



# Wirkstoffziele

Stand: 4. Dezember 2023

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Kontakt zu Ihrem Beratungszentrum](#) ▪ [www.kvb.de/verordnungen](http://www.kvb.de/verordnungen)

## ■ Wirkstoffgruppe: orale Antidiabetika (ATC-Code A10B\*, ohne A10BK01: Dapagliflozin und ohne A10BK03: Empagliflozin)

**Ziel 3:** Generika möglichst mit Rabattvertrag verordnen!

### Erläuterung

Die Leitlinienempfehlungen sehen einheitlich bei Fehlen von Kontraindikationen und Ausschöpfen aller nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) Metformin als Mittel der ersten Wahl an.<sup>1</sup> Der Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelbehörde EMA hat nach einem ausführlichen Bewertungsverfahren entschieden, dass Patienten mit Typ-2 Diabetes und moderat eingeschränkter Nierenfunktion (60-30 ml pro Minute Kreatinin-Clearance) von Metformin profitieren können.<sup>2</sup> In einem renommierten Fachjournal wurde von einer Studie berichtet, im Rahmen derer bei einer eingeschränkten Nierenleistung von 45-59 ml/min 1500 mg Metformin täglich, bei einer solchen von 30-44 ml/min 1000 mg Metformin täglich und sogar bei einer sehr eingeschränkten Nierenleistung von 15-29 ml/min 500 mg Metformin täglich über vier Monate gegeben wirksam und sicher waren<sup>3</sup>. Für die Monotherapie bei dennoch bestehender Metformin-Unverträglichkeit bzw. -kontraindikation sowie für die Kombinationstherapie bieten sich einige Alternativen an - die Insulintherapie ist von diesem Wirtschaftlichkeitsziel jedoch ausgenommen.

Sulfonylharnstoffe sind seit vielen Jahren zugelassen und gut untersuchte generisch verfügbare Wirkstoffe, für die es zahlreiche Rabattverträge gibt.

Die Glinide (Repaglinid, Nateglinid) sind vom Wirkmechanismus den Sulfonylharnstoffen ähnlich. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Glinide zum 1. Juli 2016 von der Verordnung ausgeschlossen. Einzig niereninsuffiziente Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 25 ml/min dürfen weiterhin mit Repaglinid behandelt werden, wenn keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.<sup>4</sup>

Der Stellenwert der DPP-4-Hemmer (Gliptine: Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) in der Therapie des T2DM wird kontrovers diskutiert.<sup>1</sup> Das zeigt sich auch in der aktuellen Version der

\* Platzhalter für alle Wirkstoffe, die diesem ATC Code zugeordnet sind.

Nationalen Versorgungsleitlinie *Therapie des Typ-2-Diabetes*. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss nur für Sitagliptin in der freien Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - den Sulfonylharnstoffen - nach Gesamtbetrachtung der Datenlage aufgrund der Verringerung nicht schwerwiegender Hypoglykämien beschlossen.<sup>5</sup> Seit dem 1. Oktober 2022 stehen Sitagliptin und Vildagliptin generisch zur Verfügung. Sowohl für diese Generika als auch zum Teil für den Originalanbieter wurden sehr umfangreich Rabattverträge geschlossen.

Von den SGLT-2-Inhibitoren, den Gliflozinen, wird Ertugliflozin jeweils als Mono- und Kombinationspräparat mit Sitagliptin in diesem Wirkstoffziel erfasst. Dapagliflozin und Empagliflozin fallen als bundesweite Praxisbesonderheiten nicht ins Ziel. Bitte beachten Sie hierbei, dass die Wirkstoffe dennoch nur für Patienten verordnet werden sollen, für die ein Zusatznutzen festgestellt wurde. Insbesondere bietet sich die Verordnung für Populationen an, für die eine Praxisbesonderheit verhandelt wurde.<sup>6</sup> Für Dapagliflozin sind dies Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne begleitende Herzinsuffizienz.<sup>7</sup> Für Empagliflozin sind dies Typ-2 Diabetiker mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz.<sup>8</sup> Bitte beachten Sie zusätzlich, dass die fixen Kombinationen aus Dapagliflozin mit Metformin (Xigduo<sup>®</sup>) sowie Empagliflozin mit Linagliptin (Glyxambi<sup>®</sup>) im Ziel enthalten sind und nicht zur Zielerreichung beitragen, sofern zum Zeitpunkt der Verordnung kein Rabattvertrag vorlag. Grundsätzlich bleibt bei den Gliflozinen bei der Therapieeinleitung und -überwachung das Ketoazidoserisiko, das auch bei euglykämischen Patienten zum Tragen kommen kann, im Auge zu behalten. Die potenzielle urogenitale Infektneigung durch die vermehrte Glucoseausschüttung über den Urin kann eine wertvolle Zusatzinformation für den Patienten und Kollegen anderer Fachrichtungen sein. Auch das zwar sehr selten auftretende Fournier-Gangrän sollte bedacht werden, ebenso wie bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom die beobachtete Mehrung von Zehamputationen unter Canagliflozin.

