

Sulfonylharnstoffe: Stellenwert von Gliclazid in der modernen Therapie

Guntram SCHERNTHANER^{1,*}, Alexandra KAUTZKY-WILLER^{2,**}, Heidemarie ABRAHAMIAN³, Helmut BRATH⁴, Martin CLODI⁵, Peter FASCHING⁶, Bernhard FÖGER⁷, Claudia FRANCESCONI⁸, Friedrich HOPPICHLER⁹, Johannes HÖRMANN¹⁰, Sabine HORN¹¹, Susanne KASER¹², Renate KLAUSER-BRAUN¹³, Bernhard LUDVIK¹⁴, Rudolf PRAGER¹⁵, Christoph SÄLY¹⁶, Gerit-Holger SCHERNTHANER¹⁷, Hermann TOPLAK¹⁸, Thomas C. WASCHER¹⁹ und Raimund WEITGASSER²⁰

¹1. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien; ²Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ³Internistisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, Wien; ⁴Diabetes-Ambulanz, GZ Wien-Süd, Wiener Gebietskrankenkasse, Wien; ⁵Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz; ⁶5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien; ⁷Innere Medizin, Landeskrankenhaus Bregenz; ⁸SKA-RZ für Stoffwechselerkrankungen der Pensionsversicherungsanstalt, Alland; ⁹Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Salzburg; ¹⁰Diabeteszentrum, Landeskrankenhaus Laas; ¹¹Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Villach; ¹²Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel, Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck; ¹³3. Medizinische Abteilung, SMZ Ost Donaupital, Wien; ¹⁴1. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien; ¹⁵3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien; ¹⁶Abteilung für Innere Medizin I / VIVIT Institut, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; ¹⁷Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; ¹⁸Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ¹⁹1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien; ²⁰Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen und Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

(Publikation in Kooperation mit Medical Dialogue GmbH)

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Seit Einführung der Sulfonylharnstoffe (SH) in den Fünfzigerjahren des 20. Jahrhunderts sind verschiedene neue Substanzklassen und Wirkprinzipien für die Therapie des Typ-2-Diabetes entwickelt worden. Gerade deshalb ist es jedoch wichtig, den heutigen Stellenwert des bewährten SH Gliclazid zu bestimmen und auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern der SH differenziert zu betrachten. Dies soll im folgenden konsensuellen Expertenstatement erfolgen.

2. Sulfonylharnstoffe, eine heterogene Wirkstoffgruppe

Die einzelnen Substanzen aus der Gruppe der SH besitzen eine gemeinsame Grundstruktur, die jedoch sehr unterschiedlich substituiert ist. SH entfalten ihre Wirkung durch Blockade der Kaliumkanäle der Betazelle [1]. Dies bewirkt einen Kalziumstrom in die Zelle, was wiederum zur Freisetzung von Insulin führt.

2.1 Pharmakokinetik

Tabelle 1 gibt einen Überblick der Sulfonylharnstoffe mit ihren pharmakokinetischen Eigenschaften.

Aus heutiger Sicht spielt die Tatsache, dass manche SH wie Chlorpropamid, Glibenclamid und Glimepirid aktive Metaboliten aufweisen, eine gewisse Rolle in der differenziellen Beurteilung. Substanzen der zweiten Generation ohne aktive Metaboliten wie Gliclazid, Glipizid oder Gliquidon sind vorzuziehen [6].

2.2 HbA_{1c}-Senkung

In den QUARTET-Studien wurde die HbA_{1c}-senkende Wirkung von Gliclazid mit jener anderer oraler Antidiabetika (OAD) verglichen,

konkret mit Metformin und Pioglitazon [7–10]. Es zeigten sich sowohl in Einzel- als auch in Kombinationstherapien jeweils vergleichbare HbA_{1c}-Senkungen zwischen –1,35% und –1,5% (von Ausgangswerten zwischen 8,5 und 8,8%; siehe Tabelle 2).

2.3 Hypoglykämierisiko

SH sind mit einem Risiko für Hypoglykämien behaftet [11–15]. Diese verlaufen jedoch in der Regel leicht bis mittelschwer. Zwei systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien zeigten folgende Ergebnisse: Im ersten Review [12] betrug die Gesamtrate der Patienten, die Hypoglykämien erlebten, 10,1%, wobei eine leichte Hypoglykämie als Blutzucker $\leq 3,1$ mmol/l ($\leq 55,8$ mg/dl) definiert war; es zeigten jedoch nur 0,8% der Betroffenen schwere Hypoglykämien, die als Episoden definiert waren, die ein medizinisches Eingreifen erforderten.

Eine Stratifizierung nach den verwendeten SH zeigte für Gliclazid (hier lagen zwei Studien vor) im Vergleich zu Glipizid, Glimepirid und Glibenclamid die geringste Rate an schweren Hypoglykämien (Glipizid: 2,1%, Glimepirid: 0,9%, Glibenclamid: 0,5%, Gliclazid: 0,1%) [12].

Im zweiten Review [13] war eine leichte Hypoglykämie definiert als Blutzucker unterhalb eines Bereichs von 3,1–3,3 mmol/l. Die Definition der schweren Hypoglykämie war wie im ersten Review beschrieben. Hier fand sich eine Hypoglykämierate von nur 2,4%, schwere Hypoglykämien wurden nicht berichtet. Eine Analyse von „Real World Studies“ – 40 Studien mit 528.310 Teilnehmern –, in denen unterschiedliche antidiabetische Substanzklassen verwendet worden waren, zeigte eine Gesamt-Hypoglykämieprävalenz (hier wurden die Hypoglykämiedefinitionen der einzelnen inkludierten Studien verwendet) von 45% für leichte bis mittelschwere und 6% für schwere Episoden [14]. Die einzelnen Antidiabetika wurden in dieser Analyse nicht spezifiziert, sondern es wurden lediglich die Kategorien „Insulin“, „SH“, „Nicht-SH“ und „gemischte orale Therapien“ unterschieden [14]. Schwere Hypoglykämien traten unter Insulin mit einer Prävalenz

