

Neue Richtlinien der SGED/SSED zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus

# Die Behandlungsstrategie folgt keinem starren Stufenschema

Im Februar 2012 hat die Amerikanische (ADA) und die Europäische Diabetesgesellschaft (EASD) ein Positionspapier zur Therapie des Typ 2 Diabetes publiziert (1). Dieses Positionspapier wurde von europäischen und amerikanischen Autoren zusammengestellt und vielen Kollegen zu einer Stellungnahme unterbreitet. Nach über 20 Revisionen wurde es schlussendlich veröffentlicht (Abb. 1). Die Frage, mit welcher sich die Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie SGED/SSED auseinandergesetzt hat, war: Kann dieses Positionspapier auch in der Schweiz angewandt werden, oder müssen Anpassungen vorgenommen werden?

Die Stellungnahme stellt aus folgenden Gründen einen grundsätzlichen Wandel im Vergleich zu vorhergehenden Guidelines dar:

- 1.** Die Behandlungsstrategie folgt keinem starren Stufenschema, sondern soll individuell auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten sein und Rücksicht nehmen auf seine Wünsche und Grad der Motivation, auf die Diabetesdauer, Risiko von Hypoglykämien, vorbestehende diabetische Komplikationen, andere vasculäre Komplikationen und auf die Ressourcen und das Umfeld des Patienten.
- 2.** Für jeden Patienten wird aufgrund der obigen Kriterien ein Ziel-HbA1c bestimmt, welches von (5.5) 6.0 bis 8.0% reichen kann (Abb. 2).
- 3.** Beispiel: 75-jähriger Patient, seit 20 Jahren Diabetes, mässig motiviert, kurze Lebenserwartung, bestehende koronare Herzkrankheit und Retinopathie und Neuropathie, lebt mit dem Existenzminimum. Welches ist das HbA1c-Ziel bei diesem Patienten? Antwort auf Abbildung 2: ca. 7.3%.
- 4.** Es findet ein Wechsel der klassischen Strategie statt: Junge, gesunde Patienten ohne Komplikationen werden aggressiv behandelt (Life-time Risiko), und nicht ältere, multimorbide Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, welche mit den gängigen Risikoabschätzungen immer das höchste Risiko haben.
- 5.** Alle Medikamente werden aufgrund der gleichen Kriterien beurteilt: a. Wirksamkeit; b. Risiko für Hypoglykämien; c. Nebenwirkungen; d. Kosten
- 6.** Die Medikamentenwahl erfolgt nicht mit einem starren Stufenschema, sondern individuell, aufgrund der oben erwähnten Kriterien, wobei Metformin als einziges Medikament als Erstlinienmedikament seinen festen Platz hat. Falls Metformin (nach langsamer Auftitrung) nicht ertragen wird oder kontraindiziert ist, (eGFR < 45 ml/min) kommen die fünf anderen Medikamentengruppen zum Einsatz (Sulfonylharnstoffe/Glinide, Glitazone, DPP-4 Hemmer, GLP-1 Rezeptor Agonisten oder Insulin). In diesem Schema sind die Alpha-Glukosidasehemmer nicht mehr vertreten, da sie in unseren Breitengraden keine sehr grosse Verbreitung mehr haben wegen den bekannten



Prof. Dr. med.  
Roger Lehmann  
Zürich

PD Dr. med.  
Christoph Henzen  
Luzern

Prof. Dr. med. et phil.  
Emanuel Christ  
Bern

zwar harmlosen, aber lästigen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Falls nach 3–6 Monaten das individuelle Therapieziel mit einer Monotherapie nicht erreicht werden kann oder das initiale HbA1c > 9.0% beträgt, soll eine duale Kombinationstherapie installiert werden.

**7.** Der Hauptvorteil dieses Therapieschemas liegt darin, dass es sehr viele verschiedene Behandlungskombinationen anbietet (wobei es für die Reihenfolge und für die verschiedenen Kombinationen für die wenigsten Medikamente ausreichende Resultate aus randomisierten Studien vorliegen). Man hat sich auch Überlegungen gemacht, welche Medikamente eingesetzt werden sollen, wenn gewisse Aspekte im Vordergrund stehen, wie z.B. Hypoglykämie-Prophylaxe, Gewicht, Preis und Komorbiditäten.

