. Auch in einer aktuellen Metaanalyse fand sich kein Hinweis für ein höheres Risiko für Mamma-Neoplasien unter GLP-1-RA-Therapie [343].

In der Metaanalyse von 14 Beobachtungsstudien zeigten Hidayat et al. [344] keine Assoziation zwischen GLP-1-RA-Therapien und einem erhöhten Karzinom-Risiko. So konnte beim Zusammenschluss aller Daten auch kein erhöhtes Pankreas-Karzinom-Risiko nachgewiesen werden (RR 1,04, 95 %-KI 0,87, 1,24). Die besonderen Probleme der eingeschlossenen Studien sind kurze Beobachtungszeiten (≤ 5 Jahre) und ein hohes Bias-Risiko aufgrund von Confounding-Faktoren.

2.4 Inkretinbasierte Therapien und Fettleber

Nichtalkoholische Fettleber (MASLD, früher NAFLD) ist ein Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes, ist häufig bei Menschen mit Typ-2-Diabetes vorhanden und ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert. In einer kürzlich erschienenen Studie mit einer Beobachtungsdauer von 72 Wochen wurden 380 Patienten mit MASH (früher NASH) und einer Fibrose F2 und F3 randomisiert und erhielten Semaglutide s. c. (0,1 mg; n = 80 oder 0,2 mg; n = 78 oder 0,4 mg; n = 82) oder Placebo (n = 80). Im Gegensatz zu Placebo fand sich eine Rückbildung der Fettleber ohne Progredienz der Fibrose bei Semaglutid: 40 % in der 0,1-mg-Gruppe, 36 % in der 0,2-mg-Gruppe und 59 % in der 0,4-mg-Gruppe. In der Placebogruppe betrug die Verbesserung nur 17 % ($p < 0,001$ für Semaglutid 0,4 mg vs. Placebo). Neoplasien (benigne, maligne oder nicht spezifiziert) wurden jedoch bei 15 % der Patienten in der Semaglutid- und bei 8 % in der Placebo-Gruppe gefunden, wobei keine spezifischen Organmanifestationen beobachtet wurden [345].

In einer Substudie der SURPASS-3-Studie wurden 296 Patienten randomisiert für eine Therapie mit Tirzepatid 5 mg, n = 71; Tirzepatid 10 mg, n = 79; Tirzepatid 15 mg, n = 72; und Insulin degludec, n = 74) teilzunehmen. Die Ausgangsdaten (demographisch und klinisch) waren ähnlich. Der Ausgangsfettgehalt der Leber (LFC) betrug 15,7%. Nach 52 Wochen wurden die Daten der Patienten mit Tirzepatid 10 und 15 mg gepoolt (LFC: -8,1 %) und mit der Gruppe unter Insulin degludec (LFC: 3,4 %) verglichen. Der Unterschied von -4,7 % war signifikant (95 %-KI -6,72 -2,70; $p < 0,0001$). Es fand sich unter Tirzepatid auch eine Reduktion des viszeralen Fetts, des abdomiellen subkutanen Fetts und des Körpergewichts. Diese Änderungen waren jedoch nicht signifikant [346].

Eine klinische Studie bei Patienten mit Metabolic Dysfunction-Associated Steato-Hepatitis (mit und ohne Typ 2 Diabetes; SYNERGY-NASH) und Fibrosegrad 2 bzw. 3 zeigte bei Therapie mit Tirzepatid (5, 10, oder 15 mg pro Woche) eine gegenüber Placebo-Behandlung gesteigerte Häufigkeit eines Rückgangs der Steatohepatitis ohne Verschlechterung der Fibrose (primärer Endpunkt) und einer Verminderung des Fibrosegrades um mindestens eine Kategorie ohne Verschlechterung der Steatohepatitis (Leberbiopsien) [347].

In der kürzlich aktualisierten S2k-Leitlinie Nichtalkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde Folgendes mit starkem Konsens empfohlen [348]:

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

Aktuellere Information zu den einzelnen GLP-1-RAs im Zusammenhang mit einer MASLD finden sich bei der Diskussion der einzelnen GLP-1-RAs.

2.5 Kombination von GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Inhibitoren

Verglichen mit einer GLP-1-RA-Monotherapie war bei 7 analysierten Studien mit einer Kombinationstherapie von GLP-1-RA/SGLT2-Hemmern (n = 1913 Patienten) der HbA_{1c}-Wert um 0,61 % (95 %-KI –1,09 % bis –0,14 %, 4 Studien) niedriger, die Körpergewichtsreduktion betrug (–2,59 kg, –3,68 bis –1,51 kg, 3 Studien) und die Senkung des systolischen Blutdrucks (–4,13 mmHg, –7,28 bis –0,99 mmHg, 4 Studien). Verglichen mit einer Monotherapie mit SGLT2-Hemmern zeigte die Kombination von GLP-1-RA/SGLT2-Hemmern eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 0,85 %, –1,19 % bis –0,52 %, 6 Studien) und des systolischen Blutdrucks (–2,66 mmHg, –5,26 bis –0,06 mmHg, 6 Studien). Das Körpergewicht war in 5 analysierbaren Studien unverändert (–1,46 kg, –2,94 bis 0,03 kg). Die Kombinationstherapie führte nicht zu vermehrten schweren Hypoglykämien. Daten zu klinischen Endpunkten waren unzureichend [349]. In drei Fall-Kontrollstudien wurde die Assoziation einer Therapie mit SGLT-2-Hemmer, GLP-1-RAs und deren Kombination mit dem Risiko für MACCE (schwere kardiovaskuläre, Herzinsuffizienz und cerebrale Ereignisse) untersucht. Die Daten stammen aus England und Wales (primary care data from the Clinical Practice Research Datalink and Secure Anonymised Information Linkage Databank with linkage to hospital and mortality records). Jeder Patient mit einem MACCE wurde gematcht mit bis zu 20 Kontrollpersonen. Von den 336.334 Personen mit Typ-2-Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankungen entwickelten 5,5 % einen MACCE. In einer Typ-2-Diabetes-Kohorte mit 411 206 Personen ohne Herzinsuffizienz (HI) hatten 4,4 % eine HF. Verglichen mit anderen Therapieregimes fanden sich adjustierte gepoolte OR (95 %-KI) für MACCE mit SGLT-2-Hemmer 0,82 (0,73, 0,92), mit GLP-1-RAs 0,93 (0,81, 1,06) und mit der Kombination aus SGLT2-Inhibitoren plus GLP-1-RAs 0,70 (0,50, 0,98). Vergleichbare Daten erhielt man für die HI: SGLT2-Inhibitoren 0,49 (0,42, 0,58), GLP-1-RA 0,82 (0,71, 0,95), und SGLT2i/GLP-1-RA 0,43 (0,28, 0,64) [328,349,350].