*E-Mail für Korrespondenz: guntram.schernthaner@wienkav.at

**E-Mail für Korrespondenz: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Pharmakokinetik der SH

Substanz	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)	Metabolitenaktivität	Elimination	
				t _{1/2} (h)	Route
Erste Generation					
Tolbutamid ¹	500–2.000	6–12	inaktiv	4–7	Harn ~100%
Chlorpropamid ¹	100–500	24–50	aktiv	24–50	Harn > 90%
Zweite Generation					
Gliclazid MR ²	30–120	24 ³	inaktiv	12–20	Großteil über Harn, <1% unverändert
Glimepirid	1–6	24 ⁴	aktiv	5–8	Harn 58%
Glipizid	2,5–15	12–24 ⁵	inaktiv	2–4	hauptsächlich über Harn, <10% unverändert
Gliquidon	15–120	8–10 ⁶	inaktiv	6–9	Galle ca. 86%

¹) Für Tolbutamid und Chlorpropamid gibt es in Österreich keine zugelassenen Arzneimittel (www.aspregister.basg.at, letzter Zugriff: 29.12.2018);
²) MR = Modified Release; ³) Laut Fachinformation Diamicon® MR: Eine einmal tägliche Gabe hält wirksame Gliclazid-Plasmaspiegel über 24 h aufrecht. ⁴) Laut Fachinformation Amaryl®: Bei Diabetespatienten kann mit einer einmal täglichen Gabe eine gute Einstellung der Stoffwechsellage über 24 h erzielt werden. ⁵) Laut Fachinformation Minidiab®: Die Blutzuckersenkung hält nach einer Einzeldosis 12–24 h, in Einzelfällen nach morgendlicher Verabreichung bis zu 24 Stunden an, obwohl die Plasmaspiegel zu diesem Zeitpunkt auf einen Bruchteil der Maximalwerte abgesunken sind. ⁶) Laut Fachinformation Glurenorm®: Die blutzuckersenkende Wirkung beginnt 60–90 Minuten nach oraler Gabe, erreicht ihr Maximum 2–3 Stunden nach Verabreichung und hält etwa 8–10 Stunden an.

Quellen: [2–5]

von 21 % auf. Unter SH betrug die Prävalenz leichter bis mittelschwerer Hypoglykämien 30%, die Prävalenz schwerer Episoden lag bei 5%. Jedoch traten schwere Hypoglykämien unter Therapieregimen ohne SH ebenfalls mit einer Prävalenz von 5% auf [14].

Ein anderer Vergleich unterschiedlicher SH gab für Glibenclamid und Chlorpropamid die höchsten Raten an schweren Hypoglykämien (definiert als Blutzucker < 50 mg/dl) an (16/1.000 Personenjahre), während unter Gliclazid mit 0,85/1.000 Personenjahre die niedrigste Rate an schweren Hypoglykämien vorlag [15].

Ein Vergleich aus einer sehr großen populationsbasierten Kohortenstudie einer holländischen Gruppe [16] ergab Folgendes: Bei 120.803 neu auf OAD eingestellten Patienten war das Hypoglykämierisiko bei SH etwa 2,5-mal so hoch wie unter Metformin (Hypoglykämie war hier definiert als Blutzucker < 3,0 mmol/l).

In der GUIDE-Studie mit über 800 Patienten wurde prospektiv und randomisiert Gliclazid MR („Modified Release“) mit Glimepirid verglichen [17]. Hypoglykämien traten unter Gliclazid MR bei 3,7% der Patienten auf, unter Glimepirid bei 8,9% ($p = 0,003$; s. Abb. 1).

Keine der in der GUIDE-Studie aufgetretenen Hypoglykämien erforderte ein medizinisches Eingreifen.

Analysierte man die Häufigkeit von Hypoglykämien nach HbA_{1c}-Bereichen, so zeigte sich ein differenziertes Bild: Während unter Gliclazid in allen HbA_{1c}-Bereichen eine Hypoglykämiehäufigkeit zwischen 2,1% und 4,2% vorlag, stieg sie unter Glimepirid mit niedriger werdenden HbA_{1c}-Werten an und lag in jedem Bereich höher als unter Gliclazid (Tabelle 3) [17].

Die GUIDE-Studie zeigte auch, dass selbst geringe Einschränkungen der Nierenfunktion unter Glimepirid die Inzidenz von Hypoglykämien erhöhen, nicht jedoch unter Gliclazid MR [17].

2.4 Gewichtszunahme

In den QUARTET-Studien fand sich unter Gliclazid eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 1,9 kg [8], unter der Kombination von Gliclazid und Pioglitazon eine Gewichtszunahme von 2,8 kg [10].

In einer prospektiven, observationellen Kohortenstudie aus der Primärversorgung wurden durch Zugabe von SH zu Metformin über fünf Jahre Gewichtszunahmen von einigen Kilogramm festgestellt (max. 3,9 kg), die jedoch alle nicht statistisch signifikant waren [18].

2.5 Kardiovaskuläres Risiko

Für SH liegen derzeit keine prospektiven, randomisierten kardiovaskulären Outcomestudien vor.

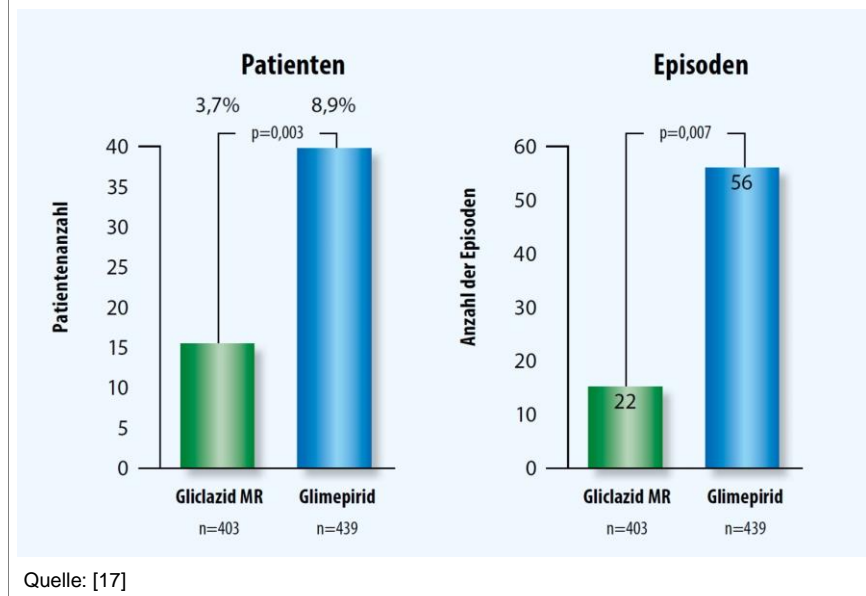
Eine Metaanalyse zeigte jedoch für SH insgesamt (in der Metaanalyse wurde nicht zwischen einzelnen SH unterschieden) im Vergleich

