

Die Neue Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“

Darstellung der wichtigsten Inhalte für die Hausärzteschaft

The New National Medical Care Guideline „Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus“

The Most Important Contents Presented for Family Physicians

Günther Egidi

Zusammenfassung: Die vorliegende Arbeit fasst die für Hausärzte wichtigsten Aspekte der 2013 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ zusammen.

Schlüsselwörter: Leitlinie; Diabetes mellitus; Allgemeinmedizin

Summary: This paper summarizes the most important aspects for family physicians of the National Guideline for “Treatment of Diabetes Type 2” published in 2013.

Keywords: Guideline; Diabetes mellitus; Family Medicine

Vorbemerkung

Der nachfolgende Text zur gerade verabschiedeten Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes fasst die für Hausärztinnen und Hausärzte wichtigsten Behandlungsaspekte zusammen. Die gesamte gut 200 Seiten (!) umfassende Leitlinie wird in ihrem Volltext noch abschließend konsentiert und kann in Kürze auf der Homepage des ÄZQ [1] eingesehen werden.

Die Empfehlungsgrade der Leitlinie sind in Tabelle 1 dargestellt (zahlreiche Textstellen sowie alle Tabellen und Abbildungen sind inhaltlich textgleich mit der NVL).

Therapieziele

Anders als bisher sind die folgenden Definitionen festgelegt worden, die ein sehr patientennahes Vorgehen ermöglichen (Einbeziehung der Patienten in die gemeinsamen Entscheidungen, Berücksichtigung zahlreicher medizinischer und auf die Person bezogener Zusatzfaktoren wie Komorbiditäten, Alter etc.).

„Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ in Bezug auf Surrogatparameter wie z.B. HbA_{1c} informieren den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden also nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab.

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten ausgemachte „**individuell vereinbarte Therapieziel**“,

das im medizinisch definierten Zielkorridor – aber auch deutlich oberhalb oder unterhalb – liegen kann. Dieses Therapieziel kann sowohl aus medizinischen als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte-Orientierung etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu ausgemacht werden.

Ziel der Leitlinie ist es, primär gemeinsam mit dem Patienten ein indivi-

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑
		„soll nicht“	↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑
		„sollte nicht“	↓
0	Offen	„kann“	↔

Tabelle 1 Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (grades of recommendation)

	Empfehlungsgrad
<p>2-1*</p> <p>Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen für folgende Parameter individualisierte Therapieziele vereinbart werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensstil, • Glukosestoffwechsel, • Lipidstatus, • Körpergewicht, • Blutdruck. 	↑↑
<p>2-2*</p> <p>Die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes hängen unter anderem ab von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpräferenz, • (Ko-) Morbidität, • Alter und Lebenserwartung, • Lebensqualität, • sozialen und kulturellen Faktoren (z.B. Migrationshintergrund, Arbeitsmarktsituation). 	Statement
<p>2-3*</p> <p>Die Behandlungsziele sollten individuell mit dem Patienten unter vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden (mit Angaben über absoluten Nutzensgewinn bzw. Schadensreduktion) vereinbart werden.</p>	↑
<p>2-4*</p> <p>Individuell mit dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollten im Laufe der Behandlung mindestens einmal jährlich und darüber hinaus je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen erneut verfolgt oder korrigiert werden.</p>	↑
<p>2-5*</p> <p>Die individuell mit dem Patienten vereinbarten Therapieziele oder deren eventuell begründetes Nichtzustandekommen sollten – nachvollziehbar für Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patient – dokumentiert (z.B. DMP, Gesundheitspass Diabetes) werden.</p>	↑
<p>2-6*</p> <p>Aufgrund der für die Betroffenen nicht selten als schwere Lebenseinschränkung erlebten Diagnose des Typ-2-Diabetes sollte eine Strategie der gemeinsamen Entscheidungsfindung und der langsamen Therapie-Eskalation verfolgt werden.</p>	↑
* Angaben aus der NVL: Nummerierung der Empfehlungen	

Tabelle 2Allgemeine Empfehlungen/
Statements

duell vereinbartes Therapieziel zu finden (s. Tab. 2).