Falls wiederum nach 3 Monaten das Ziel-HbA1c immer noch nicht erreicht werden kann, soll auf eine Dreifach-Kombination (mit oder ohne Insulin) umgestellt werden.

Die initiale Wahl der Medikamente und der folgenden Zwei- oder Dreifachkombinationen hängt auch von den individuellen Zielsetzungen ab (Anstreben eines Gewichtsverlusts oder Verhinderung einer Gewichtszunahme oder Hypoglykämien, etc.). Steht das Gewicht im Vordergrund, empfehlen sich aufgrund des Wirkmechanismus Metformin, DPP-4 Hemmer und GLP-1 Rezeptor Agonisten.

Bei den Komorbiditäten muss v.a. die koronare Herzkrankheit, die Herz- und Niereninsuffizienz und die Gefahr von Hypoglykämien berücksichtigt werden (Abb. 3).

Steht das Vermeiden von Hypoglykämien im Vordergrund, bieten sich Metformin, DPP-4 Hemmer, GLP-1 Rezeptor Agonisten und Pioglitazon an. Wobei das zuletzt genannte Medikament nach dem Rückzug von Rosiglitazon vom Markt und wegen Spekulationen, ob ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko mit diesem Medikament assoziiert seien, sehr selten eingesetzt wird. Die stärkste Senkung des HbA1c unter Vermeidung von Hypoglykämien für einen professionellen Fahrer (Taxi, Lastwagen) unter weitgehendster Vermeidung einer Gewichtszunahme wäre mit einer Kombination Pioglitazon, GLP-1 Rezeptor Agonist und Metformin zu erwarten.

**8.** Eine Insulintherapie ist sehr früh möglich und man hat die Insulintherapie eingeteilt in eine einfache, nicht komplexe Strategie (Basalinsulin) und komplexere Strategien mit mehr Insulininjektionen, welche entweder einfach, aber nicht flexibel sind (Mischinsulin)

oder aber komplexer, aber flexibel (Basal Plus, Basis-Bolus) (Abb. 4). Auch bei der Insulintherapie sind Insuline zu bevorzugen, welche möglichst kleine intraindividuelle Konzentrationsschwankungen aufweisen, welche nicht resuspendiert werden müssen (da dies von Patienten selten korrekt durchgeführt wird) und deshalb weniger Hypoglykämien verursachen. Deshalb haben sich die langwirksamen Analoge Demir (Levemir®) und Glargin (Lantus®) gegenüber den NPH Insulinen (z.B. Insulatard®, Insulin Basal®) durchgesetzt. Ein neues langwirksames Insulin mit einem neuartigen Wirkmechanismus, Degludec (Tresiba®), hat eine doppelt so hohe Halbwertszeit, ein viel flacheres Profil und viel kleinere Schwankungen von Tag zu Tag als Lantus® aufweist, wird eventuell auch hier einige Vorteile bringen.

**Stellungnahme der SGED/SSED**

**I. Vorgehen zur Ausarbeitung dieser Stellungnahme:**

Dieses Position Statement wurde einer Auswahl von praktizierenden Endokrinologen/Diabetologen vorgestellt und die einzelnen Punkte diskutiert. Anschliessend wurden diese Spezialisten gefragt, welche einzelnen Punkte für die Schweiz speziell diskutiert werden sollten. Eine Arbeitsgruppe der SGED/SSED hat diese Vorschläge aufgenommen, sorgfältig geprüft bearbeitet und die vorliegende Stellungnahme ausgearbeitet.

Die SGED/SSED unterstützt das Positionspapier der ADA und EASD in vollem Umfang, weil diese Richtlinien problemlos auch in der Schweiz angewandt werden können. Es wird empfohlen, folgenden Punkten eine spezielle Aufmerksamkeit zu schenken.

