

**DEGAM**

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.

# NVL Diabetes mellitus Typ 2 Therapie

DEGAM-Anwenderversion  
für die Hausarztpraxis



---

Die DEGAM-Anwenderversion der NVL Diabetes mellitus Typ 2 – Therapie für den hausärztlichen Versorgungsbereich einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen, dem Intranet und dem Internet. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Bei den den DEGAM-Anwenderversionen zu Grunde liegenden Leitlinien handelt es sich um systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Da die Medizin einem fortwährenden Entwicklungsprozess unterliegt, können alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Erarbeitung der Leitlinie entsprechen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zu der Therapie und der Auswahl sowie der Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

**Herausgeber der DEGAM-Anwenderversion:**

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Frankfurt a. M.

**Autor/en:**

Dr. med. Til Uebel, für die Arbeitsgruppe Diabetes der DEGAM,  
[til.uebel@t-online.de](mailto:til.uebel@t-online.de)

**Konzeption und wissenschaftliche Redaktion:**

Prof. Dr. med. Martin Scherer  
Dipl. Soz. Martin Beyer  
Dr. rer. hum. biol. Cathleen Muche-Borowski, MPH  
Dr. phil. Anja Wollny

**Herstellung:**

Gisela Kassner, Drage

**Layout und Satz:**

AGENTUR SEELAND, Göttingen

**Stand:**

August 2013

**Revision geplant:**

August 2017

© DEGAM 2013

# NVL Diabetes mellitus Typ 2 Therapie

**Diagnostik**

**Orale medikamentöse Therapie**

**Subkutane Therapien**

**Blutzuckerselbstmessung**

Stand: August 2013

## Warum eine „Anwenderversion“ für die Hausarztpraxis?

Wie alle Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) ist auch die zum Diabetes mellitus Typ 2 sehr ausführlich geworden und beschreibt viele – auch nicht-hausärztliche – Aspekte der Erkrankung. Gezielt für den hausärztlichen Bereich wurden von der DEGAM die Handlungsempfehlungen aus der NVL in dieser Anwenderversion zusammengestellt.

Diabetes selbst sowie seine Symptome und Folgeerkrankungen sind eher selten „der“ und fast nie alleiniger Beratungsanlass. In der hausärztlichen Praxis wird aus diesem Grunde immer erwogen werden müssen, was wirklich Patientenauftrag ist, welche Schritte gerechtfertigt sind und welche darüber hinausgehenden Untersuchungen oder Therapievorschlüsse relevant sind. Wie allen anderen Fachgesellschaften ist der DEGAM die besondere Verantwortung der Hausärzte für ihre an Diabetes erkrankten Patienten bewusst. Diese DEGAM-Anwenderversion für die Hausarztpraxis soll helfen, nationale Empfehlungen der Autoren aller Fachgesellschaften in der Grundversorgung zu etablieren und dort zum anerkannten Standard werden zu lassen.

Um möglichst klare Empfehlungen zu geben, wurden hier insbesondere die häufigen hausärztlichen Fragestellungen erläutert und Hintergrundinformationen erörtert oder zusammengefasst. Dort, wo die NVL für den „Hausgebrauch“ Fragen hinterlässt, wurde konkretisiert. Unterschiedliche Sichtweisen, die in der NVL eine Rolle spielen, werden erwähnt und zum Teil erklärt. Der Leser dieser Empfehlungen sei aufgefordert, wann immer möglich, die Originalleitlinie<sup>1</sup> auf den Seiten des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ([http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie)) einzusehen. Im Text der DEGAM-Anwenderversion werden direkte Hinweise auf die NVL Diabetes mellitus Typ 2 – Therapie mit „NVL 2013“ abgekürzt.

<sup>1</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt geändert: September 2013. Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [cited: 29.08.2013]; DOI: 10.6101/AZQ/000170

# Inhalt

## Teil 1: Therapie mit oral verabreichten Medikamenten

Definition des Diabetes mellitus Typ 2 .....	6
Therapieziele .....	7
Therapie-Algorithmus .....	8
Medikamentöse Therapie des Typ 2-Diabetes .....	9
Metformin .....	9
Sulfonylharnstoffe .....	10
Insuline .....	10
Wer wird behandelt? .....	10
Therapiealternativen .....	12
Die Therapie des Diabetes mellitus .....	14

## Teil 2: Therapie mit injizierbaren Antidiabetika

Insuline .....	17
NPH-Insulin („Basal“-Insulin) .....	17
Normalinsulin („Altinsulin“) .....	17
Rationaler Einsatz für Insulin .....	17
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	18
Welches Therapieregime bei Ersteinsetz von Insulin? .....	18
Wann ist Insulin indiziert? .....	18
Welche Therapieziele sind anzustreben? .....	18
Kombination oraler Antidiabetika mit Insulin .....	19
Konventionelle Insulintherapie .....	20
Therapie mit Normalinsulin .....	20
Intensivierte Insulintherapie .....	20
Andere parenterale Antidiabetika (Therapiealternativen) .....	21
Insulin-Analoga .....	21
GLP-1-Analoga (Inkretine) .....	22
Voraussetzungen für die Leistungserbringer in der Versorgungskoordination von Menschen mit Diabetes mellitus .....	23

## Teil 3: Empfehlungen zur Stoffwechselkontrolle

SMBG – Selbstmessung der Glukose, DEGAM-Empfehlung .....	24
Uringlukose- und Ketonkörper-Selbstmessung .....	25
Klinisch definierte Situationen, bei denen eine SMBG notwendig oder empfehlenswert ist .....	25

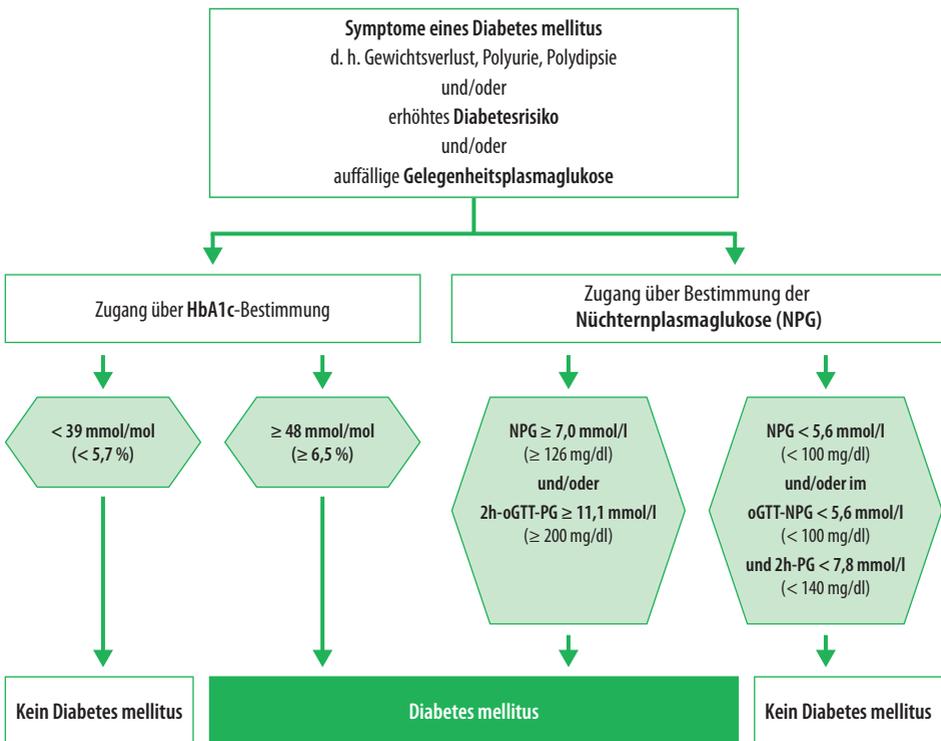
# Teil 1: Therapie mit oral verabreichten Medikamenten

## Definition des Diabetes mellitus Typ 2

Von einem **Manifesten Diabetes** spricht man, wenn die Gelegenheitsplasmaglukose wiederholt  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) oder die Nüchternplasmaglukose wiederholt  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) oder, **und das ist seit 2011 neu**, das HbA1c  $\geq 6,5$  %, ebenfalls bestätigt durch eine zweite Messung des Glukosestoffwechsels, gemessen wird.