Spezifische Therapieziele/Zielkorridore sind in Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 4 zeigt Indikatoren und Orientierungsgrößen der Therapieziele

Diagnose eines Typ-2-Diabetes

Insbesondere in der Einstellphase eines Diabetes können manchmal BZ-Selbstmessungen notwendig werden. Die Diagnose eines Typ-2-Diabetes kann aber nur durch valide Messungen der Blutglukose erfolgen, **nicht jedoch durch Einsatz von Geräten zur Selbstmessung.**

Neu ist die Möglichkeit, einen Typ-2-Diabetes auch mittels eines auf > 6,5 % erhöhten HbA_{1c} zu diagnostizieren (dieser Test erfordert – ebenso wie die patho-

logisch erhöhte Plasmaglukose – eine Bestätigungs-Untersuchung).

Diese Bestimmung des HbA_{1c} als weiteres diagnostisches Instrument (neben der Messung der Nüchternplasmaglukose und der 2-Stunden-Plasmaglukose nach 75 g oraler Glukosegabe (oGTT) hat die American Diabetes Association (ADA) seit Januar 2010 eingeführt. Diese konsentrierte Meinung einer Fachgesellschaft birgt allerdings eine Vielzahl von Problemen und wird von anderen Fachgesellschaften und Organisationen wie WHO und IDF (noch) nicht akzeptiert. Die Vor- und Nachteile der HbA_{1c}-Bestimmung sind im Folgenden kurz zusammengefasst.

Vorteile der Verwendung des HbA_{1c} zur Diagnose eines Diabetes sind:

- Geringere Empfindlichkeit gegenüber prä-analytischen Einflüssen

- Geringere biologische Variabilität, kaum Einfluss durch akuten Stress oder BZ-erhöhende Faktoren

- Zwingend vorgeschriebene Standardisierung der Werte.

Die wichtigsten **Nachteile** einer alleinigen Messung von HbA_{1c} zur Diagnose einer Glukosestoffwechselstörung sind:

- Falsch hohe Werte von HbA_{1c} durch Anämien, nach Splenektomie, bei terminaler Niereninsuffizienz, bei Hämoglobinopathien und bestimmten Pharmaka (hohe Dosen ASS; Immunsuppressiva)
- Falsch niedrige Werte von HbA_{1c} bei verkürzter Erythrozyten-Lebenszeit, Leistungssport, Aufenthalt in großen Höhen, Folsäuremangel (Schwangerschaft), hämolytischer Anämie, nach Blutverlust, nach Bluttransfusionen, unter bestimmten Pharmaka wie Erythropoetin oder Eisen-Supplementie-

	Empfehlungsgrad
<p>2-7*</p> <p>Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA_{1c} mit dem Patienten vereinbart werden. Bei Wahl des individualisierten HbA_{1c}-Therapiezieles sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpräferenz nach Aufklärung; • Alter und (Ko-) Morbidität; • Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion bez. diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z.B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen; • Art der einzusetzenden Therapie. 	↑↑
<p>2-8*</p> <p>Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden.</p>	↑↑
<p>2-9*</p> <p>Eine Absenkung des HbA_{1c}-Wertes auf unter 6,5 % sollte nur unter folgenden Bedingungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absenkung durch Medikamente erreichbar, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substanzialer Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist. 	↑
* Angaben aus der NVL: Nummerierung der Empfehlungen	

Tabelle 3

Spezifische Therapieziele/
Zielkorridore

Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100–125	5,6–6,9
Postprandiale Plasmaglukose (venös) 1–2 Std. postprandial	140–199	7,8–11,0
Indikator	Individualisierung der Therapieziele	
HbA _{1c}	<p>HbA_{1c}-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen von 6,5 % bis 7,5 % (48 bis 58 mmol/mol)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Worauf man im Korridor abzielt, hängt von folgenden individuellen Aspekten ab: • Patientenwille nach Aufklärung • Alter und Komorbidität (je jünger und gesünder, desto näher am empfohlenen Ziel-HbA_{1c}) • Abwägung von Nutzen und Risiken (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) der Substanzen • Art der eingesetzten Substanz (mit Metformin um 7 %, ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter, mit Glibenclamid und Insulin maximale Senkung auf 7 %). 	
Lipide	<p>Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) (DDG, DGIM); • Strategie der festen Statin-Dosis (AkdÄ, DEGAM) 	
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	<ul style="list-style-type: none"> • Bei BMI von 27 bis 35 kg/m²: 5 % Gewichtsabnahme • Bei BMI > 35 kg/m²: > 10 % Gewichtsabnahme 	
Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> • Systolischer Blutdruck: < 140 mmHg • Diastolischer Blutdruck: 80 mmHg 	

Tabelle 4 Behandlungsindikatoren und ihre Wertbereiche

zung sowie ernährungsbedingtem Einfluss (Alkohol, Fett).