Tabelle 2: HbA_{1c}-Senkung durch Gliclazid, Metformin und Pioglitazon

Substanz	Patienten (n)	HbA _{1c} -Senkung (%)
Metformin [7]	597	-1,5
Pioglitazon [7]	597	-1,4
Gliclazid [8]	626	-1,35
Pioglitazon [8]	626	-1,35
Metformin + Pioglitazon [9]	317	-1,5
Metformin + Gliclazid [9]	317	-1,4
Gliclazid + Pioglitazon [10]	319	-1,35
Gliclazid + Metformin [10]	319	-1,43

Quellen: s. unter Substanz

Abbildung 1: Hypoglykämien (BZ < 54 mg/dl) in der GUIDE-Studie



2.7 Effekt auf Betazellen

Weiters kommen für SH Patienten infrage, bei denen weniger die Insulinresistenz, sondern mehr der Betazelldefekt im Vordergrund steht.

Allerdings gibt es Daten, die zeigen, dass verschiedene SH ganz unterschiedlich auf Betazellen wirken. So zeigte sich – allerdings *in vitro* –, dass Glibenclamid zu verstärkter Apoptose von Betazellen führt [31]. Hingegen dürfte, laut den Ergebnissen einer Studie [32], Gliclazid sowohl humane gesunde als auch humane Krebszellen gegen durch H₂O₂-induzierte Apoptose schützen. Der antiapoptotische Effekt des Medikaments ist höchstwahrscheinlich mit der Reduktion von oxidativem Stress assoziiert [32].

2.8 Therapiekosten

Laut aktuellen Berechnungen (9/2018) verursacht eine Behandlung mit 2x 30 mg Gliclazid in Österreich Tageskosten (Kassenpreise²) von 0,15€, während eine Therapie mit DPP4-Hemmern oder SGLT2-Inhibitoren tägliche Kosten von bis zu 1,70€ nach sich zieht, eine Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten hingegen tägliche Kosten von ca. 5,50€ [33].

zu anderen antihyperglykämisch wirksamen Medikamenten eine Erhöhung der Gesamtmortalität um 26% und der kardiovaskulären Mortalität um 46% [19].

Eine Studie aus einem dänischen Populationsregister [20] ergab hingegen ein differenzierteres Bild: Während die kardiovaskuläre Mortalität sowie MACE¹ unter anderen SH sowohl bei Patienten mit als auch ohne Myokardinfarkt in der Anamnese deutlich erhöht waren, war dies unter Gliclazid nicht der Fall. Hier betrug die Hazard-Ratio (HR) für kardiovaskulären Tod bei Patienten ohne Infarkt-anamnese 1,05, bei Patienten mit Infarkt-anamnese 0,87, die analogen HRs für MACE lagen unter Gliclazid bei 1,06 bzw. 0,86 [20].

Auch in einer weiteren dänischen Analyse, in der die Kombination von Insulin und SH untersucht wurde, zeigte sich eine Erhöhung von MACE und kardiovaskulärer Mortalität unter allen SH außer unter Gliclazid [21].

Das gleiche Bild zeigte sich in einer großen Metaanalyse mit über 167.000 Patienten [22]. Auch hier schnitt im Vergleich zu Glibenclamid (das als Referenz gewählt wurde) Gliclazid sowohl bezüglich der kardiovaskulären als auch der Gesamtmortalität am besten von allen SH ab (relatives Risiko für beide Parameter 0,65 im Vergleich zu Glibenclamid, ein statistisch signifikanter Unterschied) [22].

Interessant ist auch die Tatsache, dass Gliclazid im Gegensatz zu Glibenclamid seine Wirkung auf ATP-sensitive Kaliumkanäle nur im Pankreas, nicht jedoch am Herzen entfaltet [23].

Eine rezente Studie fand keinen Unterschied im Risiko für einen Erst-Myokardinfarkt zwischen Gliclazid und anderen SH [24]. Die wohl bisher umfassendste Metaanalyse von 47 Studien mit 37.650 Patienten zeigte (im Vergleich zu Placebo, Diät oder anderen Antidiabetika) hingegen keine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität, der Gesamtmortalität, der Inzidenz von Myokardinfarkten sowie von Schlaganfällen unter verschiedenen SH [25,26].

2.6 MODY

Eine wichtige Indikation für SH ist der MODY („Maturity-Onset Diabetes of the Young“) [27–29]. Es konnte gezeigt werden, dass bei MODY-Patienten mit dem genetischen Subtyp HNF-1A (MODY 3) bzw. HNF-4A (MODY 1) eine Umstellung von Insulin auf SH auch nach längerer Verabreichung meist ohne Probleme möglich ist [30].

3. DPP4-Hemmer oder SH

Zwar ist die Therapie des nicht insulinpflichtigen Diabetes komplexer geworden. Fokussiert man jedoch auf die Betazelle, dann bleiben – wenn man die Glinide beiseite lässt – zwei orale Substanzklassen übrig, die ihre Wirkung durch eine Stimulation der Betazelle entfalten: SH und Hemmer der Dipeptidylpeptidase IV (DPP4-Hemmer). Beide haben heute ihren Stellenwert, wie es auch die aktuellen Leitlinien widerspiegeln [11, 34, 35].

Sowohl SH als auch DPP4-Hemmer können als Kombinationspartner von Metformin in einer dualen Therapie oder auch einer Tripletherapie verabreicht werden, wobei auch die Kombination Metformin/SH/DPP4-Hemmer möglich ist.

Laut IQVIA™ Österreich wurden im Jahr 2017 auf dem Gebiet des Typ-2-Diabetes in Österreich 46% Metformin, 26% DPP4-Hemmer, 12% SH, 9% SGLT2-Hemmer und 5% Glitazone verschrieben (in anderen Ländern sind diese Anteile ganz unterschiedlich). Der Rest der Verschreibungen entfiel auf Glinide, GLP-1-Rezeptoragonisten und andere.

Unter den SH hat sich, wiederum laut IQVIA™ Österreich, Gliclazid heute mit 72% der SH-Verschreibungen weitgehend durchgesetzt. Das Medikament soll zum Frühstück eingenommen werden. Die Tagesdosis beträgt 30 bis maximal 120 mg.