[AkdÄ 2009 – nach der European Diabetes Policy Group (1999) und WHO-Definitionen, Positionspapier der DEGAM 2011, NVL 2013]

Abzugrenzen sind sekundäre Stoffwechselerhöhungen sowie ein Diabetes mellitus Typ 1, was in der Praxis gelegentlich schwer oder sogar unmöglich ist.



Die Kosten der HbA1c-Messung sprechen gegen den Einsatz dieses Parameters als primärer Suchtest.

Prinzipiell sollte bei Diabetes-Verdacht die Messung der Nüchternplasmaglukose mit geeigneten Methoden (keine Streifentests) durchgeführt werden, bei Symptomen soll umgehend ein Blutzucker-Wert bestimmt werden.

In Fällen, in denen weder eine Diagnose noch ein Ausschluss möglich ist, sollte eine Aufklärung über das Diabetes-Risiko und eine Lifestyle-Intervention erfolgen sowie weitere Risikofaktoren behandelt werden. Eine erneute Risikobestimmung erfolgt nach einem Jahr.

Der orale Glukose-Toleranztest (oGTT) und damit die Kategorie IGT („Impaired Glucose-Tolerance“, „gestörter Glukosetoleranztest“) spielen in der hausärztlichen Praxis wegen des hohen Aufwandes sowie einer nur mäßigen Reliabilität keine wesentliche Rolle.

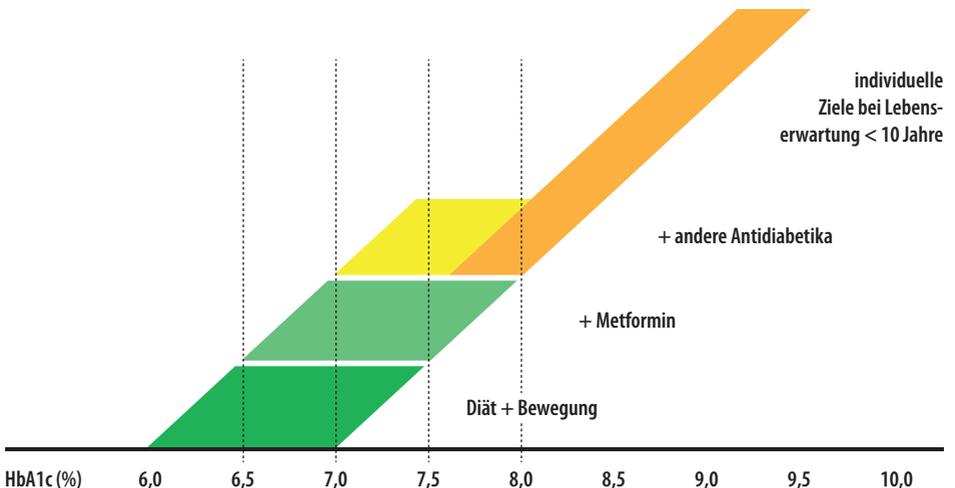
*Begründung zur Position von AkdÄ und DEGAM zum oGTT: NVL Therapie 2013, S. 87*

## Therapieziele

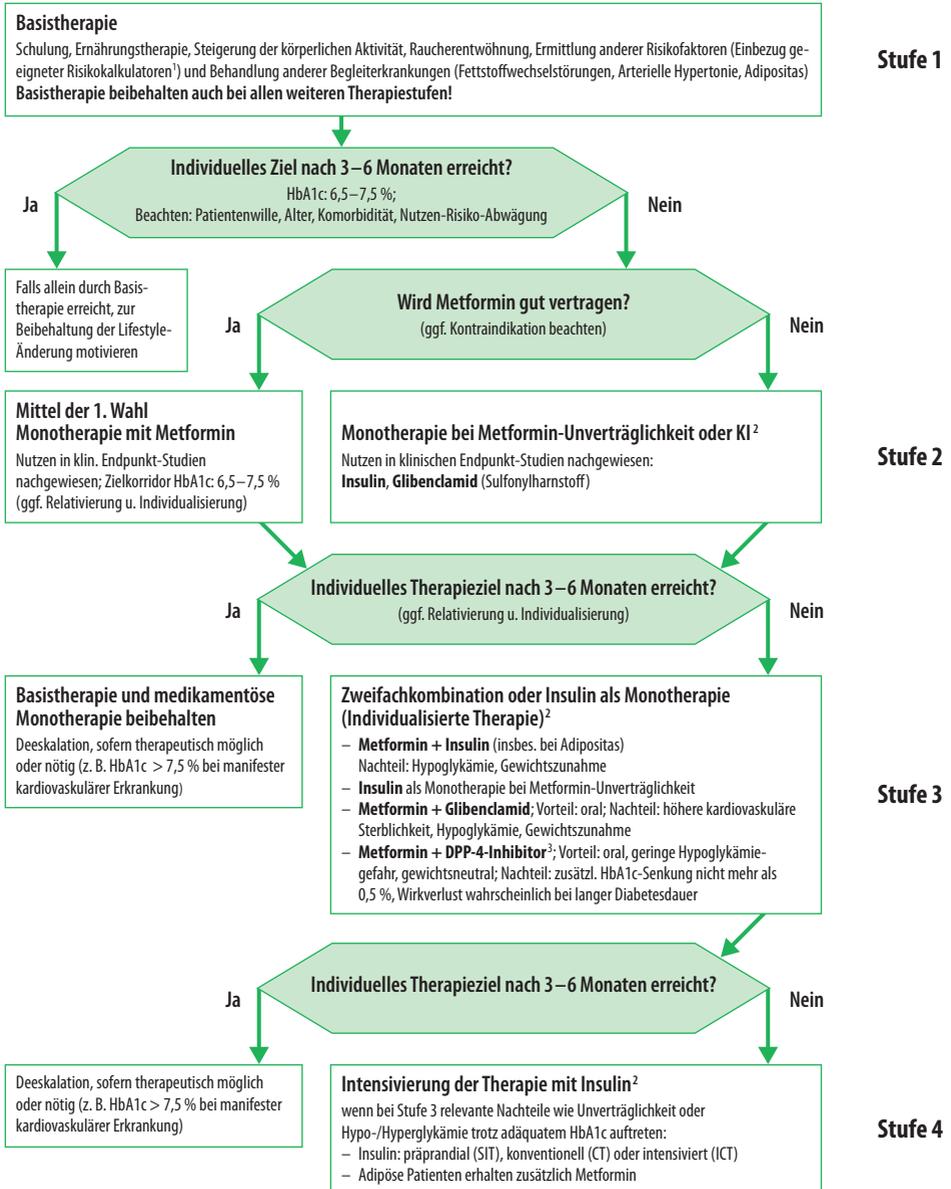
Bei Menschen mit Typ 2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c mit dem Patienten vereinbart werden. Bei Wahl des individualisierten HbA1c-Therapiezieles sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Patientenpräferenz nach Aufklärung
- Alter und (Ko-)Morbidity
- Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und 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 %)
- Art der einzusetzenden Therapie

*NVL Therapie 2013, S. 25*



# Therapie-Algorithmus



<sup>1</sup> arriba: „Absolutes und Relatives Risiko – Individuelle Beratung in der Allgemeinarztpraxis“, Risiko- und Kalkulationsbögen, Software unter: [www.arriba-hausarzt.de](http://www.arriba-hausarzt.de)

<sup>2</sup> Innerhalb der NVL gibt es zwei konkurrierende Therapie-Schemata, hier wird das für den hausärztlichen Bereich relevante wiedergegeben.

<sup>3</sup> Für den Umgang mit DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten im hausärztlichen Bereich wird die DEGAM in Kürze eine eigene Handlungsempfehlung verabschieden. Wegen fehlender Langzeit-/Endpunkt-Studien und Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos von Pankreatitis und Karzinogenität empfiehlt die DEGAM den Einsatz von GLP-1-basierten Therapeutika nicht. In der ersten Endpunkt-Studie wurde der Nachweis der Überlegenheit verfehlt; hier kam es nicht zu einer Senkung kardiovaskulärer Ereignisse.