Hinzu kommen zwei wesentliche Faktoren, die bisher bei der Favorisierung der HbA_{1c} Werte unzureichend berücksichtigt wurden:

- Niedrigerer diagnostischer Wert in verschiedenen Populationen (ältere Menschen, verschiedene ethnische Gruppen, z.B. „Non-Hispanic Blacks“)
- Überdiagnostik bei Menschen mit genetisch bedingter Hyperglykierung.

Schließlich ist die Bestimmung des HbA_{1c} erheblich teurer als die Messung der Blutglukose. Sie sollte darum diagnostisch mit Bedacht eingesetzt und keinesfalls für ein Screening verwendet werden.

Hinsichtlich des Stellenwertes des **oralen Glukose-Toleranztestes** wurde in der NVL Diabetes ein Dissens formuliert.

Position von AkdÄ und DEGAM:

Der orale Glukose-Toleranztest (oGTT) – und damit auch die Kategorie der sog. IGT (*impaired glucose tolerance*) – spielt **in der hausärztlichen Praxis** wegen des hohen Aufwandes sowie einer nur sehr mäßigen Reliabilität (Reproduzierbarkeit und Vorhersagekraft) keine wesentliche Rolle.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-5 Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen folgende Eckpunkte berücksichtigen: <ul style="list-style-type: none"> • Motivation zu gesunden, ausgewogenen Kostformen unter Berücksichtigung der bisherigen Ernährungsroutine des Patienten • Verzicht auf industriell gefertigte Lebensmittel, die als sogenannte „Diabetes-Diät“ oder „Diabetes-Nahrung“ deklariert werden 	↑↑
5-6 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten individualisierte Ernährungsempfehlungen erhalten, welche an Therapieziele und Risikoprofil angepasst werden.	↑
5-7 Menschen mit Typ-2-Diabetes und Adipositas sollten angehalten werden, durch Gewichtsreduktion ihre Stoffwechselsituation zu verbessern.	↑
5-8 Die Entscheidung über die Wahl der Kostform sollte individuell getroffen werden, da keine ausreichenden Studiendaten für eine Empfehlung vorliegen.	↑
5-9 Die Einschätzung von Art und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen, als wesentliche Strategie zur Glykämiekontrolle eingesetzt werden. Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Insulintherapie sollte vermittelt werden, plasmaglukoseerhöhende Nahrungsmittel erkennen zu können.	↑
5-11 Im Rahmen der Ernährungsberatung sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes auf eine ausgewogene Fettzusammensetzung ihrer Nahrung sowie auf die Bedeutung für den Gewichtsverlauf hingewiesen werden.	↑

Tabelle 5

Empfehlungen zur Ernährung

Position der DDG/DGIM: Der orale Glukose-Toleranztest ist trotz eingeschränkter Reproduzierbarkeit international immer noch der Goldstandard in der Diagnose eines Diabetes. Das HbA_{1c} kann den oGTT nicht vollständig ersetzen.

Zusätzliche Untersuchungen/Kontrollen

Bezüglich zusätzlicher Untersuchungen und Kontrolle weiterer Risikofaktoren sind in der NVL sowohl gemeinsame Ziele als auch einige divergierende Positionen formuliert worden (die differierenden Empfehlungen stammen im Wesentlichen aus anderen Teilen der NVL Diabetes bzw. KHK und müssen zu deren Laufzeiten auch übernommen werden).

Die DEGAM empfiehlt – anders als DDG/DEGIM – kein generelles Screening auf Mikroalbuminurie, sondern allenfalls eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen (Patienten, deren Einstellung der kardiovaskulären

Risikofaktoren verbessert werden könnten, wenn die Patienten um den zusätzlichen, aber nicht behandelbaren Risikofaktor Albuminurie wüssten).

- Unter einer laufenden Therapie mit einem Statin sind nach Vorstellung der AkdÄ/DEGAM und im Gegensatz zur Vorstellung der DDG/DGIM keine Lipid-Kontrollen erforderlich.
- Neu ist, dass für die Blutdrucksenkung von Menschen mit oder ohne Diabetes identische Ziele formuliert wurden: Empfohlen wird eine Blutdrucksenkung auf < 140/80 mm Hg.