2.6 Insuline

Bei den vielfältigen Möglichkeiten der oralen antidiabetischen Therapie mit oder ohne Kombination mit GLP-1-RAs kann eine Insulintherapie in vielen Fällen in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Eine notwendige Insulingabe sollte dann jedoch nicht – wie teilweise zu beobachten – um Jahre verzögert werden [351]. Dabei ist die Insulintherapie gut mit anderen Antidiabetika kombinierbar, und die Vielzahl der Insuline und Injektionshilfen erleichtert eine Individualisierung der Therapie.

Eine umfangreiche Diskussion über neue Insuline würde jedoch den Rahmen dieser Praxisempfehlungen bei Weitem sprengen. Aber als Beitrag zu 100 Jahre Insulin wurden umfangreiche Reviews publiziert [352-354].

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

2.6.1 Basalinsulin-Analoga

Insulin degludec (n = 3818) ist Insulin glargin 100 (n = 3819) in der Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Hinblick auf MACE nicht unterlegen. Die HbA_{1c}-Werte waren in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren identisch (7,5 ± 1,2 %), die Nüchtern-

Plasmaglukosewerte waren aber unter Insulin degludec signifikant niedriger. Die Hazard Ratio betrug 0,91 (95 %-KI 0,78-1,06) für den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall). Dagegen war die Rate schwerer Hypoglykämien (sekundärer Endpunkt) unter Insulin degludec (4,9 %) signifikant niedriger als unter Insulin glargin 100 (6,6 %) (HR 0,60; 95 %-KI 0,48-0,76; $p < 0,001$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen wie benigne und maligne Neoplasien war vergleichbar (DEVOTE-Study [355]). In der DEVOTE-Studie konnte erneut gezeigt werden, dass nachgewiesene schwere Hypoglykämien in einem Zeitraum von 15-365 Tagen vor dem klinischen Endpunkt mit einer erhöhten Rate der Gesamtmortalität assoziiert waren [356].

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass **Insulin glargin 300** ein flacheres Wirkprofil besitzt, dass die Wirkung etwas länger anhält und die Tag-zu-Tag-Variabilität geringer ist als unter Insulin glargin 100. Die metabolischen Kontrollen waren unter beiden Insulinen vergleichbar, während die Rate nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin glargin 300 signifikant niedriger war als unter Insulin glargin 100 [357-359].

Im DELIVER-PROGRAMM wurden die elektronischen Gesundheitsdaten (Real-World-Daten) von Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin glargin 300 erhielten, verglichen mit denen, die mit Insulin glargin 100, Insulin detemir oder Insulin degludec behandelt wurden [360]. Gla-300 zeigte wie Insulin degludec eine bessere blutglukosesenkende Effektivität im Vergleich zu Gla-100 oder Insulin detemir und signifikant niedrigere Hypoglykämieraten. Damit fanden sich unter Real-World-Bedingungen die gleichen positiven metabolischen Effekte wie bei RCTs.

Insulin glargin 100-Biosimilar: Pharmakokinetik und -dynamik sind für Insulin glargin 100 und Insulin glargin 100-Biosimilar bei Menschen ohne und mit Typ-2-Diabetes vergleichbar [361-362]. In der Metaanalyse von Yamada et al. [363] fanden sich keine Unterschiede zwischen Biosimilar-Insulinen und den Original-Insulinen in Bezug auf HbA_{1c}-Wert, Fasten-Plasmaglukose, Hypoglykämien, Injektionsstellenreaktionen, Insulin-Antikörper, allergische Reaktionen und Mortalität.

Beim Vergleich verschiedener Insulinanaloga (Insulin glargin und Insulin degludec) mit Humaninsulin fand sich in einer großen Kohortenstudie aus Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden und Großbritannien kein Hinweis für ein erhöhtes Karzinomrisiko, weder für Insulin glargin noch für Insulin degludec im Vergleich zu Humaninsulin für die 10 untersuchten Karzinome in einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren [364].

Nauck et al. [365] führten aktuell eine Analyse über den Head-to-Head-Vergleich von IBGLMs (kurz- und langwirkende GLP-1-RAs und Tirzepatid) und Basalinsulinen (NPH, glargin, detemir, degludec) durch. Primärer Endpunkt war die Differenz in der HbA_{1c}-Reduktion zwischen den beiden Substanz-Gruppen. Die sekundären Endpunkte waren Fasten-Plasmaglukose, Körpergewicht, HbA_{1c}, Hypoglykämien, Blutdruck und Lipide. In allen Studien ($n = 20$) mit insgesamt 11 843 Patienten zeigte sich eine Reduktion des HbA_{1c} um 0,48 % (0,45-0,52) mehr unter IBGLMs als unter Basalinsulinen. Dieser Effekt wurde vor allem nachweisbar unter den langwirkenden GLP-1-RAs und Tirzepatid (gepoolte Dosierungen: $\Delta\text{HbA}_{1c} -0,90$ [-1,06; -0,75]). Kurzwirksame GLP-1-RAs waren vergleichbar effektiv zu Basalinsulin ($p = 0,90$). Alle IBGLM-Subgruppen führten signifikant zu einem niedrigeren Körpergewicht (-4,6 [-4,7; -4,4] kg) insbesondere Tirzepatid (-12,0 [-13,8-10] kg). Sie reduzierten Hypoglykämien, den Blutdruck und verbesserten die Dyslipidämie. Das Bias-Risiko war bei allen Studien gering. IBGLM führten zu vermehrten Nebenwirkungen mit

einer höheren Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen und zu einer höheren Abbruchrate des entsprechenden Medikaments. Die Autoren unterstreichen aufgrund der Analysen erneut, dass bei Therapieeskalation zu injizierbaren Pharmaka primär IBGLMs anstelle von Basalinsulinen in Betracht gezogen werden sollten.