## Medikamentöse Therapie des Typ 2-Diabetes

Die medikamentöse Therapie des am Typ 2-Diabetes Erkrankten stützt sich seit Jahren auf die drei Säulen Metformin, Glibenclamid und Insulin. Hinzugekommen und zum Teil schon wieder verlassen wurden die Therapien mit alpha-Glukosidase-Hemmern, Glimepirid als Sulfonylharnstoff der 3. Generation, Gliniden, inhalativem Insulin, Glitazonen, Rimonabant, Gliptinen und Inkretinen. Eine neue Substanz, Dapagliflozin, ist vor Kurzem zugelassen worden.

Trotz dieser vermeintlichen Fülle an Therapieoptionen wird die orale Therapie mit Verlassen der strengen HbA1c-Ziele wieder übersichtlicher. Denn in einem sind sich alle einig: Viel hilft nicht unbedingt viel. Jedenfalls nicht, wenn es um das Verhindern von Komplikationen geht. Im Gegenteil: Eine exzessive pharmakologische Blutzuckersenkung kann in bestimmten Situationen sogar schaden. Ebenso ist die Kombination mehrerer Medikamente seit der viel zitierten ACCORD-Studie in Frage gestellt worden, und die Mehrheit der Experten empfiehlt heute, die Kombination von mehr als zwei antihyperglykämischen Substanzen zu vermeiden (*NVL 2013, S. 47/48*). Evidenz für den Nutzen einer Kombinationstherapie liegt ausschließlich für die gemeinsame Verordnung Insulin + Metformin vor. Überhaupt spielt Metformin eine Sonderrolle in der Diabetes-Therapie. Im Vergleich zu allen anderen Substanzen ist es die effektivste Substanz, um kardiovaskuläre Folgeschäden zu reduzieren.

### Metformin

Metformin wird nach Versagen lebensstilmodifizierender, nicht-medikamentöser Maßnahmen als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Die Metformin-Monotherapie ist bei übergewichtigen Menschen mit Typ 2-Diabetes aufgrund ihres positiven Effektes auf kardiale Komplikationen und die Mortalität die Therapie der ersten Wahl (*NVL 2013, S. 46*). Sie führt zu einer günstigen Beeinflussung von Blutglukose und Gewicht. Vermutlich gilt der Nutzeffekt auch für normalgewichtige Patienten, allerdings ist hier die Studienlage schlechter. Metformin sollte wegen seiner Nebenwirkungen langsam aufdosiert werden, Steigerungen über 2.000 – 2.550 mg gelten als ineffektiv und potenziell gefährlich. Kontraindikationen sind Nierenversagen und alle Situationen, in denen eine Azidose gehäuft vorkommen kann, wie z. B. Operationen. Das Risiko einer Lactatazidose wird inzwischen geringer eingeschätzt – es liegt nicht über dem anderer blutzuckersenkender Substanzen. Bei Einnahme vor Operationen sollten diese nicht grundsätzlich verschoben werden. Nach Fachinformation ist ein Einsatz bei einer errechneten Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min nicht zugelassen. Nach den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie ist ein Off-Label-Einsatz im Bereich zwischen 30 und 60 ml/min unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen möglich. Bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz verbessert sich sogar die Prognose (Eurich et al, *Diab Care* 2005). Trotzdem sollte bei entsprechend geplanten Interventionen, insbesondere Angiographien, grundsätzlich die Therapiepause eingehalten werden, schadet doch ein vorübergehender Blutzuckeranstieg in dieser Situation nicht.

Der Zeitpunkt der Einnahme spielt für die Wirkung keine Rolle, dennoch wird eine Einnahme verteilt auf 2–3 Einzeldosen unmittelbar nach den Mahlzeiten im Interesse einer besseren gastrointestinalen Verträglichkeit empfohlen. Ein in den letzten Monaten propagierter antikanzerogener Effekt ist möglich, aber noch nicht gesichert. Zu beachten ist, dass eine Metformin-Behandlung einen Vitamin-B12-Mangel bedingen kann. Eine DEGAM-Patienteninformation steht zur Verfügung unter: [http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Metformin\\_01.pdf](http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Metformin_01.pdf).

## Sulfonylharnstoffe

In der UKPDS konnte ein Nutzen einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH) mit Glibenclamid hinsichtlich makrovaskulärer Endpunkte sowie vorzeitigem Tod nicht nachgewiesen werden. Nur mikrovasculäre Endpunkte wie die Erfordernis von Laser-Koagulationen an der Netzhaut wurden positiv beeinflusst. Erst in der, methodisch allerdings angreifbaren, Follow-up-Studie zeigte sich der Trend zur Reduktion makrovaskulärer Ereignisse bestätigt. Für Gliclazide zeigte sich eine verminderte Inzidenz einer Nephropathie in der ADVANCE-Studie. Für alle anderen SH liegen keine Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte vor. Lang wirkende Präparate wie das Glimepirid könnten für die Therapie-Adhärenz vorteilhaft sein, allerdings liegt für sie keine Endpunkt-Evidenz vor, so dass ihr Einsatz nicht empfohlen werden kann. SH besitzen ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und eine geringe Gewichtszunahme, daher scheinen sie für die Therapie übergewichtiger Typ 2-Patienten als Langzeitmonotherapie weniger geeignet, zumal die Wirksamkeit der SH im Behandlungsverlauf nachlässt. Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin ergaben etliche Studien Hinweise auf eine Zunahme der Mortalität. Bis heute ist diese Kombinationstherapie in der Diskussion. Indikation bleibt der Patientenwunsch einer oralen Kombinationstherapie und die Ablehnung von Insulin (NVL 2013, S. 49).

## Insuline

Obwohl bei Typ 2-Diabetes mellitus in aller Regel eine Insulinresistenz mit endogener Hyperinsulinämie vorliegt, ist die Insulintherapie bei ausreichender Dosierung wirksam, da durch Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut die Insulinresistenz überwunden werden kann.

→ *Insuline und andere subkutane Therapien finden sich ab Seite 17.*

## Wer wird behandelt?

Hierzu sollte zunächst der potenzielle Nutzen in Abwägung zum möglichen Schaden der eingesetzten Substanzen ermittelt werden. Ferner spielen Patientenpräferenzen, die Komorbidität und Komedikation eine Rolle sowie die Verträglichkeit der eingesetzten Mittel (NVL 2013).

Zur Nutzenbewertung erleichtert es, die prognostische Bedeutung einer Diabetes-Diagnose anhand der statistisch zu verlierenden Lebenszeit durch diese zu ermitteln. 50-Jährige verlieren im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes bis zu 10 Jahre ihrer Lebenszeit, über 69-Jährige hingegen allenfalls noch 1,5 bis 3 Jahre.

*Vergleiche Tabelle: Durchschnittlicher Verlust an Lebensjahren bei Diabetes mellitus Typ 2, Seite 11.*

Da nur ein kleinerer Prozentsatz aller Patienten erst nach einer jahrelangen antihyperglykämischen Therapie einen Nutzen erfährt, muss die Indikation zur Therapie zur Verbesserung der Prognose, insbesondere im Alter, gut begründet sein. Diese relativ geringe Effektivität der Therapie sollte also gegen die Zeit, in der der Patient kumulativ profitiert, abgewogen werden. Je länger die Lebenserwartung und je gesünder der Patient ist, umso länger ist die Behandlungszeit und umso größer der Effekt. Ziele müssen individualisiert gesehen werden (NVL 2013).

**Tabelle: Durchschnittlicher Verlust an Lebensjahren bei Diabetes mellitus Typ 2  
altersbezogen<sup>1</sup>**

Lebensalter	Verlorene Lebensjahre				
	Marks 1991	Goodkin 1975	Pantram 1981	Wolter 1986	Schneider 1991
40–49	8	10	7–8	6–12	16
50–59	6	6	5–6	4–9	10
60–69	4	5	4	2–6	4
≥ 70	–	–	3	–	1,5–3

bezogen auf den sozioökonomischen Status in Deutschland bei 25–74-Jährigen<sup>2</sup>

Einkommen	Verlorene Lebensjahre	
	Männer	Frauen
Niedrig	9	5,8
Hoch	4,8	5,7

<sup>1</sup> Übersicht in <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>, Seite 6, 2009

<sup>2</sup> KORAresearch platform and the MONICA Augsburg studies, Pema et al; 8 MC Public Health 2010, 10135

## Handlungsempfehlung 1

Nicht-pharmakologische Maßnahmen sollten ausgeschöpft werden. Hierzu gehören Sport, Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion, ferner Nikotinverzicht und die Schulung. Die erhöhte Nüchternblutglukose gilt als Indikator für den Beginn einer Therapie, das HbA1c gilt als Parameter, die Therapie zu verändern. Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und nur geringer Komorbidität wird ein Zielkorridor von 6,5–7,5 % angestrebt. Wird dieser Wert alleine durch nicht-medikamentöse Maßnahmen und/oder Metformin unterschritten, muss er nicht angehoben werden. Liegt die Lebenserwartung deutlich unter 10 Jahren, ist Symptomfreiheit das oberste Ziel. Für einen HbA1c-Wert bedeutet dies: HbA1c möglichst unter 9,0 %.