Die Empfehlung, **augenärztliche Kontrollen** der Retina mindestens einmal jährlich zu veranlassen, wurde aus der Leitlinie Netzhaut-Komplikationen übernommen. Bei der nächsten Überarbeitung wird sich die DEGAM aufgrund der Studienlage für 3-jährige Untersuchungs-Intervalle (bei unauffälligem Vorbefund) einsetzen.

Die einheitlich formulierten **Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung** wurden mit eher weichen und offenen Empfehlungen formuliert, weil

es dazu keine höhergradige Studien-Evidenz gibt (Tab. 5 und 6).

Blutzucker-Selbstkontrolle

Die Empfehlungen zur Blutzucker-Selbstkontrolle bei nicht mit Insulin behandelten Menschen mit Diabetes differieren zwischen den Fachgesellschaften:

- Laut AkdÄ und DEGAM ist ein Zusatznutzen der Plasmaglukoseselbstmessung vor der erheblich preiswerteren Selbstkontrolle des Urinzuckers (bei Patienten, die nicht Insulin spritzen) nicht belegt.
- Laut DDG und DGIM stellt die Analyse der Uringlukose keinen Standard in Diagnostik und Therapieüberwachung dar, weil sie nur bei schon deutlich hohen Plasmaglukosewerten positiv wird. Zudem sei sie sehr stör anfällig (Glukosetransportkapazität interindividuell sehr unterschiedlich; altersabhängig; bei verminderter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht; bei bestimmten Erkrankungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-17 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten hinsichtlich der positiven Bedeutung von körperlicher Aktivität in Bezug auf Typ-2-Diabetes, diabetischen Folgeerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren aufgeklärt und beraten werden.	↑
Erklärung zur Empfehlung 5-17 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen motiviert werden, sowohl unstrukturierte körperliche Aktivität – ihre körperliche Betätigung und Bewegung im Alltag (z.B. Treppensteigen, Spaziergänge, Besorgungen zu Fuß, Gartenarbeit) – als auch die strukturierte körperliche Aktivität zu steigern.	
5-19 Insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes in der zweiten Lebenshälfte sollte empfohlen werden, Geschicklichkeit, Reaktionsfähigkeit, Koordination, Gelenkigkeit und Beweglichkeit zu trainieren.	↑
5-20 Für Menschen mit Typ-2-Diabetes, insbesondere mit diabetischen Folgeerkrankungen, gilt, dass sich die Wahl der körperlichen Aktivität oder Sportart und die Intensität ihrer Durchführung nach der individuellen körperlichen Verfassung und den Möglichkeiten des Betroffenen zu richten haben.	Statement

Tabelle 6
Empfehlungen zur Bewegung

gen erniedrigt; nicht verwertbar bei Schwangerschaft sowie unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren. Sie könne lediglich zur Koma-Prophylaxe eingesetzt werden).

Übereinstimmung besteht darin, dass es Lebens- und Krankheitssituationen gibt, in denen eine *Selbstmessung für eine bestimmte Zeit* sinnvoll und nützlich ist (Tab. 7).

Therapie-Algorithmus

Bei der Auswahl Blutzucker senkender Substanzen bestand erneut Unstimmigkeit (welche die Komplexität einer noch unzureichend untersuchten Krankheit und deren Behandlung widerspiegelt). Dabei überwog die gemeinsame Überzeugung, dass Nationale Versorgungsleitlinien nicht nur Einigkeit, sondern durchaus auch Divergenzen formulieren und transparent begründen sollten. Dies kann helfen, Politik, Ärzteschaft, Kostenträgern wie auch betroffenen Patienten Problemfelder und Forschungsbedarf aufzuzeigen.

Einigkeit zwischen AkdÄ, DDG, DGIM und DEGAM bestand hinsichtlich der Basistherapie (Sport/Bewegung und Ernährung) sowie der Empfehlung, Metformin als Medikament der 1. Wahl einzusetzen.

Bei Metformin-Unverträglichkeit empfehlen AkdÄ/DEGAM nur Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen aus Studien mit relevanten Endpunkten: Glibenclamid, Gliclazid oder Humanin-

ulin. DDG/DGIM hingegen führen alle möglichen Substanzen gleichwertig nebeneinander auf.