Insulin icodec: Dieses Insulin-Analog wurde für 1×-wöchentliche Injektionen entwickelt. Die protrahierte Wirkung und Clearance dieses Insulins erfolgt durch die Anbindung von Albumin an eine C20-Fettsäuren-Seitenkette des Insulins und der Substitution von 3 Aminosäuren des Insulin-Moleküls (A14E, B16H and B25H). Dies führte zu pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Eigenschaften mit einer mittleren Halbwertszeit von 196 Stunden und zu einem gleichmäßigen Glukosesenkenden Profil über eine Woche [366]. In einer der ersten RCT über 26 Wochen mit 1×/wöchentlichem Insulin icodec führte dieses Insulin zu einem Sicherheitsprofil und zu einer Blutglukosesenkung vergleichbar mit der von Insulin glargin U 100 [367]. Vergleichbare Wirkungen konnten auch Bajaj et al. berichten [368]. Im ONWARDS-Programm (1-5) wurden mehrere RCTs über die Effekte von Insulin icodec bei Menschen mit Typ-2-Diabetes aufgesetzt und z. T. bereits publiziert. So fanden sich in der randomisierten (1:1), offenen internationalen Studie über 26 Wochen (ONWARDS 4 Trial) beim Vergleich der Wirkungen von Insulin icodec 1× wöchentlich versus Insulin glargin U 100 1× täglich in Kombination mit 2-4 täglichen Insulin aspart-Injektionen vergleichbare Verbesserungen in den Plasmaglukose-Kontrollparametern unter Insulin icodec. Dies war verbunden mit weniger Basalinsulin-Injektionen, niedrigeren Dosen von Bolus-Insulin ohne vermehrte Hypoglykämie-Raten unter Insulin icodec [369]. Die Metanalyse von Ribeiro et al. [370] mit 3 Studien in denen Insulin icodec mit Insulin glargin verglichen wurde, zeigt auch dass Insulin icodec im Vergleich mit Insulin glargin U 100 mit einer wenn auch geringen Reduktion des HbA_{1c} und einer höheren Time in Range (TIR) bei vergleichbarer Rate von Hypoglykämien assoziiert war. In der randomisierten, offenen ONWARDS 2-Studie wurden die Wirkungen von Insulin icodec mit der von Insulin degludec verglichen [371]. Bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes unter einer Basal-Insulin-Behandlung mit OAD wurde auf Insulin degludec oder Insulin icodec umgestellt. In der Beobachtungszeit von 26 Wochen fand sich in beiden Therapiearmen eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes mit leichter Überlegenheit in der Senkung des HbA_{1c} für Insulin icodec verbunden mit einer geringen Gewichtszunahme, sowie einer statistisch nicht signifikanten Zunahme der Hypoglykämien Grad 2 und 3.

2.6.2 Kombinationen von langwirkendem Insulin plus GLP-1-RA

Die fixe Kombination von langwirkendem Insulin plus GLP-1-RA oder freie Kombinationen simultan oder konsekutiv haben Vorteile im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie mit prandialem und basalem Insulin in Bezug auf Therapieadhärenz, Rate von Unterzuckerungen, den Gewichtsverlauf und den Verbrauch von Insulin. Im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie traten mit GLP-1-RA jedoch häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf [372-374]. In einer aktuellen Metaanalyse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Kombinationen von Basalinsulin mit langwirkenden GLP-1-RA in Bezug auf Gewichtsreduktion, HbA_{1c}-Wert-Senkung, niedrigere Nüchternglukosewerte und Vorteilen in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen den Kombinationen von Basalinsulin mit kurzwirksamen GLP-1-RA überlegen waren [375].

In einer Vergleichsstudie von Insulin glargin 100 mit dem GLP-1-RA Lixisenatid (iGlar-Lixi) mit der Kombination von biphasischen Insulin aspart 30 (30 % Insulin aspart und 70 % Insulin aspart Protamin) über 26 Wochen war iGlar-Lixi der Insulin-Fixkombination überlegen: HbA_{1c}-0,2 % [97,5 %, KI -0,4-0,1], Körpergewicht -1,9 kg [95 %-KI, -2,3-1,4]). Die Inzidenz und die Rate an Hypoglykämien (Grad 1 und 2) war unter iGlar-Lixi signifikant niedriger [376].

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

2.6.3 Schnellwirkende Insulin-Analoga

Insulin lispro 200 zeigt potenzielle Vorteile eines höher konzentrierten Insulins vor allem bei starker Insulinresistenz (z. B. Adipositas), da weniger Volumen bei gleicher Menge Insulin injiziert werden muss. Im Vergleich zu Insulin lispro 100 zeigte Insulin lispro 200 signifikante Verbesserungen der Variabilität der Nüchtern glukose, des HbA_{1c}-Werts, der Hypoglykämierate und der Zufriedenheit mit der Therapie. Gleichzeitig konnten 20 % Insulin eingespart werden [377].

Das **ultraschnelle Insulin aspart** hat infolge rascherer Absorption eine doppelt so schnelle Anflutung im Blut und damit insbesondere in den ersten 30 Minuten nach Injektion eine etwa 50 % höhere Insulinwirkung mit signifikant niedrigeren postprandialen Blutglukosewerten. Wegen des schnelleren Wirkungseintritts ist es noch besser steuerbar, insbesondere bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und solchen mit einer Insulinpumpentherapie [378]. Ultraschnelles Insulin aspart zeigte im Vergleich zu Insulin aspart bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (ONSET 2 Trial) eine vergleichbare Reduktion des HbA_{1c}-Werts (Beobachtungszeit 26 Wochen); die Glukosewerte 1 Stunde postprandial waren nach Injektion von schnellem Insulin aspart signifikant niedriger, aber nicht die 2-4 Stunden nach einer Testmahlzeit. Die Gesamtraten schwerer Hypoglykämien waren nicht unterschiedlich zwischen den beiden Insulinpräparationen. Das relative Risiko von Hypoglykämien 0-2 Stunden postprandial war unter schnellem Insulin aspart jedoch signifikant höher (RR 1,60; 95 %-KI 1,13-2,27) [379].

Die Insulinwirkung von ultraschnell wirkendem Insulin lispro (URLI = Ultra Rapid Lispro Insulin) führte zu einer deutlich besseren postprandialen Glukosekontrolle, ganz gleich, ob dieses Insulin vor, während oder nach der Mahlzeit (-15 bis + 15 Minuten) s. c. gespritzt wurde [380]. Die postprandialen Glukose-Exkursionen über 5 Stunden wurden mit URLI um 29 % bis 105 % gesenkt. Aktuelle Daten zur günstigeren Pharmkokinetik und -dynamik von URLI im Vergleich zu Insulin lispro wurden für die subkutane Injektion und die kontinuierliche Gabe für Patienten mit Typ-1-, wie Typ-2-Diabetes publiziert [381].