## Handlungsempfehlung 2

Der Einsatz von Metformin ist gerechtfertigt, wenn trotz einer Veränderung des Lebensstils das HbA1c über mehrere Quartale im diabetischen Bereich (über 7 %) liegt. Empfohlen wird dies in der Regel – Individualisierung erforderlich! – für Patienten mit mehr als 10 Jahren Lebenserwartung.

## Handlungsempfehlung 3

Konkret schlägt die Arbeitsgruppe Diabetes der DEGAM folgendes Stufenschema vor:

- 1. Schritt:** Beginn mit Allgemeinmaßnahmen (HbA1c-Zielkorridor 6,5 – 7,5 %)
- 2. Schritt:** Wenn nötig, zusätzlich Metformin-Monotherapie, HbA1c-Zielkorridor 6,5 – 7,5 %
- 3. Schritt:** Fällt die Entscheidung für zusätzliche bzw. alternative weitere orale Therapien, sollten diese abhängig vom Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden. In Anbetracht fehlender Endpunktstudien beträgt der HbA1c-Zielkorridor in der Regel 7 – 8 %. Bei kardiovaskulären Erkrankungen sollte eine HbA1c-Senkung unter 7 % vermieden werden.

Bei Patienten mit weniger als 10 Jahren Lebenserwartung ist eine individualisierte Therapie im Wesentlichen zur Vermeidung akuter Entgleisungen erforderlich.

Metformin sollte bei Verträglichkeit grundsätzlich Mittel der ersten Wahl sein und zum Start einer pharmakologischen Diabetes-Therapie eingesetzt werden (NVL 2013, S. 45).

Mit Rücksicht auf die gastrointestinale Verträglichkeit sollten initial täglich 500 – 1.000 mg gegeben werden, auf 2 – 3 Einzeldosen verteilt. Bei guter Verträglichkeit Steigerung bis auf 2.550 mg.

## Therapiealternativen

### *Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol)*

Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Für die Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von Blutglukose und HbA1c ausreichend belegt. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig (NVL 2013, S. 47).

### *Glimepirid*

Für Glimepirid stehen Endpunktstudien bis heute aus. Wirkprinzip, chemische Struktur und Nebenwirkung dieser Substanz sind den Sulfonylharnstoffen ähnlich, so dass sie von den meisten Experten als langwirksame, einmal täglich zu gebende Präparate in diese Stoffgruppe eingeordnet werden. De facto darf jedoch nicht von einer Gleichheit innerhalb der Sulfonylharnstoffe ausgegangen werden. Die Einmalgabe ist vorteilhaft, ist aber auch bei Glibenclamid möglich.

### *Glitazone (Thiazoliden-Dione)*

Troglitazon wurde wegen Hepatotoxizität vom Markt genommen, Rosiglitazon wurde wegen der Gefahr von Myokardinfarkten vom Markt genommen, und für Pioglitazon existiert ein Erstattungs-ausschluss zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung seit 04/2011. Neben dem erhöhten Frakturrisiko wurde auch auf das erhöhte Blasenkrebsrisiko hingewiesen (*Takeda-Rote-Handbrief 2011*, <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110729.pdf>). Der Einsatz dieser Substanzen wird bis auf wenige Ausnahme-Indikationen abgelehnt (NVL 2013, S. 50).

***Glinide (Repaglinid, Nateglinid)***

Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Sie senken die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c. Die kurze Halbwertszeit sollte ein Vorteil sein, bei fehlender Therapieadhärenz ist diese gleichzeitig ihr Nachteil. Trotz jahrelangen Einsatzes ist der langfristige Einfluss auf Morbidität und Letalität nicht untersucht. Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der SH ähnlich. In den Hausarzt-Verträgen nach § 73b SGB V gelten sie als unwirtschaftliche Substanzen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) wollte die Glinide aus der Verordnungsfähigkeit herausnehmen. Dieser Beschluss wurde vom Bundesgesundheitsministerium bislang nicht umgesetzt.

***Gliptine (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin)***

Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte und zur langfristigen Nutzen-Risiko-Bilanz liegen nicht vor. Die HbA1c-Senkung ist zwar statistisch signifikant, jedoch gering. Gliptine verstärken den Inkretineffekt, der bei längerer Diabetes-Dauer verloren geht. Infektionen und gastrointestinale Nebenwirkungen sind zwar häufig, aber selten relevant.

***Rimonabant***

Vom Markt genommen, in Deutschland nie als Antidiabetikum beworben.

***Inhalatives Insulin***

Vom Markt genommen wegen tödlicher Zwischenfälle.

***Dapagliflozin***

Dapagliflozin ist als orales Antidiabetikum zur Behandlung von Typ 2-Diabetes im Sommer 2012 von der EMA zugelassen worden. Zuvor hatte 2011 die FDA die Zulassung wegen Hinweisen auf vermehrtes Auftreten von Brust- und Blasenkarzinomen verweigert und diese Einschätzung 2012 bestätigt. Es bewirkt eine kontrollierte moderate Glucosurie. Eine Hyperglykämie wird verringert und eine Gewichtsabnahme erleichtert. Das Nebenwirkungsspektrum ist bis auf beobachtete Harnwegsinfekte in den Zulassungsstudien noch nicht absehbar. Durch den Wirkmechanismus, dass die renale Glukose-Rückresorption gehemmt wird, kommt es insbesondere bei älteren Menschen gehäuft zur Exsikkose.

**Handlungsempfehlung 4**

Mittel der zweiten Wahl sind Sulfonylharnstoffe oder Insulin. Bei einem HbA1c > 7,5 % kann bei Metformin-Unverträglichkeit als First-Line-Präparat auch ein Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden. Da Studien Hinweise darauf gegeben haben, dass die Sulfonylharnstoffe hinsichtlich ihres Nutzens nicht gleich zu bewerten sind, sollten Glibenclamid und Gliclazid als die einzigen Substanzen, für die ein Nutzen belegt wurde, bevorzugt werden.

Diese Therapiealternativen werden in der NVL 2013 als „orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte“ bezeichnet.

## Handlungsempfehlung 5

Bei unzureichender HbA1c-Senkung, also Nicht-Erreichen des individuellen HbA1c-Ziels, kann sowohl das Präparat gewechselt als auch eine Kombinationstherapie überlegt werden.

Hierzu bietet sich vor allem Basalinsulin zur Nacht in Kombination mit Metformin an. Die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin ist wegen Hinweisen auf die erhöhte kardiale Sterblichkeit nicht unproblematisch und wird deshalb von der DEGAM nur in Ausnahmen empfohlen.

➔ *Inkretine, Insuline und andere subkutane Therapien finden sich im zweiten Teil der Handlungsempfehlung (ab Seite 17).*

## Die Therapie des Diabetes mellitus

Während für die akute Behandlung symptomatischer Hyperglykämien heute ein ganzes Arsenal an Medikamenten zu Verfügung steht, ist – jenseits der Senkung des Blutzuckers in asymptomatische Bereiche – die alleinige blutzuckersenkende Medikation zur Verbesserung der Prognose massiv überschätzt worden. Minimale Nutzenbelege zur Verhinderung von mikrovaskulären Erkrankungen zeigen Studien (ADVANCE, UKPDS). Neuere Studien zeigen sowohl an multimorbiden hausärztlich betreuten Patienten als auch an anderen keinen Effekt (VADT) oder aber sogar Nachteile einer strengen Einstellung (ACCORD). Erst nach Jahren könnte sich doch ein Vorteil einer moderaten Therapie beweisen. Dies zeigt die – methodisch allerdings nicht als so wertvoll zu beurteilende – UKPDS-Follow-up-Untersuchung. Zwei Möglichkeiten lassen diesen Effekt erklären: Erstens ist es gut möglich, dass Metformin unabhängig von der Blutzuckersenkung einen eigenen protektiven Schutz hat, zweitens ist es vorstellbar, dass, anders als bei der Blutdrucktherapie, die Blutzuckersenkung zu Beginn der Erkrankung eine Gefäßpathologie verhindert bzw. verzögert und dieser Effekt erst Jahre später erkennbar wird („Legacy-Effekt“).