Bei Versagen von Metformin als Monotherapie geben AkdÄ/DEGAM keine Empfehlungen, sondern stellen drei Therapie-Optionen mit ihren Vor- und Nachteilen transparent nebeneinander (Abb. 1). Dabei muss für den individuellen Patienten zwischen dem belegten Nutzen einer Substanz und der Gefahr von Hypoglykämien entschieden werden. DDG/DGIM hingegen legen sich hier nicht fest, sondern zählen alphabetisch alle infrage kommenden Substanzen auf (s. Abb. 1).

Weitere Unterschiede in den nachfolgenden Behandlungsstufen sind ebenfalls der Abbildung 1 zu entnehmen. Die wichtigen Begründungen dazu sind der Legende zu entnehmen (s. Tab. 8).

Empfohlene Substanzen

Die nachfolgende Zusammenfassung unterscheidet Substanzen mit und ohne Evidenz aus Endpunkt-Studien

1. Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

Metformin

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, **makrovaskulärer Risikoreduktion** so-

wie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird Metformin heute als **Antidiabetikum der ersten Wahl** angesehen (dies gilt auch für normalgewichtige Personen). Nach dem Algorithmus von AkdÄ/DEGAM sollte bei nicht ausreichender Plasmaglukosekontrolle Metformin mit Insulin kombiniert werden. Nach dem Algorithmus von DDG/DGIM kann auch eine Kombination mit anderen oralen Antidiabetika erfolgen.

Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA_{1c} durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte allerdings nur für *bestimmte* Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.

Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet.

Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen. Gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

	Klinisch definierte Situationen
Diabetes-Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Neu diagnostiziert, Einstellphase
Diabetes im Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> • Labil mit häufigen Unterzuckerungen (dann vor allen Mahlzeiten bis zur Erreichung des gewählten Therapiezieles, danach Rückkehr zu Gelegenheitsmessungen) • Therapieeskalation • Vorübergehend nach Rückgang von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika
Zusätzliche Erkrankungen/Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Infektionen • Geplante Operationen • Psychische Erkrankungen mit unzuverlässiger Therapie • Wenn bei Sport/Bewegung unter Plasmaglukose-senkenden Substanzen, die mit Hypoglykämien assoziiert sein können, entsprechende Symptome auftreten • Krankheitsbedingte akute Änderungen der Ernährung (z.B. Durchfall/ Erbrechen)
Diabetes-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Orale Antidiabetika (OAD) mit Hypoglykämiegefahr (Sulfonylharnstoffe, Glinide – dann Gelegenheitsmessungen) • Insulintherapie und Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis • Intensivierte konventionelle Insulintherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts) • Insulinpumpentherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts) • Situationen mit besonderer Gefahr

Tabelle 7

Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukose-Messungen ggf. als SMBG notwendig sein oder passager notwendig sein können

2. Orale Antidiabetika *ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte*

Alpha-Glukosidasehemmer

Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Häufig treten – vor allem bei Therapiebeginn – unerwünschte gastrointestinale Wirkungen mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf.

DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Langzeitdaten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte (diabetesbedingte Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) liegen derzeit nicht vor. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor; sie können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen.

SGLT2 – Inhibitoren (Gliflozine)

Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für SGLT2-Inhibitoren

nicht vor. Dapagliflozin hat aufgrund seines Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wirkt Dapagliflozin nicht mehr. Bei bestehender Niereninsuffizienz sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatinin-Anstieg bedroht sein.

Glinide

Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für Glinide nicht vor. Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmitteln. Sie haben deshalb gegenüber Sulfonylharnstoffen keine Vorteile in der Langzeittherapie. Ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen empfohlen werden.

Parenterale Antidiabetika

Da laut NVL die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart nicht belegt ist, können Insuline nur indivi-

duell für jeden Patienten gewählt werden. Evidenz hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte liegt nur für Humaninsulin vor (UKPDS 33).

Die verschiedenen Insulinregimes werden in der NVL Typ-2-Diabetes nebeneinander mit ihren Vor- und Nachteilen dargestellt, ohne dass generell einem der Regimes der Vorzug gegeben wird.

- BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika
- CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1–2 Injektionen eines Mischinsulins
- SIT: Intensivierte Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. mit Metformin),
- ICT: Intensivierte Insulintherapie mit präprandialen Injektionen und mit Basalinsulin. Dieses Therapie-Regime geht mit der höchsten Hypoglykämie-Rate einher.

GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)

Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA_{1c} ist für die GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatide und Liraglutid) in klinischen Studien

Dr. med. Günther Egidi ...



... Arzt für Allgemeinmedizin, seit 1999 in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis in Bremen niedergelassen. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) bei der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes.

gezeigt worden. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen allerdings nicht vor.

Hypoglykämien

Hypoglykämien sind wichtige, weil unangenehme oder potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen (UAW) einer Blutglukose senkenden Behandlung. Das Auftreten von Hypoglykämien sollte daher immer wieder erfragt werden, weil sie nicht selten von den Patienten selbst als Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Leere im Kopf, Heißhunger, aber auch Übelkeit „übersehen“ werden können.

Die eingesetzten Substanzen unterscheiden sich bezüglich des Risikos von

Hypoglykämien erheblich: Metformin sowie Acarbose führen als Monotherapie praktisch nie zu Hypoglykämien.

Niereninsuffizienz

Fällt die errechnete Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min, sollte man sowohl die Fachinformation einer Substanz als auch die NVL konsultieren. Der diesbezüglich wichtigste Unterschied ist: Während die Fachinformation bereits bei einer eGFR < 60 ml/min von einer Kontraindikation für Metformin spricht, hält die NVL einen Off-label-Gebrauch für vertretbar.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Günther Egidi
Arzt für Allgemeinmedizin
Huchtinger Heerstraße 41
28259 Bremen
familie-egidi@nord-com.net

Literatur

1. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf

Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ

Der Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ (gelb unterlegter Teil des Algorithmus A.5) entspricht dem folgenden, in der evidenzbasierten Medizin üblichen Vorgehen:

Primär werden nur Substanzen oder Vorgehensweisen empfohlen, für die es einen positiven Beleg auf Basis von Studien mit klinischen Endpunkten und methodisch hoher Zuverlässigkeit gibt (je nach Fragestellung sind dies RCTs bzw. Kohortenstudien). Erst dann werden Substanzen/Vorgehensweisen vorgeschlagen, für die es Nutzens-Schadens-Belege lediglich auf Basis von sog. Surrogatparametern (z.B. HbA_{1c}) gibt bzw. die eine geringere methodische Zuverlässigkeit aufweisen.

Insbesondere bei Empfehlungen zu Substanzen/Vorgehensweisen, die auf einer weniger zuverlässigen Studienevidenz basieren, wird dann nochmals auf Basis weiterer Quellen (Studien mit noch niedrigerer methodischer Zuverlässigkeit) zu gewünschten und unerwünschten Wirkungen entschieden, ob sich bei den Vorschlägen eine bestimmte Reihenfolge ergibt.

In den Fällen, bei denen ein Vorgehen aus der Studienlage nicht ableitbar ist (widersprüchliche Befunde aus Studien unterschiedlicher methodischer Qualität in Bezug auf verschiedene klinisch relevante Endpunkte oder Surrogatparameter), werden Vor- und Nachteile benannt und mehrere mögliche Therapie-Empfehlungen angegeben. Dabei wird für den Nutzer der Leitlinie transparent gemacht, welche Vor- und Nachteile bestehen.

Aufgabe des Arztes ist es dann, zusammen mit dem Patienten den für diesen besten Weg im Sinne einer individualisierenden Beratung zu finden. Dieses Vorgehen hat dazu geführt, dass auf Stufe 3 der AkdÄ/DEGAM-Empfehlung drei alternative Wege aufgeführt sind:

- Orientierung an „klinisch relevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität) bei guter methodischer Studienlage (RCT)“ (3A)
- „Pragmatik der Machbarkeit auf Basis langer Erfahrung mit der Substanz, aber bei widersprüchlichen Ergebnissen zur Morbidität/Mortalität“ (3B)
- Orientierung an „kurzfristiger Morbidität bei allerdings nur kurzer Erfahrung mit der Substanz und fehlenden Studien mit klinischen Endpunktdaten“ (3C).