Literatur

- [1] Lawall H, Huppert P, Rümenapf G et al. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Register Nr. 065-003 2015. (gültig bis 29.11.2020, in Überarbeitung)
- [2] Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109 063
- [3] Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes 2016. www.leitlinien.de/nvl/html/netz.hautkomplikationen. (Gültigkeit abgelaufen)
- [4] Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen 2018. www.leitlinien.de/nvl/diabetes/fusskomplikationen. (wird überprüft, da Gültigkeit abgelaufen)
- [5] Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025
- [6] Gill D, Cameron AC, Burgess S et al. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease. Evidence From Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension* 2021; 77: 383-392
- [7] Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 4. Auflage. www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz
- [8] Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung, Version 6. www.leitlinien.de/themen/khk
- [9] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Suppl. 1): S219-S230
- [10] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. 2023. DOI: 10.6101/AZQ/000503. www.leitlinien.de/diabetes (aufgerufen 15.06.2024)
- [11] The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154
- [12] The Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with longterm cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913-921
- [13] Gregg EW, Lin J, Bardenheier B et al. Impact of Intensive Lifestyle Intervention on Disability-Free Life Expectancy: The Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1040-1048
- [14] Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI; Look AHEAD Research Group et al. Weight change 2 years after termination of the intensive lifestyle intervention in the Look AHEAD Study. *Obesity* 2020; 28: 893-890
- [15] Rijal A, Nielsen EE, Adhikari TB et al. Effects of adding exercise to usual care in patients with either hypertension, type 2 diabetes or cardiovascular disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br J Sports Med* 2023; 57: 930-939
- [16] Thomsen S, Westergaard Kristensen GD, Weigelt N et al. Maintaining changes in physical activity among type 2 diabetics – A systematic review of rehabilitation interventions. *Scand J Med Sci Sports* 2021; 31: 1582-1591

-
- [17] Jansson AK, Chan LX, Lubans DR et al. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diab Res Care* 2022; 10: e002 595
- [18] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54: 353-368
- [19] García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Díez J et al. Exercise training-induced changes in exerkin concentrations may be relevant to the metabolic control of type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sport Health Sci* 2023; 12: 147-157
- [20] Martin RA, Viggars MR, Esser KA. Metabolism and exercise: the skeletal muscle clock takes centre stage. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19: 272-284
- [21] Lazarus B, Wu A, Shin JI et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function. A community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 903-910
- [22] Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R et al. Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid? *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107879
- [23] Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ et al. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trails among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1620-1629
- [24] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 313-324
- [25] Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA et al. Metformin and secondor third generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD012 368
- [26] Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycemic drug-naive patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J* 2021; 42: 2574-2576
- [27] Scherthner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism* 2022; 130: 155-160
- [28] Gonzalez-Gonzalez JG, Solis RC, Gonzalez-Colmenero AD et al. Effect of metformin on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109821
- [29] Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D et al. Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2021; 44: 2775-2782
- [30] Tan J, Wang Y, Liu S et al. Long-Acting Metformin Vs. Metformin Immediate Release in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2021; 12: 669814
- [31] Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 409-419
- [32] Rahmani J, Manzari N, Thompson J et al. The effect of metformin on biomarkers associated with breast cancer outcomes: a systematic review, meta-analysis, and dose-response of randomized clinical trials. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 37-49
- [33] Aljofan M, Riethmacher D. Anticancer activity of metformin: a systematic review of the literature. *Future Sci OA* 2019; 5: FSO410
- [34] Feng Z, Zhou X, Liu N. et al. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14 955

-
- [35] Lv Z and Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol* 2020; 11: 191
- [36] Prodromidou A, Lekka S, Fotiou A et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50: 102164
- [37] Mesquita LA, Spiazzi BF, Piccoli GF et al. Does metformin reduce the risk of cancer in obesity and diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26: 1929-1940
- [38] Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism* 2022; 133: 155223
- [39] Wang Q, Shi M Effect of metformin use on the risk and prognosis of colorectal cancer in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2022; 33: 191-199
- [40] Matarese G. The link between obesity and autoimmunity Overnutrition could lead to loss of self-tolerance by impinging on immune regulation. *Science* 2023; 379: 1298-1300
- [41] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19: 460-476
- [42] Wensink MJ, Lu Y, Tian L. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring. A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 665-673
- [43] Khunti K, Knighton P, Zaccardi F et al. Prescription of glucose lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 293-303
- [44] Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical Management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 786-798
- [45] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 546-550
- [46] Wargny M, Potier L, Gourdy P et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia* 2021; 64: 778-794
- [47] Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 695-697
- [48] Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 11-30
- [49] Müssig K, Gallwitz B, Haak T et al. Diabetes im Krankenhaus. *Diabetol Stoffwechs* 2024; 19 (Suppl 2). doi: 10.1055/a-2312-0315
- [50] Oshima M, Jun M, Ohkuma T et al. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia* 2019; 62: 1988-1997
- [51] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572
- [52] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE on behalf of the CAROLINA Investigators et al. Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-1116
- [53] Rados DV, Pinto LC, Remonti LR et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med* 2016; 13: e1001 992

-
- [54] Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: A methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40: 706-714
- [55] Bain S, Druyts E, Balijepalli C et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 329-335
- [56] Zhuang XD, He X, Yang DY et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166 371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 79
- [57] Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-analysis of sulfonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther* 2018; 9: 1431-1440
- [58] Simpson SH, Lee J, Choi S et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 43-51
- [59] Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009 008
- [60] Hemmingsen B, Schroll JB, Jorn Wetterslev J et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2: E162-E175
- [61] Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci M et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomized, multicenter trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887-897
- [62] Ogundipe O, Mazidi M, Chin KL et al. Real-world adherence, persistence, and in-class switching during use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis involving 594,138 patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2021; 58: 39-46
- [63] Khan MS, Solomon N, DeVore AD. Clinical Outcomes With Metformin and Sulfonylurea Therapies Among Patients With Heart Failure and Diabetes. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 198-210
- [64] Volke V, Katus U, Johannson A et al. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 251
- [65] Wang H, Cordiner RLM, Huangm Y et al. Cardiovascular Safety in Type 2 Diabetes With Sulfonylureas as Second-Line Drugs: A Nation-Wide Population-Based Comparative Safety Study. *Diabetes Care* 2023; 46: 967-977
- [66] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786
- [67] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Suppl 1): S158-S178
- [68] Chen K, Kang D, Yu M et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1029-1033
- [69] Patorno E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan C et al. Using real world data to predict findings of an ongoing phase IV cardiovascular outcome trial: Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride. *Diabetes Care* 2019; 42: 2204-2210
- [70] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326