Ebenfalls aus diesen Studien ist abzulesen, dass eine Kombination mehrerer oraler Präparate in Bezug auf Mortalität und vaskuläre Morbidität ineffektiv ist, eine aggressive Blutzuckersenkung schadet und eine nur auf Symptombfreiheit orientierte Therapie insbesondere im Alter die individuelle Prognose nicht verschlechtert. Ist es Ziel, eine Insulintherapie zu vermeiden, kann ein Therapieversuch mit Gliptinen (geringe Wirkung, HbA1c-Senkung 0,5 %, jedoch keine Hypoglykämie) oder mit Sulfonylharnstoffen (stärkere HbA1c-Senkung, Hypoglykämiegefahr, Steigerung der kardiovaskulären Mortalität) erwogen werden.

Daraus ergeben sich für Hausärzte drei weitere Handlungsempfehlungen:

### Handlungsempfehlung 6

Für den Nutzen einer Kombinationstherapie mehrerer oraler Antidiabetika gibt es keine ausreichende Evidenz. In der Regel sollten nicht zwei oder mehr orale blutzuckersenkende Substanzen kombiniert werden. Die erhöhte Sterblichkeit in der ACCORD-Studie lässt daran denken, dass der Einsatz mehrerer blutzuckersenkender Substanzen schädlich sein könnte. Die Kombination von SH mit Insulin wird generell nicht empfohlen. Hypoglykämien sollten grundsätzlich, auch unter Inkaufnahme eines Anstiegens des HbA1c, vermieden werden.

### Handlungsempfehlung 7

Therapiealternativen mit Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, Glimepirid als Sulfonylharnstoff der 3. Generation, Gliniden, Glitazonen und Dapagliflozin sind in der Regel entbehrlich und können nicht empfohlen werden. Der Einsatz von Gliptinen wird nur in Ausnahmen empfohlen.

### Handlungsempfehlung 8

Therapieziele sind mit dem Patienten individuell zu erarbeiten. Will dieser auf eine, eventuell geringe Risikoreduktion, z. B. wegen fortgeschrittenen Alters oder Multimorbidität verzichten, kann das Ziel losgelöst von einem HbA1c-Wert auf Symptombefreiheit beschränkt werden.

Nicht zuletzt ergeben sich individualisierte Therapieziele auch aus Nebenwirkungen. Neben der massiven Medikalisierung, die die Erkrankung Diabetes bzw. der Risikofaktor chronische Hyperglykämie mit sich bringen, müssen andere unerwünschte Folgen der Diabetes-Therapie überdacht werden. Dazu gehören potenzielle seltene Nebenwirkungen einzelner Wirkstoffe wie Gewichtszunahme oder eine Fixierung auf die Erkrankung durch häufige BZ-Eigenmessung, Ängste oder Gewissensbisse. Als Folge der ärztlichen Intervention erleben nicht wenige Patienten jegliches Essen häufig als Sünde, und in der Gesellschaft findet sich eine Schuldzuweisung und damit Stigmatisierung Betroffener für die hohen Folgekosten der Erkrankung.

Daher sollten die zwei abschließenden Handlungsempfehlungen in der Betreuung nie vergessen werden:

### Handlungsempfehlung 9

Ein Recall-System, wie zum Beispiel im DMP, sollte den Patienten angeboten werden, um auftretenden Problemen proaktiv zu begegnen. Hierzu sollte mit Empathie eine kontinuierliche Betreuung auf gegenseitigem Vertrauen aufgebaut werden.

## Handlungsempfehlung 10

In ¼- oder ½-jährlichen Abständen, je nach Risiko und Krankheitsstand, sollte bedacht werden: Bei allen präventiven Bemühungen sind an Diabetes erkrankte Personen eine Patientengruppe, für die sich eine konsequente, auch pharmakologisch erwirkte Reduktion der Risikoparameter besonders lohnt. Hierzu gehört neben der genauen Anamneseerhebung, z. B. hinsichtlich kardialer Probleme, der regelmäßigen Kontrolle der Füße, des Blutdrucks, der Nierenfunktion und des Augenhintergrundes auch die Hilfestellung zur Beendigung des Nikotinkonsums, die Diskussion um den Einsatz von blutdrucksenkenden Substanzen, Statinen und ASS, die Verordnung von podologischen Leistungen, Einlagen und ggf. orthopädischem Schuhwerk. Informationsveranstaltungen im Sinne von Schulungen scheinen hierbei ebenso wie eine enge Hausarzt-Patientenbindung helfen zu können.

DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus' ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen.

## Teil 2: Therapie mit injizierbaren Antidiabetika

### Insuline

Insulin ist ein wesentlicher Bestandteil antihyperglykämischer Therapien und ist sowohl während akuter gefährlicher hyperglykämischer Entgleisungen als auch in der Langzeittherapie der effektivste Blutzuckersenkender.

Die Insuline werden hinsichtlich der Wirkdauer in Normalinsuline und Verzögerungsinsuline, hinsichtlich der chemischen Struktur in humane, tierische und sogenannte analoge Substanzen unterschieden.

In der Praxis wird vor allem NPH-Insulin als Verzögerungsinsulin mit primärem Einsatz zur Nacht im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Metformin oder in Verbindung mit Normalinsulin eingesetzt, aber auch in Form der konventionellen Insulintherapie („CT“) oder der intensivierten konventionellen Therapie („ICT“).

#### NPH-Insulin („Basal“-Insulin)

Der Verzögerungseffekt wird durch Bindung des Insulins an den basischen Eiweißkörper Protamin (neutrales Protamin Hagedorn = NPH) erreicht. Die Wirkung setzt nach etwa einer Stunde ein und hält im Mittel 12 Stunden an bei individuell großen Unterschieden.

#### Normalinsulin („Altinsulin“)

Das „schnell wirksame“ subkutan injizierte humane Normalinsulin unterscheidet sich deutlich von der physiologischen Insulinsekretion. Seine Wirkung setzt wesentlich verzögert nach dem Nahrungsreiz ein und hält um Stunden länger an. Die stark verlängerte Wirkung kann bei Normalinsulin eine Zwischenmahlzeit nach etwa drei bis vier Stunden erzwingen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.

#### Rationaler Einsatz für Insulin

Insulin kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt werden. Die benötigte Menge hängt entscheidend von der Insulinresistenz ab, ein Wirkungsverlust im Therapieverlauf tritt nicht ein. Wenn durch die Insulintherapie eine anhaltende Hyperglykämie beseitigt wird, kann es auch zu einer Abnahme des Insulinbedarfs kommen.

Eine Insulintherapie kann im Rahmen lebensgefährlicher Hyperglykämien, dem hyperosmolaren Koma sowie bei Ketoazidosen Leben retten.

Obwohl bei der Diagnosestellung eines Typ 2-Diabetes mellitus in aller Regel eine Insulinresistenz mit endogener Hyperinsulinämie vorliegt, ist die Insulintherapie bei ausreichender Dosierung wirksam, da durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut die Insulinresistenz überwunden werden kann.

Durch Insulintherapie kann eine dosisabhängige Senkung des HbA1c-Wertes erreicht werden. Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Insulin konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Im methodisch als zweitrangig einzuschätzenden Follow-up der UKPD-Studie konnte eine Verminderung von KHK und Mortalität beobachtet werden. Mehrere, auch höherwertige Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen und der Neuropathie im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eine Insulintherapie birgt das Risiko von Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme. Letztere kann durch Kombinationstherapie mit Metformin vermindert werden. Eine Gewichtszunahme um viele Kilogramm kann aber in einen problematischen Circulus vitiosus führen.