Legende zum Algorithmus „Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes nach DEGAM und AkdÄ“ – gelb unterlegt im Algorithmus A.5 und allgemeine Hinweise

1. Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen sind zwar wichtig, allein oft aber nicht ausreichend. Wenn in Einzelfällen von vornherein klar absehbar ist, dass lebensstilmodifizierende Maßnahmen allein nicht ausreichen (Adhärenz-Probleme, Schweregrad der Hyperglykämie, Multimorbidität), kann sofort mit Metformin kombiniert werden.
 2. HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % (vergleiche Tabelle A.3). Ein HbA_{1c}-Zielwert nahe 6,5 sollte nur mithilfe von Veränderungen des Lebensstils und/oder Metformin angestrebt werden.
 3. Zum therapeutischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen siehe Hintergrundinformationen in den entsprechenden Kapiteln unter H 6 Pharmakotherapie.
 4. Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Siehe Kapitel H 6 – Metformin.
 5. Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen. Siehe Kapitel H 6 – Sulfonylharnstoffe.
 6. Bei unzureichendem Therapieerfolg mit Therapiestufe 2 sollte zunächst verstärkt eine Veränderung des Lebensstils mit dem Patienten besprochen werden. Sollte dann dennoch ein zweites antihyperglykämisches Medikament erforderlich sein, wird vorrangig die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen. Die Kombination von zwei oralen Antidiabetika ist nur nach Aufklärung des Patienten über deren möglichen Schaden zu akzeptieren, wenn der Patient zwar sein HbA_{1c} senken will, hierfür aber kein Insulin akzeptiert.
- Zu Dreifach-Kombinationen mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor; das Sicherheitsprofil wird durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dreifach-Kombinationen werden daher nicht empfohlen.

*Blau: Wirkstoffe, zu denen klinische Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vorliegen

Therapiealgorithmus von DDG und DGIM

Das im Therapiealgorithmus von DDG und DGIM – siehe türkis unterlegter Teil des Algorithmus A.5 – vorgesehene stufenweise Vorgehen bezieht sich auf den Zeitpunkt der klinischen Diagnose eines Typ-2-Diabetes im Stadium einer relativen Stoffwechselkompensation. Frisch diagnostizierte Patienten mit Stoffwechseldekompensation sollten simultan eine Basis- und Pharmakotherapie erhalten.

Die alphabetische Auflistung der oralen Antidiabetika wurde ganz bewusst gewählt, weil alle Medikamente Vor- und Nachteile besitzen und diese in Abhängigkeit von der Multimorbidität mit jedem Typ-2-Diabetiker einzeln besprochen und die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden sollen. Vor- bzw. Nachrangigkeit würde jedem Therapeuten die individuelle Entscheidung weitgehend abnehmen.

Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend (siehe unten). Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen im Gegenteil signifikante Steigerungen von kardiovaskulären Komplikationen und Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefäßschwerer und prolongierter, teilweise tödlicher Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen.

Wenn auch alternative orale Antidiabetika – bis auf Metformin – keine Ergebnisse bezüglich klinischer Endpunkte nachweisen konnten, zeigen sie jedoch deutlich geringere Risikoprofile als die von Sulfonylharnstoffen.

Legende zum Algorithmus „Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes nach DDG und DGIM“ – türkis unterlegt im Algorithmus A.5 und allgemeine Hinweise

1. Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen in jeder Phase der Erkrankung die Basistherapie dar, sind häufig jedoch allein nicht zielführend. Bei Patienten, bei denen mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen (aufgrund von Adhärenz-Problemen, Schweregrad, Multimorbidität) keine ausreichenden Erfolge abzusehen sind, kann sofort mit Metformin kombiniert werden.
2. HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % (siehe Tabelle A.3 „Orientierungsgrößen der Therapieziele). Ein HbA_{1c}-Zielwert nahe 6,5 % soll nur dann angestrebt werden, wenn:
 - Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
 - der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
 - Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika mit Hypoglykämierisiko vermieden werden,
 - eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen.
3. Zum therapeutischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen siehe Hintergrundinformationen in den entsprechenden Kapiteln unter Pharmakotherapie.
4. Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität.
5. Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen. Siehe Kapitel Sulfonylharnstoffe. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das häufig den individuellen Therapiezielen widerspricht.
6. Zur Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor; das Sicherheitsprofil und die Therapie-Adhärenz werden durch potenziell steigende Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können im Einzelfall Dreifach-Kombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine Substanzen mit Hypoglykämierisiko enthalten.