-
- [71] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335
- [72] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242
- [73] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular Events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79
- [74] Perkovic V, Toto R, Cooper ME et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1803-1812
- [75] Monami M, Ahrén B, Dicembrini I et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 112-120
- [76] Xu S, Zhang X, Tang L et al. Cardiovascular effects of dipeptidylpeptidase- 4 inhibitor in diabetic patients with and without established cardiovascular disease: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med* 2017; 129: 205-215
- [77] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all cause mortality in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580-1591
- [78] Ling J, Cheng P, Ge L et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase- 4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network metaanalysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 249-272
- [79] Li L, Li S, Deng K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016; 352: i610
- [80] Guo WQ, Li L, Su Q et al. Effect of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on heart failure: A network meta-analysis. *Value Health* 2017; 20: 1427-1430
- [81] Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849-870
- [82] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8-16
- [83] Xie Y, Bowe B, Gibson AK et al. Comparative Effectiveness of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and Sulfonylureas on Risk of Kidney Outcomes: Emulation of a Target Trial Using Health Care Databases. *Diabetes Care* 2020; 43: 2859-2869
- [84] Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10: CD013 650
- [85] The GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387: 1063-1074
- [86] The GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387: 1075-1088
- [87] Dougherty J, Guirguis E, Thornby KA et al. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 65-79
- [88] Kumar J, Memon RS, Shahid I et al. Antidiabetic drugs and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 44-51

-
- [89] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025
- [90] Koufakis T, Mustafa OG, Zebekakis P et al. Oral antidiabetes agents for the management of inpatient hyperglycaemia: so far, yet so close. *Diabet Med* 2020; 37: 1418-1426
- [91] Du H, Wang DW, Chen C. The potential effects of DPP-4 inhibitors on cardiovascular system in COVID-19 patients. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 10274-10278
- [92] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 1379-1386
- [93] Yang Y, Cai Z, Zhang J. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0251 916
- [94] Khunti K, Knighton P, Zaccardi F et al. Prescription of glucose lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 293-303
- [95] Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism* 2022; 131: 155196
- [96] Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 284-286
- [97] Pinto LC, Rados DV, Barkann SS et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 782
- [98] Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 1238
- [99] Overbeek JA, Bakker M, van der Heijden AAWA et al. Risk of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on site specific cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34: e3004
- [100] Dicembrini I, Monterecci C, Nreu B et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159: 107 981
- [101] Bea S, Son H, Bae JH et al. Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26: 108-117
- [102] Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018; 360: k872
- [103] Li G, Crowley MJ, Tang H et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and risk of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2019; 42: e119-e121
- [104] Radel JA, Pender DN, Shah SA. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Inflammatory Bowel Disease Risk: A Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 697-704
- [105] He L, Wang J, Ping F et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2022; 377: e068 882
- [106] Storgaard H, Gluud LL, Bennett C et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166 125

-
- [107] Monami M, Liistro F, Scatena A et al. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1213-1222
- [108] Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 495-502
- [109] Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA et al. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Metab* 2018; 44: 112-120
- [110] Seidu S, Kunutsor SK, Cos X et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12: 265-283
- [111] Rådholm K, Wu JH, Wong MG et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes – A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 140: 118-128
- [112] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8-16
- [113] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagonlike peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580-1591
- [114] Aronson R, Frias J, Goldman A et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1453-1460
- [115] Hollander P, Hill J, Johnson J et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on Metformin. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1335-1343
- [116] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39
- [117] Zaman M, Memon RS, Amjad A et al. Effect of ertugliflozin on glycemic levels, blood pressure and body weight of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2020; 19: 1873-1878
- [118] Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-2124
- [119] Täger T, Atar D, Agewall S et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 1421-1435
- [120] Liu L, Shi FH, Xu H et al. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2022; 12: 752 440
- [121] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26 431
- [122] Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386: 2024-2034

-
- [123] Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018; 55: 503-514
- [124] Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2394-2404
- [125] Dave CV, Schneeweiss S, Patorno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 434-438
- [126] McGovern AP, Hogg M, Shields BM et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e001 238
- [127] Engelhardt K, Ferguson MCK, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 543-548
- [128] Ge S, Liu R, Mao Y et al. Safety of SGLT2 Inhibitors in Three Chronic Diseases. *Int Heart J* 2023; 64: 246-251
- [129] Yang JY, Wang T, Pate V et al. Real-world evidence on sodium2glucose cotransporter-2 inhibitor use and risk of Fournier's gangrene. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e000 985
- [130] Silverii GA, Dicembrini I, Monami M et al. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 272-275
- [131] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657
- [132] Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 Individuals. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2348-2355
- [133] Bai Y, Jin J, Zhou W et al. The safety outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with different renal function: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 1365-1374
- [134] Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J* 2021; 42: 1728-1738
- [135] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: e2903
- [136] Tang HL, Li DD, Zhang JJ et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 1199-1206
- [137] Li X, Li T, Cheng Y et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated metaanalysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3170
- [138] Hidayat K, Du X, Shi BM. Risk of fracture with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in real-world use: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2019; 30: 1923-1940
- [139] Zhuo M, Hawley CE, Paik JM et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors With Fracture Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2130 762
- [140] Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 2300-2303
- [141] Monami M, Nreu B, Zannoni S et al. Effects of SGLT2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53-60

-
- [142] Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017; 60: 1385-1389
- [143] Liu J, Li L, Li S et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1619-1627
- [144] Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2133-2145
- [145] Thiruvengkatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2019; 123: 27e36
- [146] Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and perioperative considerations. *Anaesthesia* 2018; 73: 1008-1018
- [147] Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2019; 846: 23-29
- [148] Shi Q, Nong K, Vandvik PO et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2023; 381: e074 068
- [149] He G, Yang G, Huang X et al. SGLT2 inhibitors for prevention of primary and secondary cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung* 2023; 59: 109-116
- [150] Aziri B, Begic E, Jankovic S et al. Systematic review of sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors: a hopeful prospect in tackling heart failure-related events. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 1499-1530
- [151] Ahmad Y, Madhavan MV, Stone GW et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 383-390
- [152] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 757-767
- [153] Marilly E, Cottin J, Cabrera N et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia* 2022; 65: 2000-2010
- [154] Cao H, Rao X, Jia J et al. Effects of sodium-glucose co-transporter- 2 inhibitors on kidney, cardiovascular, and safety outcomes in patients with advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2023; 60: 325-335
- [155] Mannucci E, Gallo M, Giaccari A et al. for SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 444-453
- [156] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357
- [157] Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-617
- [158] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. DAPACKD Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446
- [159] Mosenson O, Raz I, Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care* 2022; 45: 2350-2359