Die Hypoglykämiegefahr ist die prognostisch wichtigste Nebenwirkung. Insbesondere bei nächtlichem Einsatz, aber auch bei Einsatz in Kombination mit anderen Pharmaka oder Alkohol steigt diese Gefahr an, zusätzlich kann sich eine Wahrnehmungsstörung für Unterzuckerungen entwickeln. Als schwere Hypoglykämien werden solche bezeichnet, bei denen Fremdhilfe notwendig wird. Veranschaulicht man die UKPDS-Daten, muss bei einer durchschnittlichen HbA1c-Senkung von 7,9 auf 7,0 % jeder zehnte bis vierzigste Patient pro Jahr mit einer schweren Hypoglykämie rechnen.

Retrospektive Studien weisen auf ein erhöhtes Malignomrisiko bei Insulin-behandelten Diabetes-Patienten hin gegenüber solchen Patienten, die mit Metformin behandelt wurden.

## Welches Therapieregime bei Ersteinsatz von Insulin?

Es gibt kaum vergleichende Studien zum Einsatz verschiedener Therapieregime. Eine basal unterstützte orale Therapie erscheint vor allem praktikabel und verursacht die wenigsten Hypoglykämien. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass bei primärem Einsatz schnellwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten tendenziell häufiger Hypoglykämien auftreten. Auch mit Hinblick auf Fehler bei der Anwendung ist der Einsatz von NPH-Insulin als erstes Insulinpräparat die sicherere Alternative. Die Gabe zur Nacht ist aus pathophysiologischen Überlegungen wünschenswert.

### Wann ist Insulin indiziert?

Eine Therapieintensivierung mit Insulin sollte außerhalb der Notfallbehandlung immer bei symptomatischen Hyperglykämien sowie bei unzureichender Metformin-Therapie erwogen werden. Die Indikation zum Insulin ist immer individuell zu sehen und sollte das erhebliche Potenzial unerwünschter Wirkungen bei nur geringem prognostischem Nutzen berücksichtigen (NVL 2013, S. 50).

➔ *Vergleiche Therapieziele und Therapie-Algorithmus (Seite 7 und 8)*

### Welche Therapieziele sind anzustreben?

Therapieziele sind immer individuell zu vereinbaren (NVL 2013). Das können Symptomfreiheit sowie eine HbA1c-Senkung in den Bereich unter 8 % sein. Für HbA1c-Ziele unter 7 % gibt es einzelne, aber leider nicht einheitliche Studienergebnisse, dass Folgeerkrankungen verzögert werden könnten. Bei Patienten mit bereits bestehenden Gefäßkomplikationen (insbesondere KHK) nimmt aber unterhalb von 7 % die Mortalität zu, wenn über Lebensstilmaßnahmen und Metformin hinaus weitere Substanzen zum Einsatz kommen (ACCORD, GPRD: Treatment of Type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure, MacDonald et al 2010), weswegen ein Ziel unter 7 % nicht bei solchen Patienten bzw. nicht mit Medikamentenkombinationen vorgegeben werden sollte (NVL 2013, S. 141).

Blutzuckerwerte im Bereich von 100–140 mg/dl am Morgen können ebenfalls ein Ziel darstellen. Wichtigstes Ziel ist jedoch immer das Vermeiden von Hypoglykämien. Ein hohes HbA1c ist keine Sicherheit, dass Hypoglykämien ausgeschlossen sind, so dass zumindest gelegentliche BZ-Messungen und die regelmäßige Rückfrage nach entsprechenden Symptomen sinnvoll sind.

## Kombination oraler Antidiabetika mit Insulin

### *Insulin und Metformin*

Eine Alternative zur oralen Therapie ebenso wie zur Insulinmonotherapie ist die Kombination von oralen Antidiabetika und Insulin. Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie bestehen darin, dass für gleiche Stoffwechselergebnisse bei der Kombinationsbehandlung weniger Insulin gebraucht wird bzw. dass bei gleicher Insulinmenge die Nüchternblutglukose und HbA1c-Werte etwas niedriger liegen (HOME-Trial). Auch das Gewichtsverhalten ist bei der Kombinationstherapie etwas günstiger. Bei ausreichender Dosierung ist Insulin fast immer wirksam. Eine Überlegenheit einer primären Insulintherapie hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung, des Verlaufs des Diabetes und der Sekundärkomplikationen ist nicht belegt. Das Hauptrisiko einer Insulintherapie sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Sie können durch Kombination mit Metformin reduziert werden.

### *Insulin und andere Wirkstoffe*

Die zusätzliche Gabe von Sulfonylharnstoffen zum Insulin ist auch in Hinsicht auf die Stoffwechsellage ineffektiv. Das Hypoglykämie-Risiko hingegen steigt. Sulfonylharnstoffe sind mit ihrer langen Wirkung bei Hypoglykämie-Neigung schlechter zu steuern als Insulin.

Auch zu den anderen oralen Antidiabetika gibt es nur vereinzelte Untersuchungen zur Kombinationstherapie, mit denen bisher kein Vorteil hinsichtlich relevanter Endpunkte nachgewiesen werden konnte.

## Handlungsempfehlung 11

Solange nicht im Notfall eingesetzt, ist die Indikation für Insulin individuell zu stellen, das potenzielle Risiko von Hypoglykämien und Übergewicht muss gegen einen oft nur geringen prognostischen Nutzen abgewogen werden.

## Handlungsempfehlung 12

Am ehesten bietet sich eine Kombination von Metformin mit nächtlichem NPH-Insulin als Therapiestart an. Die Dosis ist individuell zu wählen. Oft reicht in der Kombinationstherapie mit Metformin die einmalige Gabe von 8–16 Insulin-Einheiten vor dem Schlafen aus, um eine ausreichende Blutzuckersenkung zu erreichen. Eine Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist nicht sinnvoll.

## Handlungsempfehlung 13

Hypoglykämien gilt es zu vermeiden. Bei geschätzter Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren ist eine HbA1c-Senkung in einen Korridor von 7–8 % anzustreben. Bei Herz-erkrankungen sind auch gelegentliche Hypoglykämien und ein mit Hilfe von Insulin erreichtes HbA1c unter 7 % grundsätzlich zu vermeiden.

## Konventionelle Insulintherapie

Bei einer konventionellen Therapie werden ein- oder zweimal täglich (morgens und abends) Verzögerungs- bzw. Mischinsuline gegeben. In der Regel werden Insulindosis und der Zeitpunkt der Insulinspritze festgelegt. Zeit und Menge der Nahrung dürfen wenig variieren. Zielgruppe für dieses Regime sind Patienten, bei denen eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie nicht durchführbar oder von diesen nicht gewünscht ist – und die einen sehr stabilen Lebensrhythmus haben, der zu der relativ unflexiblen Insulingabe passt. Auch diese Therapie erfordert die Fähigkeit zur Stoffwechselkontrolle.

## Therapie mit Normalinsulin

Hier spritzen sich die Patienten jeweils zu den Mahlzeiten die dazu passende Insulindosis – auch ohne eine nächtliche Basal-Insulin-Gabe. Der Vorteil: Wer einmal gelernt hat, die zu den jeweiligen Nahrungsmitteln passende Insulindosis zu kalkulieren, kann ein sehr flexibles Leben führen – bei stabilen Zuständen sind dann nur stichprobenartige Blutzucker-Kontrollen erforderlich.

## Intensivierte Insulintherapie

Die ICT zeichnet sich durch die getrennte Substitution des basalen, mahlzeitenunabhängigen und des mahlzeitenabhängigen Insulinbedarfs aus, dem sogenannten Basis-Bolus-Konzept.

Definiert ist sie als Gabe von mindestens drei Injektionen, die dem aktuellen Bedarf angepasst werden. Um den unter wechselnden Umständen schwankenden Insulinbedarf angemessen zu decken, muss die aktuelle Stoffwechsellage gemessen und die geplante Ernährung und Körperarbeit zumindest abschätzbar sein. Diese Therapie sollte im Interesse des Patienten möglichst gut trainiert werden. Sie setzt gut geschulte und motivierte Patienten voraus, die zur Kooperation und Übernahme von Eigenverantwortung bereit und fähig sind. Die intensiviertere Insulintherapie geht mit dem höchsten Hypoglykämie-Risiko einher. Meistens hat sie keine Vorteile im Vergleich zur Kombination von Metformin mit nächtlichem Basal-Insulin.

Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes wird bei Menschen mit Typ 2-Diabetes morgens meist kein Basal-Insulin benötigt. Die kontinuierliche subkutane Pumpentherapie (CSII) spielt keine Rolle.

### Handlungsempfehlung 14

Bei unzureichender Stoffwechselkontrolle und Nicht-Erreichen individueller Therapieziele trotz Therapieintensivierung mit Basal-Insulin zur Nacht ist eine Insulintherapie mit mindestens zwei Injektionen indiziert. Eine Metformin-Therapie muss dabei nicht beendet werden. Vorteile für weitere orale Antidiabetika gibt es nicht.

Die ausschließliche Verabreichung von Normalinsulin zu den Mahlzeiten ist möglich, tendenziell aber mit gehäuften Hypoglykämien assoziiert (*4-T-Trial 2007*).

### Handlungsempfehlung 15

Die Indikation für eine konventionelle bzw. eine intensiviertere Insulin-Therapie ist individuell zu stellen. Der Vorteil einer intensivierten Therapie, eine bessere Stoffwechseleinstellung bei weniger rigiden Ernährungsvorschriften, muss gegen die Nachteile vermehrter Blutzucker-Kontrollen, einer erhöhten Hypoglykämie-Gefahr sowie eines erhöhten zeitlichen Aufwandes für Schulungen und Therapieanpassungen abgewogen und möglichst in Einklang mit Patienteninteressen gebracht werden.

## Andere parenterale Antidiabetika (Therapiealternativen)

### Insulin-Analoga

Die Möglichkeit einer flexibleren, individuellen Einstellung mit Analoginsulinen erscheint pharmakokinetisch plausibel. Es gibt jedoch keine gesicherten Hinweise, dass kurzwirksame Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzgl. patientenrelevanter Endpunkte überlegen sind. Ebenso wenig finden sich überzeugende Indikationen für langwirksame Analoga: Kontrollierte klinische Studien zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten chronischen Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität liegen nicht vor. Noch nicht abschließend geklärt ist, ob die Behandlung mit dem langwirksamen Insulin Glargin ein zusätzliches Karzinomrisiko birgt.

Ein Einsatz langwirkender Insulinanaloga könnte allenfalls bei solchen Patienten sinnvoll sein, die durch insbesondere nächtliche Hypoglykämien beeinträchtigt sind, und bei älteren oder pflegebedürftigen Patienten, die langwirkende Insulinanaloga wie Insulin Glargin nur einmal anstatt zweimal am Tag injizieren (lassen) müssten. Bei der Zielgruppe älterer Menschen mit nächtlichen Hypoglykämien sollte aber eher das Therapieziel, einen normalen Nüchternblutzucker zu erreichen, überdacht werden, ehe man ein Analoginsulin anwendet. Ein praktischer Vorteil in der Einstellung älterer Patienten besteht zudem darin, dass die langwirkenden Analoginsuline nicht resuspendiert werden müssen.

## Handlungsempfehlung 16

Es sollen bevorzugt Humaninsuline (Normalinsulin oder Verzögerungsinsulin) eingesetzt werden. In Ausnahmefällen, die sich in der Regel durch praktische Erwägungen erschließen, können Analoga eine sinnvolle Therapiealternative sein. Aus prognostischen Gründen jedoch besteht keine Indikation zu deren Einsatz.

## GLP-1-Analoga (Inkretine)

Eine Blutzucker- und HbA1c-senkende Wirkung ist für Exenatid und Liraglutid nachgewiesen. In den vorliegenden Studien zeigte sich konsistent eine Gewichtsreduktion. Unklar ist, in welchem Umfang die Gewichtsabnahme auf gastrointestinale Unverträglichkeiten zurückzuführen ist. Pharmakologische Effekte auf verschiedene Organsysteme mit Anstieg von Antikörpern, Wirkung auf das Pankreas und das zentrale Nervensystem, den Knochenstoffwechsel und die Schilddrüse sind weiterhin ungeklärt. Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. Diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität liegen für Lixisenatid, Exenatid und Liraglutid nicht vor. Eine Behandlung bei schweren Nieren- und/oder Leberschäden ist kontraindiziert. Es ist nicht ausgeschlossen, dass Inkretin-Mimetika Schilddrüsen- und andere Karzinome auslösen sowie zu einer vermehrten Infektanfälligkeit führen können. Eine Reserveindikation kann allenfalls darin gesehen werden, Patienten mit besonders starkem Übergewicht vor einer weiteren Gewichtszunahme durch Insulin zu schützen. Vor Therapiebeginn ist mit dem Patienten zu besprechen, dass ein möglicher Schaden nicht auszuschließen ist, die alleinige Gewichtsreduktion nicht zwingend die Prognose verbessert und bis heute andere Vorteile nicht absehbar sind. Letztlich muss in diesem Fall auch über erweiterte nicht-medikamentöse Therapiealternativen, wie operative Maßnahmen/bariatrische Verfahren nachgedacht werden.

## Handlungsempfehlung 17

Der Einsatz von Inkretinen sollte bis zur Publikation von Ergebnissen relevanter Endpunkte auf Studien beschränkt bleiben. Letztlich sind bei fehlenden Therapiealternativen vor allem in der Situation massiver Gewichtszunahme unter Insulin die Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Jede Therapieplanung ist in diesem Fall individuell zu besprechen.

Wegen fehlender Endpunkt-Studien und Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos von Pankreatitis und Karzinogenität empfiehlt die DEGAM den Einsatz von GLP-1-Mimetika nicht.

**Diese Therapiealternative wird in der NVL 2013 als „Parenterale Antidiabetika mit nicht gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte“ genannt.**

## Voraussetzungen für die Leistungserbringer in der Versorgungs- koordination von Menschen mit Diabetes mellitus\*

### Grundversorgung (koordinierender Arzt)

#### Qualifikation des koordinierenden Arztes:

- Nachweis der Fortbildung zu Diabetes mellitus Typ 2

#### Praxisausstattung:

- Blutdruckmessung nach nationalen und internationalen Standards
- Qualitätskontrollierte Möglichkeit zur Plasmaglukosemessung
- Möglichkeit zur Basisdiagnostik der Polyneuropathie

#### Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals:

- Nachweis der Fortbildung zu Diabetes mellitus Typ 2
- Teilnahme des nicht-ärztlichen Personals an fachspezifischen Fortbildungsveranstaltungen (mindestens einmal jährlich)

### Diabetologische Schwerpunktpraxis

#### Qualifikation des koordinierenden Arztes:

- Diabetologe DDG oder vergleichbare Qualifikation

#### Praxisausstattung:

- Blutdruckmessung nach nationalen und internationalen Standards
- Qualitätskontrollierte Möglichkeit zur Plasmaglukosemessung
- Möglichkeit zur Basisdiagnostik der Polyneuropathie
- Teilnahme an einer zertifizierten Fortbildungsveranstaltung (mindestens zweimal jährlich)
- Ca. 200 betreute Menschen mit Diabetes, davon 50 insulinbehandelte (höchstens 500 Menschen mit Diabetes pro Quartal und Arzt)
- Mindestens eine Diabetesberaterin DDG oder Diabetesassistentin und daneben Arzthelferin mit Fortbildung für Diabetes Typ 2 und 1 mit und ohne Insulin (ganztägige Anstellung)

#### Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals:

- Teilnahme des nicht-ärztlichen Personals an Fortbildungen (mindestens einmal jährlich)

### Fußambulanz

#### Personal:

- Leitung durch einen diabetologisch qualifizierten Arzt
- Podologe (ggf. in vertraglicher Kooperation)
- Orthopädie-Schuhmacher/Schuhtechniker (ggf. in vertraglicher Kooperation)
- geschultes medizinisches Assistenzpersonal

#### Apparative Ausstattung u. a.:

- apparative Ausstattung zur Basisdiagnostik der peripheren Neuropathie
- apparative Ausstattung zur angiopathischen Basisdiagnostik
- Behandlungsstuhl mit ausreichender Lichtquelle

\* DMP-Teilnahmevoraussetzung, modifiziert – NVL 2013, S. 186

## Teil 3: Empfehlungen zur Stoffwechselkontrolle

In 3- bis 6-monatigen Abständen sollte durch den Arzt das HbA1c zur Abschätzung der Stoffwechselkontrolle bestimmt werden. Eine Blutzucker-Kontrolle dient dem Ausschluss akuter Entgleisungen in den hyper- oder hypoglykämischen Bereich. Die Diagnose und Kontrolle eines Diabetes in der Praxis erfolgt ausschließlich mit validierten Testmethoden (keine Messstreifen).