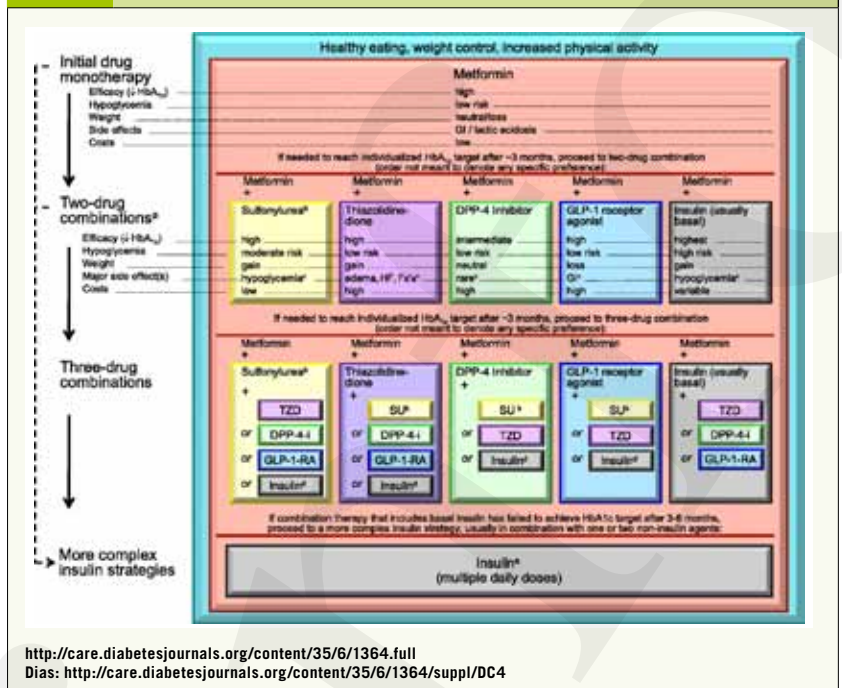
**II. Kommentar der SGED/SSED zu einzelnen Punkten:**

**1.** Bei vielen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus kann unmittelbar nach der Diagnose mit Lifestyle Veränderungen (mehr Bewegung, Kalorienrestriktion und einem Körpergewichtsverlust von einigen Kilogramm) eine deutliche HbA1c Senkung bis zu 2% erreicht werden (dies wurde in der UKPDS vor Randomisierung über 3 Monate erreicht). Für den Patienten mit Diabetes stellt dies eine sehr wichtige Motivation dar, dass der Blutzucker ohne Medikamente nur durch gesunde Ernährung und erhöhte körperliche Aktivität deutlich gesenken werden kann. Deshalb ist ein initialer Versuch über 3–6 Monate mit Lifestyle bei motivierten Patienten unbedingt zu befürworten, bevor Medikamente eingesetzt werden.

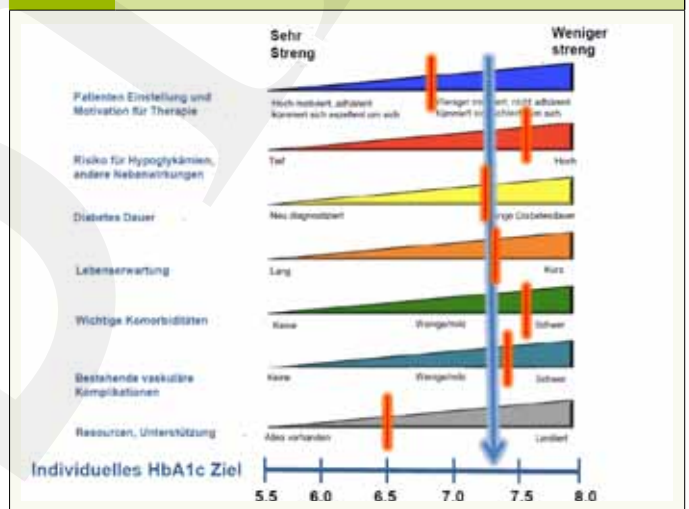
**2.** Vorgehen bei sehr hohem initialen Zucker oder HbA1c: Das Positionspapier empfiehlt bei einem HbA1c von  $\geq 10.5\%$  immer eine Therapie mit Insulin zu beginnen und bei einem HbA1c  $\geq 9.0\%$  initial eine Kombinationstherapie zu gebrauchen. Die SGED/SSED empfiehlt keine so starre Vorgehensweise, sondern sieht allgemein in einer initialen Insulintherapie viele Vorteile:

- a) Der Blutzucker kann zuverlässig auf jeden gewünschten Wert gesenkt werden.
- b) Der Patient verliert die Angst vor der Injektion, indem er realisiert, dass eine Insulininjektion mit einer sehr feinen und kurzen Nadel praktisch keine Schmerzen verursacht und sehr leicht zu applizieren ist. Er realisiert auch, dass Diabetes mellitus eine schwerwiegende Krankheit darstellt und nicht einfach etwas zu viel Zucker im Blut vorliegt. Darüber hinaus ist er auch später wesentlich leichter

**ABB. 1 Position Statement der EASD/ADA 2012**



**ABB. 2 HbA1c Ziele bei individuellen Patienten**



ter davon zu überzeugen, eine Insulintherapie zu beginnen, falls die gesetzten HbA1c Zielwerte nicht erreicht werden können.

c) Studien konnten belegen, dass eine initiale Insulintherapie Beta-zellen schon und dass schon nach einer Phase von 2 Wochen Normoglykämie bei 50–60% der Patienten eine medikamentöse Therapie (nach Absetzen der Insulintherapie) vermieden werden kann.

d) Schlussendlich hat die Origin-Studie gezeigt, dass eine initiale Insulintherapie mit einem Basalinsulin (Glargin) sicher ist und nur wenige Hypoglykämien auftreten. Diese Rate könnte noch weiter reduziert werden, wenn keine Sulfonylharnstoffe zusammen mit Insulin eingesetzt würden.

**3.** Spezielle Situationen und Vermeidung von Hypoglykämien (Autofahren): In der Schweiz sind die Bestimmungen in Bezug auf die Fahreignung und Fahrfähigkeit strenger geworden. Insbesondere verlieren Patienten mit einem Führerschein der höheren



Kategorien (Lastwagen, Bus, Taxi) die Fahreignung, wenn sie mit Medikamenten behandelt werden, die Hypoglykämien verursachen können (Sulfonylharnstoffe, Glinide oder Insulin) vorübergehend (Lastwagen, Taxi) oder permanent (Bus). Inhaber höherer Kategorien (Lastwagen, Taxi), welche die Fahreignung unter besonders günstigen Bedingungen wieder erlangen, und alle andern Personen mit Diabetes (Personenwagen, Motorräder), welche mit Medikamenten mit Hypoglykämierisiko behandelt werden, müssen vor jeder Fahrt den Blutzucker messen, welcher über 5 mmol/l betragen muss, um fahrfähig zu sein. Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, Merkblätter abzugeben oder dem Patient genau zu erklären, wann und wie er Blutzucker messen muss und was er im Fall von Hypoglykämien zu unternehmen hat. Auch die Limite bei der Anzahl von Blutzuckermessungen von 400 pro Jahr bei Patienten, welche mit oralen Antidiabetika behandelten werden, wird dadurch häufig überschritten, so dass der Patient die Streifen selber bezahlen muss (Insulin: keine Beschränkung). Es ist allerdings anzumerken, dass es beträchtliche Unterschiede bei den Sulfonylharnstoffen gibt, so dass wie in der ADVANCE- und GUIDE-Studie gezeigt, die Hypoglykämien mit Gliclazid um ein Mehrfaches geringer sind (4–8x seltener), als bei mit Glibenclamid oder Glimperid behandelten Patienten. Aus genannten Gründen bevorzugt man deshalb häufig Medikamente ohne Hypoglykämierisiko (Metformin, DPP-4 Hemmer, GLP-1 Rezeptor Analoge oder Pioglitazon), entweder in Monotherapie oder in Kombination. Falls bei einem professionellen Fahrer (Lastwagen, Taxi) eine möglichst grosse Blutzuckersenkung ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme angestrebt wird, wäre die Kombination von Metformin, GLP-1 RA und Pioglitazon zu empfehlen, wobei dem Patienten die Risiken und Nebenwirkungen dieser Therapie zu erklären sind. Die gleichen Ausführungen gelten auch für Personen, welche einen Beruf ausüben, bei dem sich Hypoglykämien fatal oder sehr ungünstig auswirken würden. Diese Regelungen dürften der Grund sein, dass mit Ausnahme von Glitazonen die Therapie mit Medikamenten ohne Hypoglykämien (DPP-4 Hemmer, GLP-1 Rezeptor Analoge) in letzter Zeit in der Schweiz stark zugenommen hat.