Vergleichsstudien zwischen Gliclazid und DPP4-Hemmern bezüglich der HbA_{1c}-Senkung fehlen. Vergleiche zwischen anderen SH und DPP4-Hemmern zeigen jedoch eine vergleichbare Wirkung [36].

Unterschiede zwischen beiden Substanzklassen bestehen hinsichtlich des Einflusses der Nierenfunktion – schlechte Nierenfunktion erhöht das Hypoglykämierisiko unter SH – und hinsichtlich des Hypoglykämierisikos selbst, das unter DPP4-Hemmern *per se* keine Rolle

¹ MACE = „Major Adverse Cardiovascular Events“, ein Compositum aus kardiovaskulärem Tod, Insult und Myokardinfarkt.

² Bezogen auf „Defined Daily Doses“ (DDD), wie sie im Konsensus „Arznei und Vernunft“ angegeben sind (<http://www.arzneiundvernunft.at/DE/Thema/Diabetes-mellitus-Typ-2.aspx>). Die DDD gibt laut WHO diejenige Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels an, die typischerweise für die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird.

³ Siehe Angaben zu Nebenwirkungen in den Fachinformationen zu den einzelnen Substanzen.

spielt³, wenn nicht zusätzliche Hypoglykämie-induzierende Substanzen gegeben werden.

Es gibt nicht allzu viele Vergleichsstudien zwischen SH und DPP4-Hemmern. Eine davon war die sogenannte Ramadan-Studie, in der muslimische Patienten während des islamischen Fastenmonats entweder mit dem DPP4-Hemmer Sitagliptin oder mit unterschiedlichen SH (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden [37]. Die Hypoglykämierate lag unter Sitagliptin bei 2,1%, unter SH gesamt bei 5,4%. Stratifizierte man jedoch nach dem verwendeten SH, so betrug die Hypoglykämierate unter Gliclazid nur 1,8% – also vergleichbar mit dem DPP4-Hemmer –, während sie unter Glibenclamid bei 5,2% und unter Glimperid bei 9,1% lag (Abb. 2) [37].

Eine Metaanalyse, welche diese und noch zwei ähnliche Studien einbezog, kam zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied im Hypoglykämierisiko zwischen Gliclazid und DPP4-Hemmern (Sitagliptin, Vildagliptin) gibt [38].

Gliclazid kann bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ohne Dosisreduktion eingesetzt werden; bei schwerer Niereninsuffizienz ist es jedoch kontraindiziert, ebenso bei schwerer Leberinsuffizienz [2].

DPP4-Hemmer (außer Linagliptin) sollen bei Niereninsuffizienz nur dosisreduziert eingesetzt werden, wobei die GFR-Grenzwerte für die Dosisreduktion zwischen 60 und 45 ml/min liegen. DPP4-Hemmer (außer Saxagliptin) können auch bei terminaler Niereninsuffizienz verwendet werden (siehe Fachinformationen der einzelnen Substanzen).

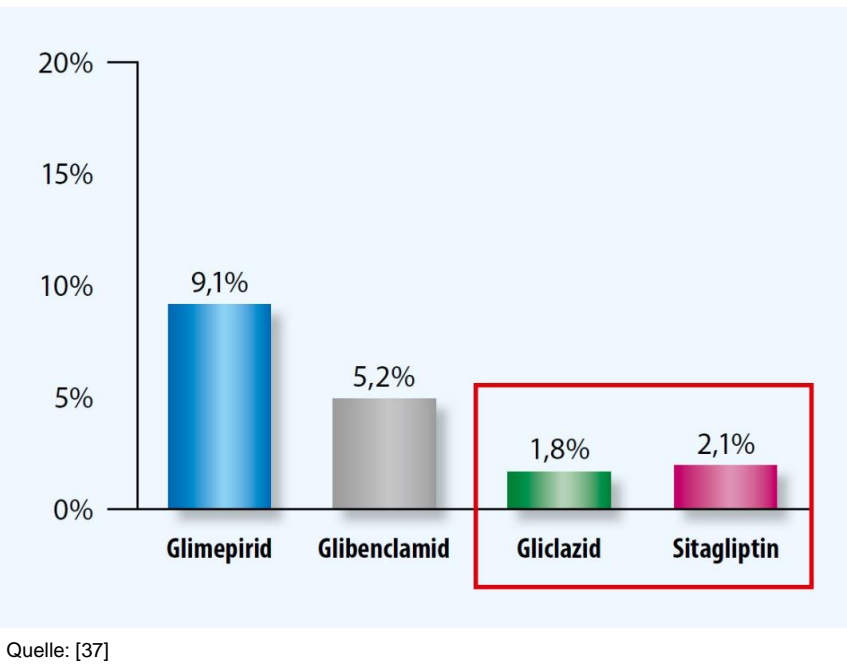
Für Gliclazid wurde in der ADVANCE-ON-Studie gezeigt, dass es unter diesem SH zu einer langfristigen Reduktion des Risikos für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz kommt [39].

DPP4-Hemmer werden zum Teil über CYP3A4 abgebaut; Vildagliptin hingegen unterliegt einem renalen hydrolytischen Abbau [50]. Gliclazid wird größtenteils in der Leber (v. a. über CYP2C9) metabolisiert und dann renal ausgeschieden [2].

Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollen DPP4-Hemmer (wieder mit Ausnahme von Linagliptin) nicht verwendet werden (Vildagliptin soll generell bei Einschränkung der Leberfunktion nicht zur Anwendung kommen).

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (HI) sind nur Linagliptin und Sitagliptin erlaubt, laut Fachinformation ist bei Alogliptin, Saxagliptin und Vildagliptin zumindest bei HI NYHA III–IV Vorsicht geboten ([40] und die jeweiligen Fachinformationen). Für den DPP4-Hemmer Linagliptin wurden in der CARMELINA-Studie ein kardiovaskuläres Risiko

Abbildung 2: Symptomatische Hypoglykämie-episodes während des Ramadan



auf Placeboniveau und neutrale Effekte bezüglich der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und bezüglich renaler Outcomes gezeigt [41]. Mehrere andere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass DPP4-Hemmer einen neutralen Effekt auf das kardiovaskuläre System haben [42–44].