### SMBG – Selbstmessung der Glukose, DEGAM-Empfehlung

Bei der Blutzucker-Selbstkontrolle handelt es sich um einen Bereich, in dem es eher Über- als Unter- oder Fehlversorgung gibt. Grundsätzlich sollte eine Selbstmessung der Blutglukose (SMBG) nur zum Einsatz kommen, wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben.

Entsprechend ist eine SMBG in Bezug auf Unterzuckerungen nicht sinnvoll bei Medikamenten, die keine Hypoglykämien verursachen. In Bezug auf die Hyperglykämie hingegen ist es selbstverständlich, dass sie für Patienten, die Insulin verwenden, eine diätetische wie auch medikamentöse Anpassung der Therapie erlaubt, also prinzipiell sinnvoll und nutzbringend sein kann.

Für Patienten ohne Insulin jedoch, deren Behandlung keine medikamentöse Feinabstimmung als Reaktion auf bestimmte Blutzuckerwerte erlaubt, muss fraglich bleiben, warum der Blutzucker – über die HbA1c-Messungen hinausgehend – bestimmt werden sollte. Grundsätzlich werden drei sich unterscheidende Gründe angeführt (*siehe Übersicht Seite 25*), man kann jedoch davon ausgehen, dass der Nutzen einer SMBG im Sinne einer Optimierung der HbA1c-Einstellung nicht gut gesichert ist. Wenn er für Gruppen von Patienten von Nutzen sein sollte, dann ist dieser Nutzen klinisch als sehr gering für Typ 2-Diabetiker einzustufen. Die Messung sollte sich dann auf gelegentliche BZ-Nüchtern-Bestimmungen (1 – 2x/Woche) und Zustände vermuteter Entgleisung beschränken.

Eine passager durchgeführte SMBG kann in folgenden Situationen sinnvoll sein:

1. Anfangsphase der Einstellung eines Diabetes: Die Bestimmung dient der schon kurzfristigen Orientierung über das Erreichte der Therapie. Zudem wird hier die angenommene edukative Funktion genutzt: Der Patient lernt den Einfluss seines Essverhaltens, der Bewegung, individuelle Medikamentenwirkungen etc. kennen.
2. Häufige Hypoglykämien bei Patienten unter Sulfonylharnstoffen, wobei diese Hypoglykämien selbst Anlass sein sollten, die Indikation für das Medikament oder das Therapieziel zu überdenken.
3. Notwendigkeit zu häufigeren Kontrollen bei Patienten in instabilen Situationen (Durchfall, fieberhafte Infekte, dramatisch sich auswirkende Erkrankungen wie Insult, Myokardinfarkt etc.)
4. Selektiv bei Patienten, bei denen anzunehmen ist, dass deren Lebensführung und Lebensqualität durch eine Blutzucker-Selbstmessung verbessert wird. Die Frequenz der Selbstmessung der Blutglukose richtet sich nach einer Vielzahl von Faktoren, die in der folgenden Übersicht dargestellt sind. Es wird daraus klar, dass es für die SMBG um diagnostische Indikationen geht und nicht um die „routinemäßige“ Messung der Blutglukose ohne weitere Konsequenzen.

## Uringlukose- und Ketonkörper-Selbstmessung

Es fand sich keine Evidenz dafür, dass eine SMBG die Stoffwechsel-Situation bei Diabetikern, die kein Insulin anwenden, besser normalisierte als eine Uringlukose-Selbstmessung. Dies bestätigen auch die Analysen des IQWiG. Insgesamt haben sowohl die Bestimmung des Blutzuckers als auch des Urinzuckers seit den regelmäßigen HbA1c-Kontrollen, nicht zuletzt im Rahmen des DMP Diabetes, an Bedeutung verloren und werden nicht generell empfohlen. Ein Zusatz-Nutzen der Urinzucker-Kontrolle ist nicht belegt. Angesichts der Tatsache, dass Urin-Teststreifen um den Faktor 10 preiswerter sind als Blutzucker-Selbstmessungen, können sie verwendet werden, wenn die Patienten zwischen zwei HbA1c-Messungen einen Hinweis darauf bekommen sollen, ob mögliche Diabetes-assoziierte Symptome tatsächlich mit einer Hyperglykämie und damit einhergehend mit einer Glukosurie verbunden sind. Zum Nachweis schwerwiegender Unterzuckerungen (insbesondere im Schlaf) kann die zusätzliche Untersuchung des Urins auf Ketonkörper hilfreich sein.

## Klinisch definierte Situationen, bei denen eine SMBG notwendig oder empfehlenswert ist (NVL 2013)

1. Blutzuckereinstellungen, die immer auf eine „Rückmeldung“ der Einstellung angewiesen sind (fast immer bei Typ 1- sowie bei Gestationsdiabetes mit intensivierter Insulintherapie), Typ 2-Diabetes mit Basis-Bolus-Konzept.
2. Passagere Einstellprobleme/Unsicherheit – also zu Beginn oder bei Umstellung einer Therapie.
3. Zur kurzfristigen Orientierung über das Erreichte der Therapie im Sinne einer angenommenen edukativen Funktion, in dem der Patient etwas über den Einfluss seines Essverhaltens, der Bewegung, Medikation etc. auf seine Stoffwechseleinstellung lernt. (Metaanalysen zeigen für die SMBG einen signifikanten, jedoch relativ geringen Effekt auf den mittleren HbA1c-Wert mit einer Differenz von 0,2–0,4 % zugunsten von SMBG nach 6 bis 12 Monaten Studiendauer.)

## Diabetestyp

- Typ 1
- Pankreopriver Diabetes
- Andere Diabetes-Ursachen
- Typ 1 mit Schwangerschaft
- Typ 2 in besonderen Situationen (s. u.)
- Gestationsdiabetes mit intensivierter Insulinbehandlung (unter dem in der Schwangerschaft einsetzbaren Metformin nicht unbedingt erforderlich)

## Diabetesstadium

- Neu diagnostiziert, Einstellphase

## Diabetes im Verlauf

Therapieziele, danach Rückkehr zu Gelegenheitsmessungen

- Therapieeskalation
- Vorübergehend nach Rückgang von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika

## Zusätzliche Erkrankungen/Interventionen

- 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)

## Diabetestherapie

- Orale Antidiabetika (OAD) mit Hypoglykämie-Gefahr (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

DEGAM

## DEGAM-Anwenderversion für die Hausarztpraxis

Die DEGAM-Anwenderversion für die Hausarztpraxis enthält Auszüge aus der zu Grunde liegenden NVL Diabetes mellitus Typ 2 – Therapie, an deren Erstellung die DEGAM zum Teil federführend mitgewirkt hat. Alle Ausführungen verstehen sich als Hilfe für Hausärzte, die für ihren Bereich der primärärztlichen Versorgung genannten Empfehlungen zu erfassen und umzusetzen. Der besseren Verständlichkeit und Lesbarkeit wegen wurden Empfehlungen und Hintergrundtext zusammengefasst. Die zu Grunde liegende Literatur findet sich in der NVL. Bei wenigen Ausnahmen, in denen diese Anwenderversion ausführlicher als die NVL selbst ist, wird auf zusätzliche Literatur verwiesen.

### Die DEGAM-Arbeitsgruppe Diabetes mellitus

Prof. Dr. med. Harald Abholz

Prof. Dr. med. Erika Baum

Dr. med. Günther Egidi

Dr. med. Bernd Hemming

Dr. med. Gernot Rüter

Dr. med. Uwe Popert

Prof. Dr. med. Stefan Wilm

Dr. med. Til Uebel

### DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Haus 15, 4. OG  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.

Tel.: 069 - 65 00 72 45

Fax: 069 - 68 97 46 02

[www.degam.de](http://www.degam.de)  
[geschaeftsstelle@degam.de](mailto:geschaeftsstelle@degam.de)