Die amerikanische Diabetesgesellschaft stellt in den klinischen Praxis Empfehlungen vom Jahr 2013 fest (2), dass von den fast 19 Millionen Personen mit Diabetes in den vereinigten Staaten die meisten einen Fahrausweis haben, da Autofahren für viele essentiell ist, um zur Arbeit zu gelangen, die Schule zu besuchen und Interaktionen mit anderen Personen zu unterhalten. Sie empfiehlt, dass die alleinige Diagnose von Diabetes oder Einnahme von gewissen Medikamenten nicht genügend ist, um die individuelle Fahreignung zu beurteilen. Unter Berücksichtigung von 15 Studien ist das Unfall-Risiko bei Patienten mit Diabetes ohne Unterteilung in hohes oder tiefes Hypoglykämierisiko lediglich um 12%–19% erhöht und ist um ein Mehrfaches tiefer als andere Gruppen (16- (18) jähriger männlicher Autofahrer verglichen mit 35–45 jähriger Frau: 42fach, ADHS: 4fach, Schlaf-Apnoe: 2.4fach, Fahren um 1.00 Uhr Sonntagmorgen ist 142fach gefährlicher als am Sonntag um 11.00 Uhr).

Falls die SGED/SSED dies akzeptiert, wäre es ungerecht, eine Gruppe mit viel tieferem Unfallrisiko zu diskriminieren. Der wichtigste Risikofaktor für Unfälle ist eine Anamnese von kürzlich erlittenen schweren Hypoglykämien, unabhängig von der Therapie. Bei Typ 1 Diabetes mellitus werden die meisten Unfälle durch eine kleine Patientengruppe von ca. 5% verursacht (in der DCCT waren nur 1.5% der schweren Hypoglykämien mit einem Verkehrsunfall asso-