Neuerdings wurde bekannt, dass die Verwendung von DPP4-Hemmern mit dem Auftreten eines bullösen Pemphigoids assoziiert sein kann [45–48]. Sollte dies eintreten, wäre der DPP4-Hemmer sofort abzusetzen, wie dies auch bereits in einigen Fachinformationen festgehalten ist.

Im August 2015 erschien eine FDA-Warnung, die besagte, dass DPP4-Hemmer Gelenkprobleme verursachen können. In der kombinierten Analyse von drei großen Studien fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis unter DPP4-Hemmern (Odds-Ratio 1,79, $p = 0,013$; absolute Zunahme jedoch nur 0,13%) [49].

4. SH im Wandel der Zeit – Guidelines von 2004 bis heute

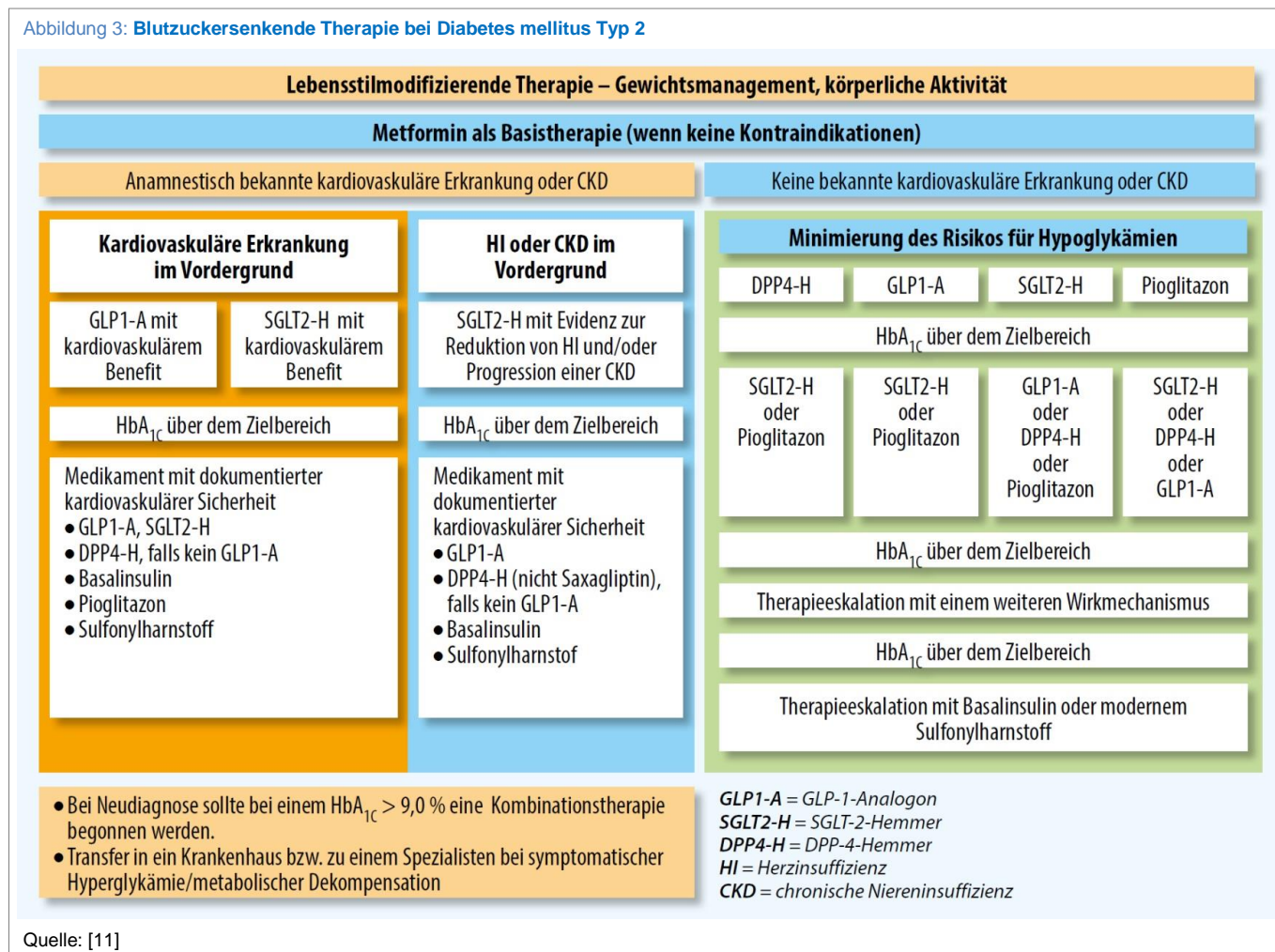
Historisch betrachtet, lässt sich die Entwicklung des Stellenwerts der SH in verschiedenen Leitlinien gut verfolgen. Im Jahr 2004 wurde sowohl in „Arznei und Vernunft“ als auch in den ÖDG-Guidelines postuliert, dass Patienten mit einem BMI $\geq 26 \text{ kg/m}^2$ primär mit Metformin, Patienten mit einem BMI $< 26 \text{ kg/m}^2$ hingegen mit SH behandelt werden sollten. Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone und Glinide wurden damals als weitere Optionen angeführt.

Tabelle 3: Hypoglykämieraten in der GUIDE-Studie

HbA _{1c} -Bereich	Gliclazid MR		Glimperid	
	Zahl der exponierten Patienten	% der Patienten	Zahl der exponierten Patienten	% der Patienten
≤ 6,5%	97	2,1%	114	17,5%
< 7,0%	188	4,2%	222	12,1%
7,0–7,5%	81	3,7%	80	10,0%
7,5–8,0%	48	2,1%	50	6,0%

Quelle: [17]

Abbildung 3: Blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2



Schon 2004 wurde in der GUIDE-Studie die signifikant geringere Hypoglykämieeigung unter Gliclazid im Vergleich zu Glimperid bei gleicher HbA_{1c}-Senkung dargestellt [17].

2007 war Metformin als initiale Monotherapie in den Vordergrund gerückt. SH wurden zu diesem Zeitpunkt in den ÖDG-Guidelines als alternative Option bei Kontraindikation gegen Metformin und BMI < 26 kg/m² oder bei ausgeprägter postprandialer Hyperglykämie empfohlen, weiters als Kombinationspartner für duale oder Tripletherapien.