-
- [160] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139: 2516-2527
- [161] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528-2536
- [162] Schechter M, Wiviott SD, Raz I et al. Effects of dapagliflozin on hospitalisations in people with type 2 diabetes: post-hoc analyses of the DECLARE-TIMI 58 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 233-241
- [163] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. DAPA-HF study. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008
- [164] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27: 1954-1960
- [165] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22-31
- [166] Waijer SW, Vart P, Cherney DZI et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia* 2022; 65: 1085-1097
- [167] Solomon SD, McMurrayJJV, Claggett et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098
- [168] Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e010 080
- [169] Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1302-1310
- [170] Vardeny O, Fang JC, Desai AS. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 2022; 28: 2504-2511
- [171] Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 56-65
- [172] Jhund PS, Kondo T, Butt JH et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patientlevel, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28: 1956-1964
- [173] Kawai Y, Uneda K, Yamada T et al. Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183: 109146
- [174] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845-854
- [175] Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174: 108737
- [176] Bae JH, Park EG, Kim S et al. Comparative Renal Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Individual Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36: 388-400
- [177] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide- 1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573

-
- [178] Kaze AD, Zhuo M, Seoyoung C et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 47
- [179] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128
- [180] Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH et al. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3025-3035
- [181] McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 949-959
- [182] Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334
- [183] Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 610-621
- [184] Verma S, Mazer CD, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: sub-analysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomized trial. *Diabetologia* 2018; 61: 1712-1723
- [185] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424
- [186] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143: 326-336
- [187] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143: 337-349
- [188] Verma S, Dhingra NK, Butler J et al. EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 35-45
- [189] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461
- [190] Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ et al. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 146: 1046-1055.
- [191] Packer M, Butler J, Zannad F et al. for the EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 1531-1533
- [192] Butler J, Milton Packer M, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 416-426
- [193] Bhm M, Anker S, Mahfoud F. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 396-407
- [194] Sharma A, Ferreira JP, Zannad F et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1337-1348

-
- [195] Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. *Circulation* 2022; 146: 279-288
- [196] Biegus J, Voors AA, Collins SP. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 41-50
- [197] Staplin N, Wanner C et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117-127
- [198] Alnsasra H, Tsaban G, Solomon A et al. Effect of Dapagliflozin Versus Empagliflozin on Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: Cost per Outcome Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023; 23: 323-328
- [199] Butler J, Jones WS, Udell JA et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024; 390: 1455-1466
- [200] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435
- [201] Rosenstock J, Frias J, Páll D et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 520-529
- [202] Hollander P, Liu J, Hill J et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 193-207
- [203] Cherney DZI, Heerspink HJL, Frederich R et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials. *Diabetologia* 2020; 63: 1128-1140
- [204] Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial; VERTIS CV Investigators. *Diabetologia* 2021; 64: 1256-1267
- [205] Marrs JC, Anderson SL. Ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Context* 2020; 9: 2020-7-4
- [206] Dagogo-Jack S, Pratley RE, Cherney DZI et al. Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: an analysis from the VERTIS CV randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9: e002484
- [207] Pratley RE, Cannon CP, Cherney DZI. Cardiorenal outcomes, kidney function, and other safety outcomes with ertugliflozin in older adults with type 2 diabetes (VERTIS CV): secondary analyses from a randomised, double-blind trial. *Lancet Healthy Longev* 2023; 4: e143-e154
- [208] Cheng Q, Zou S, Feng C et al. Effect of ertugliflozin on renal function and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e33198
- [209] Zhao LM, Huang JN, Qiu M et al. Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27362
- [210] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306
- [211] Yu J, Li J, Leaver PJ et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Cardiovasc Res* 2021; 118: 1103-1114
- [212] Zhou F, Du N, Zhou L et al. The safety of sotagliflozin in the therapy of diabetes mellitus type 1 and type 2: A meta-analysis of randomized trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 968478

-
- [213] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117-128
- [214] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B et al. for SCORED investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129-139
- [215] Avgerinos I, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Sotagliflozin for patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 106-114
- [216] Zhou P, Tan Y, Hao Z et al. Effects of SGLT2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1144838
- [217] Gu Y, Sun L, Zhang W et al. Comparative efficacy of 5 sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: A GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1102792
- [218] Alfayez AI, Alfallaj JM, Mobark MA et al. An Update on the Effect Of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev* 2024; 20: e250523217349
- [219] Zou CY, Liu XK, Sang YQ et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. A metaanalysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e18245
- [220] Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis update. *Am Heart J* 2021; 233: 86-91
- [221] Qiu M, Ding L, Zhou H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine* 2021; 100: e25121
- [222] Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 14
- [223] Li CX, Liang S, Gao L et al. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0244689
- [224] Lin FJ, Wang CC, Hsu CN et al. Reno-protective effect of SGLT- 2 inhibitors among type 2 diabetes patients with different baseline kidney function: a multi-center study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 203
- [225] Lin DS, Lee JK, Hung CS et al. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021; 64: 2676-2686
- [226] Teo YH, Yoong CSY, Syn NL et al. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 1453-1464
- [227] Teo YH, Teo YN, Syn NL et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019463
- [228] Barbarawi M, Al-Abdoun A, Barbarawi O et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 951-960
- [229] Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 236

-
- [230] Giugliano D, Longo M, Caruso P et al. Sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1672-1676
- [231] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26431
- [232] Riley DR, Essa H, Austin P et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and with combination therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 2897-2909
- [233] The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group* and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose cotransporter- 2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 1788-1801
- [234] He G, Yang G, Huang X et al. SGLT2 inhibitors for prevention of primary and secondary cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung* 2023; 59: 109-116
- [235] Mannucci E, Gallo M, Giaccari A et al. for SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 444-453
- [236] Yang Q, Lang Y, Yang W et al. Efficacy and safety of drugs for people with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease on kidney and cardiovascular outcomes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 198: 110592
- [237] Liu Y, An C, Liu P et al. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *Ren Fail* 2023; 45: 2217287
- [238] Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation* 2024; 149: 450-462
- [239] Forbes AK, Suckling RJ, Hinton W et al. Sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors and kidney outcomes in real-world type 2 diabetes populations: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 2310-2330
- [240] Spiazzi BF, Naibo RA, Wayerbacher LF et al. Sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors and cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 198: 110621
- [241] Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59: 1333-1339
- [242] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E et al. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „thrifty substrate“ hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108-1114
- [243] Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 603-622
- [244] Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61: 2098-2210
- [245] Yurista SR, Chong CR, Badimon JJ et al. Therapeutic Potenzial of Ketone Bodies for Patients With Cardiovascular Disease: JACC Stateof-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1660-1669