ABB. 3 Komorbiditäten bei Typ 2 Diabetes mellitus

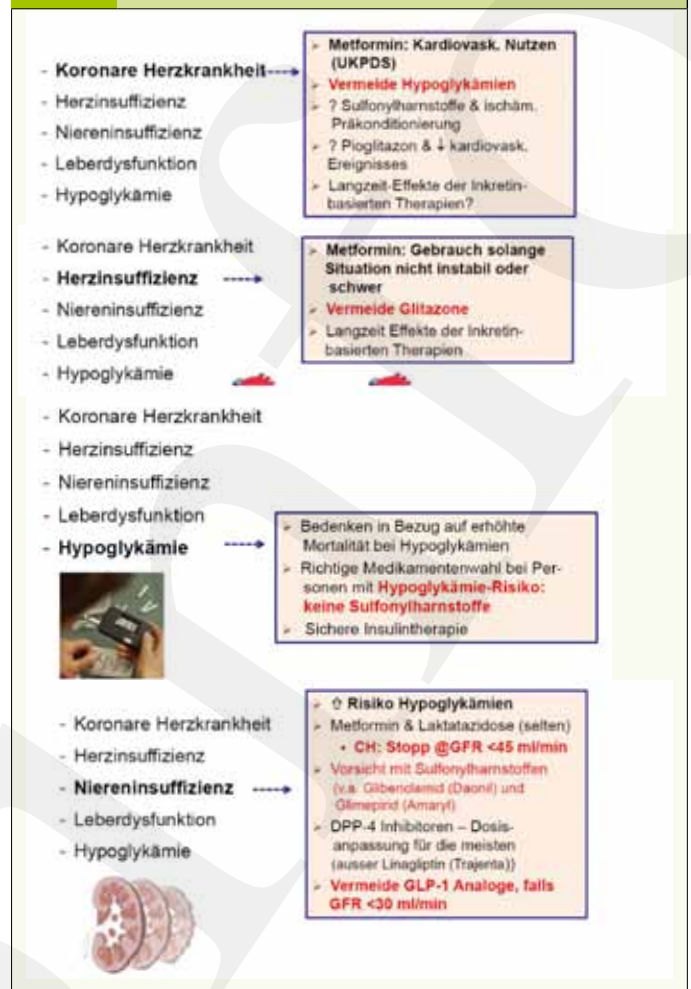
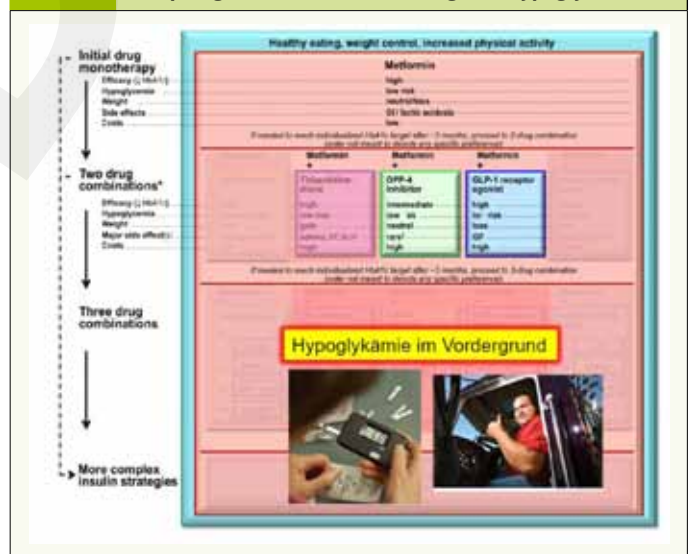


ABB. 4 Hauptaugenmerk auf Vermeidung von Hypoglykämien



ziiert). Deshalb ist die Anamnese einer schweren Hypoglykämie im vergangenen Jahr der wichtigste Risikofaktor für Verkehrsunfälle unter Hypoglykämie, steigt doch das Risiko eines Unfallrisikos auf 6%, und bei 2 schweren Hypoglykämien auf 12% pro Jahr. Zwei Kollisionen innerhalb der letzten 2 Jahre erhöhen das Unfallrisiko auf 40%.

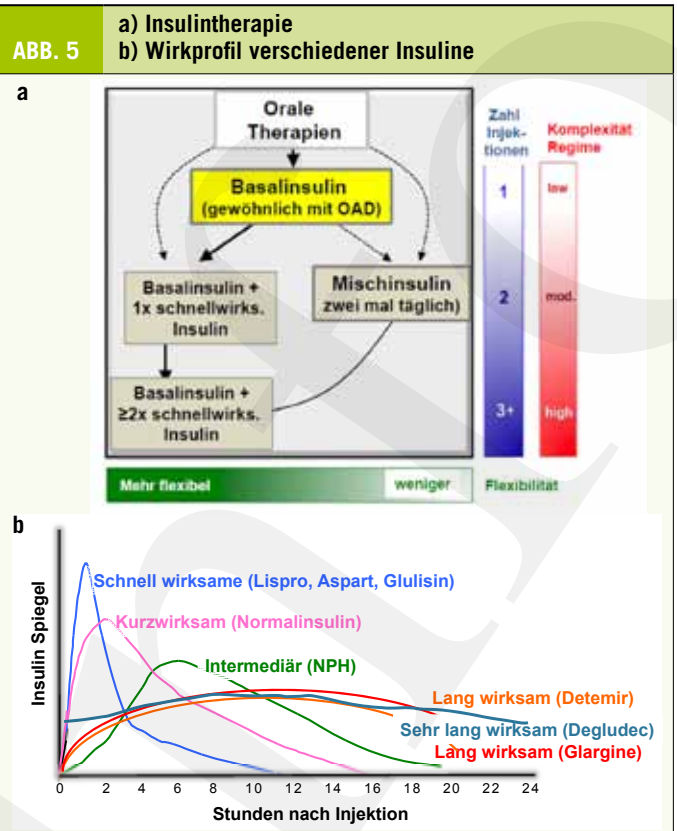
Wenn man die wissenschaftlichen Studien genau analysiert, ist der einzige und grösste Risikofaktor eine schwere Hypoglykämie zu erleiden, eine kürzlich durchgemachte schwere Hypoglykämie unabhängig vom Typ des Diabetes mellitus. Solche Patienten sollten identifiziert und näher abgeklärt werden, während diejenigen Patienten, die noch nie eine schwere Hypoglykämie, kein grösseres Risiko aufweisen als die Allgemeinbevölkerung.