GLP-1-Analoga sind gemäß Therapiehinweis des G-BA nur in engen Grenzen bei bestimmten Patienten als wirtschaftlich anzusehen. Dulaglutid (Trulicity<sup>®</sup>) hat für die Kombination mit Insulin im Vergleich zu einer Humaninsulintherapie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bescheinigt bekommen. Semaglutid (Ozempic<sup>®</sup>) hat zunächst bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, die für eine Metformintherapie infrage kommen, zunächst einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bescheinigt bekommen. Dieser Beschluss wurde jedoch im August 2021 aufgrund der Ergebnisse der PIONEER 2 Studie im Hinblick auf negative Effekte im Bereich Nebenwirkungen (Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie gastrointestinaler Nebenwirkungen) wieder revidiert, so dass

kein Zusatznutzen mehr für die Substanz besteht. Liraglutid (Saxenda<sup>®</sup>, Victoza<sup>®</sup>) wurde bereits vor 2011 in den Markt eingeführt, so dass es nicht die Frühe Nutzenbewertung durchlaufen musste. Dennoch zeigte sich in der LEADER Studie, dass bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten 1,8 mg Liraglutid täglich im Vergleich zu Placebo kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod signifikant senkte.<sup>9</sup> Für das Präparat Victoza<sup>®</sup> sind seit dem 01. April 2022 keine Rabattverträge mehr vorhanden. Eine jüngste Auswertung der US-amerikanischen Datenbank zu Sicherheitsmeldungen ergab, dass GLP-1 Rezeptoragonisten möglicherweise das Risiko für Pankreaskarzinome erhöhen könnten.<sup>10</sup> Auch dies mag in der grundsätzlichen Entscheidung für oder gegen den Einsatz dieser Substanzklasse bei der Verordnung mit erwogen werden.

Mit Tirzepatid (Mounjaro<sup>®</sup>) ist seit Dezember 2023 nun auch in Deutschland der erste duale Agonist an den Rezeptoren des Glucose-abhängigen insulinotropen Polypeptids und des Glukagon-ähnlichen Polypeptids-1 auf dem Markt. Als Originalprodukt ohne Rabattverträge trägt es bei der Verordnung nicht zur Zielerreichung bei.

Alpha-Glucosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol) und das von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossene Pioglitazon haben nur geringe Bedeutung in der Therapie des T2DM.

### **Maßnahmen zur Umsetzung**

In dieser Arzneimittelgruppe sollten vorrangig generisch verfügbare Wirkstoffe zum Einsatz kommen. Metformin, die Sulfonylharnstoffe (ausgenommen Gliquidon, Gliclazid), Repaglinid sowie Acarbose sind generisch verfügbar und tragen zur Zielerreichung bei. Alle anderen verfügbaren Antidiabetika (exkl. Insulin) sollten dementsprechend zurückhaltend eingesetzt werden.

Patentgeschützte Wirkstoffe bzw. Präparate, die nur nach sorgfältiger Abwägung zum Einsatz kommen sollten:

- Saxagliptin: Onglyza<sup>®</sup>; Komboglyze<sup>®</sup>  
(Kombination mit Metformin)
- [Dapagliflozin mit Metformin: Xigduo<sup>®</sup>](#)
- Linagliptin und Empagliflozin:  
Glyxambi<sup>®</sup>
- Ertugliflozin: Steglatro<sup>®</sup>, Steglujan<sup>®</sup>  
(Kombination mit Sitagliptin)
- Dulaglutid: Trulicity<sup>®</sup>
- Exenatide: Byetta<sup>®</sup>, Bydureon<sup>®</sup>
- Liraglutid: Victoza<sup>®</sup>
- Semaglutid: Ozempic<sup>®</sup>
- Tirzepatid: Mounjaro<sup>®</sup>
- Miglitol: Diastabol<sup>®</sup>

Kontakt zu unseren Pharmakotherapieberaterinnen und -beratern nehmen Sie - **als Mitglied der KVB** – bitte über Ihr regionales Beratungszentrum unter <https://www.kvb.de/mitglieder/beratung/> auf

- 
- <sup>1</sup> <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/2-auflage/kapitel-2>
- <sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metformin-metformin-containing-medicines>
- <sup>3</sup> Lalau J.-D. et al., Diabetes Care Jan 2018; dc172231. <https://doi.org/10.2337/dc17-2231>
- <sup>4</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-785/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen\\_2023-02-28.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-785/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2023-02-28.pdf)
- <sup>5</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3727/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_D-393\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3727/2019-03-22_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-393_BAnz.pdf)
- <sup>6</sup> [Übersicht zu den Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V - GKV-Spitzenverband](#)
- <sup>7</sup> [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/am-nog\\_praxisbesonderheiten/13016pb20230113.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/am-nog_praxisbesonderheiten/13016pb20230113.pdf)
- <sup>8</sup> [14034pb20170301.pdf \(gkv-spitzenverband.de\)](#)
- <sup>9</sup> Marso S. P et al, N Engl J Med 2016, 375 (4): 311-322.
- <sup>10</sup> Mingnang C. et al. Int J Clin Pharm 2023; 45 (5): 689-697.