-
- [246] Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET et al. Glucagon-like peptide- 1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 123-139
- [247] Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ et al: Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 2011; 60: 1561-1565
- [248] Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1263-1273
- [249] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-1250
- [250] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239
- [251] Fudim M, White J, Pagidipati NJ et al. Effect of Once-weekly exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus with and without heart failure and heart failure-related outcomes. Insights from the EXSCEL trial. *Circulation* 2019; 140: 1613-1622
- [252] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Effects of exenatide longacting release on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 1051-1060
- [253] Jabbour SA, Frías JP, Ahmed A et al. Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 2528-2536
- [254] Bethel MA, Patel RA, Merrill P et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105-113
- [255] van der Aart – van der Beek AB, van Raalte DH, Guja C et al. Exenatide once weekly decreases urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and elevated albuminuria: Pooled analysis of randomized active controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1556-1566
- [256] Tamborlane WV, Bishai R, Geller D et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 1833-1840
- [257] Inaishi J, Saisho Y. Exenatide Once Weekly for Management of Type 2 Diabetes: A Review. *Clin Pharmacol* 2022; 14: 19-26
- [258] Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257
- [259] Home P, Blonde L, Kalra S et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2179-2188
- [260] Ferrannini E, Niemoeller E, Dex T et al. Fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide (iGlarLixi) improves β -cell function in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1159-1165
- [261] Polonsky WH, Giorgino F, Rosenstock J et al. Improved patient-reported outcomes with iGlarLixi versus premix BAsp 30 in people with type 2 diabetes in the SoliMix trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 2364-2372
- [262] Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med* 2021; 384: 1719-1730
- [263] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322

-
- [264] Verma S, Bhatt DL, Bain SC et al. Effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and polyvascular disease. *Circulation* 2018; 137: 2179-2183
- [265] Marso SP, Nauck MA, Monk Fries T et al. Myocardial infarction subtypes in patients with type 2 diabetes mellitus and the effect of liraglutide therapy (from the LEADER Trial). *Am J Cardiol* 2018; 121: 1467-1470
- [266] Duan CM, Wan TF, Wang Y et al. Cardiovascular outcomes of liraglutide in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98: e17860
- [267] Mann JFE, Ørsted DD, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-848
- [268] Shaman AM, Bain SC, Bakris GL et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022; 145: 575-585
- [269] Heller SR, Geybels MS, Iqbal A et al. A higher non-severe hypoglycaemia rate is associated with an increased risk of subsequent severe hypoglycaemia and major adverse cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes in the LEADER study. *Diabetologia* 2022; 65: 55-64
- [270] Unger J, Allison DC, Kaltoft M et al. Maintenance of glycaemic control with liraglutide versus oral antidiabetic drugs as add-on therapies in patients with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone: A randomized clinical trial in primary care (LIRA-PRIME). *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 204-211
- [271] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785
- [272] Liu J, Li L, Deng K et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2017; 357: j2499
- [273] Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B et al. Use of glucagon like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43: 1326-1335
- [274] He F, Chen W, Xu W et al. Safety and efficacy of liraglutide on reducing visceral and ectopic fat in adults with or without type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 664-674
- [275] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131-138
- [276] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a doubleblind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130
- [277] Dagenais GR, Rydén L, Leiter LA et al. Total cardiovascular or fatal events in people with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors treated with dulaglutide in the REWIND trial: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 199
- [278] Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J* 2021; 42: 2565-2573
- [279] Branch KRH, Dagenais GR, Avezum A et al. Dulaglutide and cardiovascular and heart failure outcomes in patients with and without heart failure: a post-hoc analysis from the REWIND randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1805-1812
- [280] Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P et al. for the AWARD-PEDS Investigators. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 387: 433-443
- [281] Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR et al. Comparing once weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2019; 45: 102-109

-
- [282] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al., STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002
- [283] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al.; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1403-1413
- [284] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M et al.; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1414-1425
- [285] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844
- [286] Leiter LA, Bain SC, Hramiak I et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 73
- [287] Stretton B, Kovoov J, Bacchi S et al. Weight Loss With Subcutaneous Semaglutide Versus Other Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists In Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Intern Med J* 2023; 53: 1311-1320
- [288] Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391: 109-121
- [289] Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-2232
- [290] Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med* 2023; 29: 2358-2365
- [291] Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 390: 1394-1407
- [292] Butler J, Shah SJ, Petrie MC et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 2024; 403: 1635-1648
- [293] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851
- [294] Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 335-345
- [295] Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645617
- [296] Aroda VR, Bauer R, Christiansen E. Efficacy and safety of oral semaglutide by subgroups of patient characteristics in the PIONEER phase 3 programme. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1338-1350
- [297] Husain M, Bain SC, Holst AG et al. Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 156
- [298] Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645566
- [299] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagonlike peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580-1591

-
- [300] Dicembrini I, Nreu B, Scatena A et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54: 933-941
- [301] Mann JFE, Hansen T, Idorn T et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 880-893
- [302] Hammerman A, Moore CM, Aboalhasan E. Usefulness of Empagliflozin Versus Oral Semaglutide for Prevention of Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2022; 170: 128-131
- [303] Li A, Su X, Hu S, Wang Y. Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 198: 110605
- [304] Strain WD, Frenkel O, James MA et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 2022; 53: 2749-2757
- [305] Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S et al. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 1806-1812
- [306] Home PD, Ahrén B, Reusch JEB et al. Three-year data from 5 HARMONY phase 3 clinical trials of albiglutide in type 2 diabetes mellitus: Longterm efficacy with or without rescue therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 131: 49-60
- [307] Ahrén B, Carr MC, Murphy K et al. Albiglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An integrated safety analysis of the HARMONY phase 3 trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126: 230-239
- [308] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Harmony outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529
- [309] Rosenstock J, Nino A, Soffer J et al. Impact of a Weekly Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist, Albiglutide, on Glycemic Control and on Reducing Prandial Insulin Use in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Multiple Insulin Therapy: A Randomized Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 2509-2518
- [310] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 896-907
- [311] Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH. Efglenatide and Clinical Outcomes With and Without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2022; 145: 565-574
- [312] Gerstein HC, Li Z, Ramasundarahettige C et al. Exploring the Relationship Between Efglenatide Dose and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Insights From the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2023; 147: 1004-1013
- [313] Coskun T, Sloop KW, Loghin C et al. LY3298 176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18: 3-14
- [314] Zhao F, Zhou Q, Cong Z et al. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nat Commun* 2022; 13: 1057
- [315] Frias JP, Nauck MA, Joanna Van et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebocontrolled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 938-946
- [316] Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 525-544