Zur Bewertung der einzelnen Insulintherapieformen siehe Langfassung.

* siehe kritische Wertung der Evidenz für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen in der NVL-Langfassung

** Diese beiden Substanzen spielen eine geringe Rolle in den Verordnungszahlen. Pioglitazon wird über die GKV nicht mehr erstattet.

Tabelle 8 Erklärungen zum Algorithmus

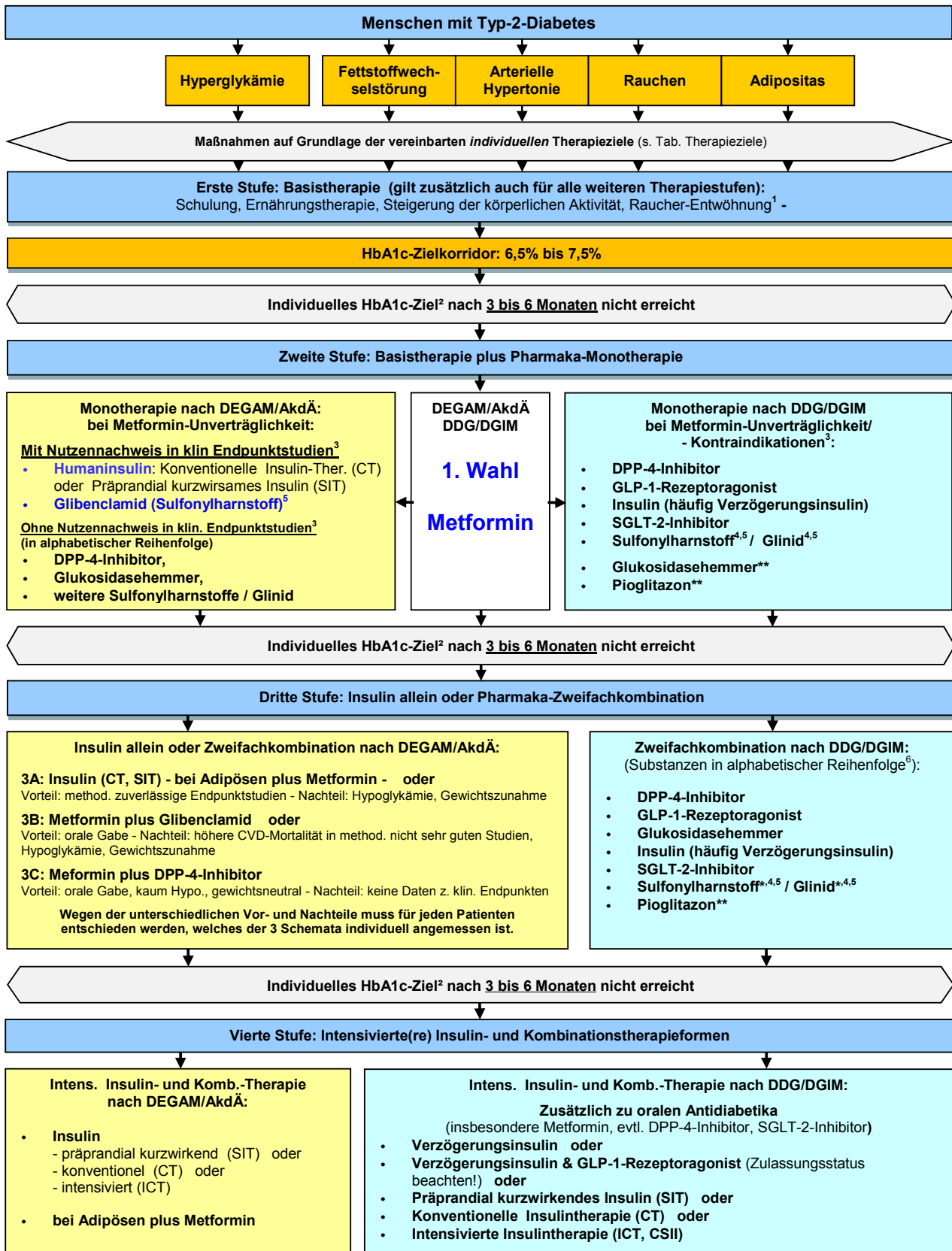


Abbildung 1 Therapie-Algorithmus