In den ÖDG-Leitlinien 2009 wird bezüglich SH darauf hingewiesen, dass Gliclazid und Glimperid weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verursachen als Glibenclamid (es wird jedoch, trotz GUIDE-Studie, noch keine Differenzierung zwischen Gliclazid und Glimperid vorgenommen).

Diese Differenzierung findet dann jedoch Aufnahme in die ÖDG-Leitlinien 2012. Hier heißt es klar, dass Gliclazid weniger Hypoglykämien verursacht als Glimperid. Als Vorteile werden der rasche Wirkeintritt und die verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle genannt, als Nachteil eine mögliche Gewichtszunahme.

Die ADA-Guidelines 2016 gehen von einer Basistherapie mit Metformin aus und geben als Kombinationspartner ohne Gewichtung SH (einschließlich Gliclazid), Glitazone, DPP4-Hemmer, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten und Insulin an. Im nächsten Schritt werden dann mögliche Dreierkombinationen angegeben, auch das weitestgehend ohne Wertung, wobei nur relativ wenige Dreierkombinationen (z.B. Metformin / GLP-1-Agonist / SGLT2-Inhibitor) ausgeschlossen werden. Für SH werden hier hohe Wirksamkeit, mittelgradiges Hypoglykämierisiko, ein gewisses Maß an Gewichtszunahme und niedrige Kosten angeführt.

Auch die ÖDG-Leitlinien 2016 gingen einen sehr ähnlichen Weg (Abb. 3).

Bezüglich Gliclazid wird auf die Ergebnisse der ADVANCE-Studie hingewiesen, in der eine signifikante Reduktion mikrovasculärer Ereignisse (Nephropathie) gezeigt werden konnte [51]. Auch auf das niedrigere Hypoglykämierisiko im Vergleich zu anderen SH wird hingewiesen.

Die Amerikanische Endokrinologische Gesellschaft moniert in ihrem Therapiealgorithmus die vorsichtige Verwendung von SH (wobei zu erwähnen ist, dass Gliclazid in den USA keine Zulassung besitzt).

Seit 2016 weisen die Leitlinien mehrerer Fachgesellschaften (Schweiz, USA, Kanada) darauf hin, dass gemäß den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin bei einer kardiovaskulären Erkrankung oder einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vor allem solche Medikamente mit Metformin kombiniert werden sollten, für die es kardiovaskuläre Outcome-Studien gibt. Dies waren zum damaligen Zeitpunkt einerseits der SGLT2-Hemmer Empagliflozin, andererseits der GLP-1-Agonist Liraglutid.

In den ADA-Leitlinien 2018 [35] wird diese kurze Liste um den SGLT2-Hemmer Canagliflozin erweitert. Als kardiovaskulär neutral werden die Inkretinmimetika Lixisenatid und retardiertes Exenatid bezeichnet.

Andererseits werden auch SH der 2. Generation (zu denen auch Gliclazid zählt) als hocheffizient und als neutral bezüglich kardiovaskulärer Erkrankung und Herzinsuffizienz eingestuft.

Am Kongress der ADA 2018 in Orlando wurde der neue ADA/EASD-Konsensusbericht zum Management des Typ-2-Diabetes präsentiert. Er brachte eine Bestätigung der Zweitlinientherapie mit SH beim

Diabetespatienten, der keine kardiovaskuläre Erkrankung bzw. kein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweist, auch unter dem Aspekt der niedrigen Kosten der SH.

Aus einer globalen Perspektive sind die WHO-Guidelines 2018 formuliert. Diese empfehlen als Kombinationspartner für Metformin einen SH, vorzugsweise einen mit niedriger Hypoglykämierate, wie Gliclazid. Die Guidelines sagen ausdrücklich, dass vermutlich in einiger Zeit generische DPP4-Hemmer auf den Markt kommen werden, dass jedoch derzeit der zusätzliche Nutzen von DPP4-Hemmern und auch SGLT2-Inhibitoren aus Sicht eines Public-Health-Ansatzes den Preisunterschied nicht aufwiegt [52].

Bemerkenswert sind die vor kurzem berichteten Ergebnisse der CAROLINA-Studie [53], in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Glimepirid mit Linagliptin in einer prospektiven randomisierten Langzeitstudie bei 6.041 Patienten mit Typ-2-Diabetes verglichen wurde. Die Patienten wiesen bei Studienbeginn in 42% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf, das mittlere Alter betrug 62 Jahre und die mittlere Diabetesdauer 6,2 Jahre, der HbA_{1c} lag bei 7,2%. Entgegen der Erwartung waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 5-jähriger Studiendauer keine Unterschiede in den kardiovaskulären Ereignisraten, in der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität nachweisbar. Die Sulfonylharnstoff-Therapie war somit nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit einer großen US „Real World Studie“ [54], in der bei 48.000 gematchten Patienten kein Unterschied in den kardiovaskulären Ereignisraten zwischen Glimepirid- und Linagliptin-behandelten Patienten beobachtet werden konnte.

Gemäß der aktuellen Version der ÖDG-Leitlinien aus dem Frühjahr 2019 [11] dürfen SH wie Gliclazid zwar nicht mehr als Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Sie sollen aber immer dann Verwendung finden, wenn das HbA_{1c} durch andere empfohlene Therapiekombinationen oraler Antidiabetika nicht in den Zielbereich zu bringen ist (s. auch Abb. 3).

Fazit für Gliclazid:

- Sulfonylharnstoffe werden seit mehr als 60 Jahren verwendet; in Österreich ist Gliclazid seit den 1980er Jahren zugelassen. Gliclazid ist somit ein orales Antidiabetikum, für das sehr lange klinische Erfahrung und eine gute wissenschaftliche Datenlage vorhanden ist [2].
- Der Sulfonylharnstoff der ersten Wahl nach Verschreibungen ist heute Gliclazid (siehe IQVIA™-Daten auf Punkt 3, 4. Absatz).
- Das Hypoglykämierisiko ist unter Gliclazid im Vergleich zu anderen SH gering [17].
- Eine Gewichtszunahme unter Gliclazid kann als geringgradig eingestuft werden, in manchen Studien wurde keine relevante Gewichtszunahme gefunden [8, 10, 18].
- Obwohl die Studienlage nicht eindeutig ist, zeigen systematische Reviews keine Erhöhung der Gesamtmortalität durch Sulfonylharnstoffe, insbesondere nicht durch Gliclazid [20–22].
- 80% aller Diabetespatienten leben in Ländern mit niedrigerem bis mittlerem Einkommen, sodass der niedrige Preis von SH für die Versorgung in der Realität eine wesentliche Rolle spielt [52].
- SH – z. B. Gliclazid – bieten gegenüber anderen Substanzklassen von oralen Antidiabetika eine kostengünstige Therapie, wenn trotz Kombinationstherapie eine weitere HbA_{1c}-Senkung erforderlich ist [5, 11].
- Gliclazid kann bei leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz eingesetzt werden [2].
- Der MODY („Maturity-Onset Diabetes of the Young“) ist eine wichtige Indikation für Gliclazid [27–29].
- Vorsicht bei der Anwendung von SH wie auch Gliclazid ist geboten*:
 - bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz;
 - bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen;
 - bei Patienten, die bereits eine schwere Hypoglykämie hatten;
 - bei sehr alten Patienten wegen oft reduzierter Nahrungsaufnahme und höheren Hypoglykämierisikos;
 - bei Patienten mit Demenz (mangelnde Möglichkeit, Hypoglykämien selbst zu erkennen bzw. sich deshalb bemerkbar zu machen);
 - bei Patienten, die Insulin erhalten.
- Vorteile von Gliclazid: lange Erfahrung, schneller Wirkeintritt, einfache Verschreibbarkeit [2].
- Potenzielle Nachteile: es sind keine Fixkombinationspräparate von Gliclazid verfügbar [2] (aspreregister.basg.gv.at).
- SH wie Gliclazid können als Kombinationspartner zu einer Dualtherapie bzw. Tripletherapie eingesetzt werden, wenn eine weitere HbA_{1c}-Senkung erforderlich ist [11].

* Siehe Warnhinweise, Kontraindikationen und Nebenwirkungen in den Fachinformationen der einzelnen Substanzen.

Literatur

1. Ammon HP: **Molekularer Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe**. *Dtsch Med Wochenschr*, 1988; 113(21): 864–870. doi:10.1055/s-2008-1067736
2. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Diamicron® MR 30 mg Tabletten**. Stand der Information: Oktober 2016. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24000&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
3. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Amaryl® Tabletten**. Stand der Information: Mai 2017. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-21662&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
4. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Minidiab® 5 mg Tabletten**. Stand der Information: Mai 2016. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=15529&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
5. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Glurenorm® 30 mg Tabletten**. Stand der Information: September 2018. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=16103&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
6. Schernthaner G, Lehmann R, Prázný M, Czupryniak L, Ducena K, Fasching P, Janež A, Karasik A, Kempler P, Martinka E, Shestakova MV, Duvnjak LS, Tankova T: **Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG)**. *Cardiovasc Diabetol*, 2017; 16(1):137. doi:10.1186/s12933-017-0622-7

7. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group: **Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(12):6068–6076. doi:10.1210/jc.2003-030861
8. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group: **A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial.** *Diabet Med*, 2005; 22(4): 399–405. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01426.x
9. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G: **Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study.** *Diabetes Metab Res Rev*, 2005; 21(2):167–174. doi:10.1002/dmrr.478
10. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH; QUARTET Study Group: **One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, 2004; 27(1):141–147. doi:10.2337/diacare.27.1.141
11. Österreichische Diabetesgesellschaft (ÖDG): **Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019.** *Wien Klin Wochenschr*, 2019; 131(Suppl 1):S1–S245. <https://link.springer.com/journal/508/131/1/suppl>
12. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F: **The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetes Metab Res Rev*, 2014; 30(1):11–22. doi:10.1002/dmrr.2470
13. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ: **Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetologia*, 2013; 56(5):973–984. doi:10.1007/s00125-013-2856-6
14. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K: **Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies.** *PLoS One*, 2015; 10(6):e0126427. doi:10.1371/journal.pone.0126427
15. Tayek J: **SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics.** *Diabetes Obes Metab*, 2008; 10(11):1128–1129. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x
16. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH, de Vries F, Burden AM: **Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study.** *BMJ*, 2016; 354:i3625. doi:10.1136/bmj.i3625
17. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GE, Shaw KM: **GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients.** *Eur J Clin Invest*, 2004; 34(8):335–342. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x
18. Schrijnders D, Wever R, Kleefstra N, Houweling ST, van Hateren KJ, de Bock GH, Bilo HJ, Groenier KH, Landman GW: **Addition of sulphonylurea to metformin does not relevantly change body weight: a prospective observational cohort study (ZODIAC-39).** *Diabetes Obes Metab*, 2016; 18(10):973–979. doi:10.1111/dom.12700
19. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Siliman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ: **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(3):329–335. doi:10.1111/dom.12821
20. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C: **Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study.** *Eur Heart J*, 2011; 32(15):1900–1908. doi:10.1093/eurheartj/ehr077
21. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, Torp-Pedersen C, Gislason G, Køber L: **Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study.** *Diabetologia*, 2015; 58(1):50–58. doi:10.1007/s00125-014-3372-z
22. Simpson S, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR: **Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis.** *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3(1):43–51. doi:10.1016/s2213-8587(14)70213-x
23. Lawrence CL, Proks P, Rodrigo GC, Jones P, Hayabuchi Y, Standen NB, Ashcroft FM: **Gliclazide produces high-affinity block of KATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells.** *Diabetologia*, 2001; 44(8):1019–1025. doi:10.1007/s001250100595
24. van Dalem J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, Krings A, Klungel OH, Driessen JHM, de Vries F, Burden AM: **Risk of a first-ever acute myocardial infarction and all-cause mortality with sulphonylurea treatment: A population-based cohort study.** *Diabetes Obes Metab*, 2018; 20(4): 1056–1060. doi:10.1111/dom.13168
25. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL: **Correction: 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(6):e1002091. doi:10.1371/journal.pmed.1002091
26. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL: **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(4): e1001992. doi:10.1371/journal.pmed.1001992
27. Fajans SS, Brown MB: **Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young.** *Diabetes Care*, 1993; 16(9):1254–1261. doi:10.2337/diacare.16.9.1254
28. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M: **Maturity onset diabetes of the young—review.** *Pediatr Endocrinol Rev*, 2006; 3(Suppl 3):514–520.
29. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R: **Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment**