-
- [317] Rosenstock J, Wysham C, Frías JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143-155
- [318] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes; SURPASS-2 Investigators. *N Engl J Med* 2021; 385: 503-515
- [319] Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 1352-1355
- [320] Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA et al. The dual glucosedependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2451-2459
- [321] Frías JP. An update on tirzepatide for the management of type 2 diabetes: a focus on the phase 3 clinical development program. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2023; 18: 111-130
- [322] Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr* 2023; 32: 25-45
- [323] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Bundesverband niedergelassener Diabetologen (BVND). Statement: Evidenzbasierte und wirtschaftliche Verordnung von GLP-1- und GLP-1/GIP-Rezeptoragonisten bei Typ-2-Diabetes. 26.03.2024. <https://www.ddg.info/politik/stellungnahmen/ddg-stellungnahme-zur-nutzenbewertung-tirzepatid>; letzter Stand: 15.06.2024
- [324] Sattar N, McGuire DK, Pavo I. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; 28: 591-598
- [325] Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022; 17: 1-11
- [326] Dutta D, Surana V, Singla R et al. Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; 25: 475-489
- [327] Rodriguez-Valadez JM, Tahsin M, Fleischmann KE et al. Cardiovascular and Renal Benefits of Novel Diabetes Drugs by Baseline Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Diabetes Care* 2023; 46: 1300-1310
- [328] Simms-Williams N, Treves N, Yin H et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. *BMJ* 2024; 385: e078242
- [329] Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-897
- [330] Sattar N, Lee MMY, Kristensen S et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653-662
- [331] Bethel MA, Diaz R, Castellana N. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care* 2021; 44: 290-296
- [332] Wang F, Mao Y, Wang H et al. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2022; 42: 17-28
- [333] Gaborit B, Julla JB, Besbes S et al. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists, Diabetic Retinopathy and Angiogenesis: The AngioSafe Type 2 Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz069

-
- [334] Yoshida Y, Joshi P, Barri S et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes – A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2022; 36: 108255
- [335] Monami M, Nreu B, Scatena A et al. Safety issues with glucagonlike peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1233-1241
- [336] Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ et al. Incretin-based glucoselowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 699-704
- [337] Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2019; 66: 157-165
- [338] Azoulay L, Filion KB, Platt RW et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1464-1473
- [339] Wang T, Wang F, Gou Z et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324 515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 32-41
- [340] Tang Y, Zhang L, Zeng Y et al. Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1016639
- [341] Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care* 2024; 47 (00): 1-16. doi: 10.2337/dci24-0003. Online ahead of print
- [342] Ueda P, Wintzell V, Melbye M et al. Use of incretin-based drugs and risk of cholangiocarcinoma: Scandinavian cohort study. *Diabetologia* 2021; 64: 2204-2214
- [343] Piccoli GF, Mesquita LA, Stein C et al. Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 912-921
- [344] Hidayat K, Zhou YY, Du HZ et al. A systematic review and metaanalysis of observational studies of the association between the use of incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2023; 32: 107-125
- [345] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113-1124
- [346] Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 393-406
- [347] Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2401943. Online ahead of print
- [348] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025
- [349] Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Glucagon-like peptide- 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1857-1868
- [350] Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 909-918

-
- [351] Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 488-496
- [352] Landgraf R, Aberle J. Hundert Jahre – Insulin bleibt aktuell und notwendig. *Diabetologie* 2021; 16: 1-13
- [353] Retnakaran R, Zinman B. The ongoing evolution of basal insulin therapy over 100 years and its promise for the future. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24 (Suppl 1): 17-26
- [354] Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P et al. One-hundred years evolution of prandial insulin preparations: From animal pancreas extracts to rapid-acting analogs. *Metabolism* 2022; 126: 15435
- [355] Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2017; 377: 723-732
- [356] Pieber TR, Marso SP, McGuire DK et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018; 61: 58-65
- [357] Lau IT, Lee KF, So WY et al. Insulin glargine 300 U/mL for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 273-284
- [358] Ritzel R, Roussel R, Giaccari A et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 541-548
- [359] Bonadonna RC, Renard E, Cheng A et al. Switching to insulin glargine 300 U/mL: Is duration of prior basal insulin therapy important? *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 19-25
- [360] Blonde L, Bailey T, Sullivan SD et al. Insulin glargine 300 units/mL for the treatment of individuals with type 2 diabetes in the real world: A review of the DELIVER programme. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1713-1721
- [361] Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963 016 insulin glargine and EU and US-approved versions of lantus insulin glargine in healthy subjects: Three randomized euglycemic clamp studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 2226-2233
- [362] Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963 016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, doubleblind controlled trial (ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metabol* 2015; 17: 734-741
- [363] Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K et al. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1787-1792
- [364] But A, De Bruin ML, Bazelier MT et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING fivecountry cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 1691-1703
- [365] Nauck MA, Mirna AEA, Quast DR. Meta-analysis of head-to-head clinical trials comparing incretin-based glucose-lowering medications and basal insulin: An update including recently developed glucagonlike peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide/GLP-1 receptor co-agonist tirzepatide. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 1361-1371
- [366] Nishimura E, Pridal L, Glendorf T. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9: e002301
- [367] Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A et al. for the NN1436-4383 Investigators. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med* 2020; 383: 2107-2116
- [368] Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled on daily basal insulin: a phase 2 randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 1586-1594

-
- [369] Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet* 2023; 401: 1929-1940
- [370] Ribeiro E Silva R, de Miranda Gauza M, Schramm Guisso ME et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs. Once-Daily Insulin Glargine U100 for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of phase 2 randomized controlled trials. *Arch Endocrinol Metab* 2023; 67: e000614
- [371] Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 414-425
- [372] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. Insulin and glucagonlike peptide1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017; 40: 614-624
- [373] Guja C, Frías JP, Somogyi A et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1602-1161
- [374] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2291-2301
- [375] Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Metaanalysis. *Diabetes Care* 2020; 43: 2303-2312
- [376] Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L et al; for the SOLIMix Trial investigators. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 2361-2370
- [377] Gentile S, Fusco A, Colarusso S et al. A randomized, openlabel, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin U-100 versus concentrated lispro insulin U-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment adherence. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 445-450
- [378] Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 682-688
- [379] Bowering K, Case C, Harvey J et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The ONSET 2 trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 951-957
- [380] Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R et al. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra-rapid lispro. *Diabetes Obes Metab* 2022: 1-13
- [381] Leohr J, Kazda C, Liu R et al. Ultra-rapid lispro shows faster pharmacokinetics and reduces postprandial glucose excursions versus Humalog® in patients with type 2 diabetes mellitus in a randomized, controlled crossover meal test early phase study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 187-195