- Options.** *Curr Diab Rep*, 2018; 18(8):58.
doi:10.1007/s11892-018-1024-2
30. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT: **No deterioration in glycemetic control in HNF-1 α maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas.** *Diabetes Care*, 2003; 26(11):3191–3192. doi:10.2337/diacare.26.11.3191-a
 31. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY: **Sulfonylurea induced β -cell apoptosis in cultured human islets.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90(1):501–506. doi:10.1210/jc.2004-0699
 32. Sliwinska A, Rogalska A, Szwed M, Kasznicki J, Jozwiak Z, Drzewoski J: **Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells.** *Mol Biol Rep*, 2012; 39(5):5253–5267. doi:10.1007/s11033-011-1323-z
 33. Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger.
 34. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: **Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.** *Diabetes Care*, 2015; 38(1):140–149. doi:10.2337/dc14-2441
 35. American Diabetes Association: **8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018.** *Diabetes Care*, 2018; 41(Suppl 1): S73–S85. doi:10.2337/dc18-S008
 36. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group: **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial.** *Diabetes Obes Metab*, 2007; 9(2):194–205. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x
 37. Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, Suryawanshi S, Davies MJ, Girman CJ, Katzeff HL, Radican L, Engel SS, Wolthers T: **Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study.** *Curr Med Res Opin*, 2012; 28(8):1289–1296. doi:10.1185/03007995.2012.707119
 38. Mbanya JC, Al-Sifri S, Abdel-Rahim A, Satman I: **Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: A meta-analytical approach.** *Diabetes Res Clin Pract*, 2015; 109(2):226–332. doi:10.1016/j.diabres.2015.04.030
 39. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group: **Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON.** *Diabetes Care*, 2016; 39(5):694–700. doi:10.2337/dc15-2322
 40. Deacon CF: **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review.** *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13(1):7–18. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01306.x
 41. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators: **Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial.** *JAMA*, 2019; 321(1):69–79. doi:10.1001/jama.2018.18269
 42. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators: **Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial.** *Lancet*, 2015; 385(9982): 2067–2076. doi:10.1016/s0140-6736(14)62225-x
 43. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group: **Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med*, 2015; 373(3):232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
 44. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: **Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus.** *N Engl J Med*, 2013; 369(14):1317–1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684
 45. Kridin K, Bergman R: **Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients.** *JAMA Dermatol*, 2018; 154(10): 1152–1158. doi:10.1001/jamadermatol.2018.2352
 46. Arai M, Shirakawa J, Konishi H, Sagawa N, Terauchi Y: **Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database.** *Diabetes Care*, 2018; 41(9):e130–e132. doi:10.2337/dc18-0210
 47. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard MA, Feldmeyer L: **Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland.** *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78(6):1090–1096. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.038
 48. Varpuluoma O, Försti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, Tasanen K: **Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study.** *J Invest Dermatol*, 2018; 138(7): 1659–1661. doi:10.1016/j.jid.2018.01.027
 49. Tkáč I, Raz I: **Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care*, 2017; 40(2):284–286. doi:10.2337/dc15-1707
 50. Holstein A, Beil W: **Oral antidiabetic drug metabolism: pharmacogenomics and drug interactions.** *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009; 5(3):225–251. doi:10.1517/17425250902806424
 51. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: **Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.** *N Engl J Med*, 2008; 358(24): 2560–2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987

52. World Health Organization (WHO): **Guidelines on second- and third- line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus.**
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272433>
 (last accessed: 17/16/2018)
53. Rosenstock J et al.: **The CAROLINA Trial—First Results of the Cardiovascular Outcomes Trial Comparing Linagliptin vs. Glimepiride.** *American Diabetes Association (ADA) 79th Scientific Sessions*, 7–11 June 2019, San Francisco, CA.
54. Paterno E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan C, Martin D, Franklin JM: **Using Real-World Data to Predict Findings of an Ongoing Phase IV Cardiovascular Outcome Trial: Cardiovascular Safety of Linagliptin Versus Glimepiride.** *Diabetes Care*, 2019; dc190069 [Epub ahead of print].
 doi:10.2337/dc19-0069

Interessenkonflikte

Dieses Projekt wurde durch eine Kooperation mit Servier Austria GmbH, Wien, finanziert. Der gesamte Betrag wurde für die Umsetzung des Projektes verwendet, die Autoren haben damit kein Geld verdient.

Guntram Schernthaner: Vortragshonorare von: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Servier, Takeda.

Alexandra Kautzky-Willer: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda.

Heidemarie Abrahamian: Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeiten: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier.

Helmut Brath: Vortragsleistungen und Advisory Boards bei allen maßgeblichen Diabetesfirmen.

Martin Clodi: Vorträge und Beratungstätigkeit für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi.

Peter Fasching: Vorträge, Consulting, Kongresssponsoring und Klinische Studien: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

Bernhard Föger: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Alexion, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MEDA, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier.

Claudia Francesconi: Keine.

Friedrich Hoppichler: Vorträge, Consulting, Klinische Studien bei allen maßgeblichen Diabetesfirmen.

Johannes Hörmann: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

Sabine Horn: Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- und/oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für von mir organisierte Fortbildungsveranstaltungen: Alexion, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Fresenius, Grünenthal, Menarini, Novartis, Otsuka, Shire, Takeda, Vifor.

Susanne Kaser: Wissenschaftliche Unterstützung, Fortbildungsunterstützung, Honorare aus Vortragstätigkeit und/oder Berater-tätigkeit: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Ipsen Pharma, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier, Takeda.

Renate Klausner-Braun: In den letzten zwei Jahren Fortbildungsunterstützungen bzw. Honorare für Forschungstätigkeit, Beratungstätigkeit oder Vorträge: Abbott, AbbVie, Alexion, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Astro Pharma, Baxter, Biomedica, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, Fresenius, Gambro, Genzyme, Kwizda, Lilly, Menarini, Medice, Merck Sharp & Dome, Mitsubishi, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Ratiopharm, Sanofi Aventis, Sanova, Servier, Takeda, Roche, Vifor.

Bernhard Ludvik: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Abbott Austria, Aengus, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda.

Rudolf Prager: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda.

Christoph Säly: Honorare und Forschungsförderungen von Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

Gerit-Holger Schernthaner: Advisory Board: Servier.

Hermann Toplak: Vortrags- und Beratungstätigkeit: Servier.

Thomas C. Wascher: Keine.

Raimund Weitgasser: Beratung (Mitglied in Advisory Boards): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda. Vortragstätigkeit: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Servier. Forschungsförderung: Eli Lilly, Novo Nordisk.