Die Empfehlungen für Personen mit Hypoglykämierisiko der ADA sind sehr ähnlich wie die publizierten Schweizerischen Richtlinien, die allerdings für alle Personen gelten, welche Medikamente mit Hypoglykämierisiko gebrauchen. Deshalb sind unsere aktuellen Richtlinien zu überdenken und Bestimmungen zu erlassen, welche die Risikogruppen für Hypoglykämien besser erfassen, als dies bisher der Fall ist. Es gibt viele zuverlässige Patienten, welche z.B. mit einem mittellang wirksamen Sulfonylharnstoff (z.B. Gliclazid (Diamicon MR®)) ohne aktive Metaboliten, mit einem kurzwirksamen Glinid (z.B. Repaglinid (NovoNorm®)) oder auch mit Insulin (Bedtime Insulin, oder Basis-Bolus System) behandelt werden, welche nie Hypoglykämien haben, und deshalb nicht so streng kontrolliert werden müssen, wie Patienten mit einer schweren Hypoglykämie innerhalb des letzten Jahres ohne ersichtlichen Grund.

4. Bei all dieser Therapieviefalt darf die Langzeitsicherheit der Medikamente nicht vergessen werden, insbesondere, weil es immer wieder Medikamente gegeben hat, welche wegen Sicherheitsbedenken z.T. Jahre nach der Einführung wieder vom Markt zurückgezogen wurden (Troglitazon, Rosiglitazon, Rimonabant). Den Test der Zeit haben sicher Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin bestanden. Das einzige auf dem Markt noch erhältliche Glitazon, das Pioglitazon, steht im Moment unter dem Schatten eines möglichen erhöhten Blasenkarzinomrisikos. Die neuen Medikamentengruppen (DPP-4 Hemmer und GLP-1 RA) haben bisher zu keinen wesentlichen Sicherheitsbedenken geführt. Es gibt allerdings Hinweise auf ein erhöhtes Pankreatitis- und Pankreaskarzinom-Risiko. Ob es sich hier um einen Bias oder um eine wirkliche Gefahr handelt, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit letzter Sicherheit zu beantworten. Im August/September 2013 wird die erste von vielen kardiovaskulären Endpunktstudien präsentiert werden. In diesen Studien werden auch die Nebenwirkungen genau studiert werden, so dass eine Aussage bezüglich Sicherheit von DPP-4 Hemmern und GLP-1 Rezeptoren Agonisten gemacht werden können. Die Origin-Studie konnte auch zeigen, dass eine frühe Insulinbehandlung mit Glargin in Bezug auf schwere Nebenwirkungen sicher ist und mit keinem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert ist.

### Schlussfolgerungen

So offen und fortschrittlich das neue Positionspapier der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaften auch ist, indem es dem behandelnden Arzt viele Freiheiten der Therapiewahl und die Entscheidung überlässt, was das individuelle Ziel-HbA1c bei jedem Patienten sein soll, so erfordert es von den behandelnden Ärzten einen hohen Grad an Fachkenntnis der entsprechenden Studienlage, der einzelnen Medikamente und der entsprechenden Behandlungs- und Kombinationsschemen. Diese Kompetenz kann am ehesten durch das kritische Bearbeiten von Patientenbeispielen unter Mithilfe eines erfahrenen Diabetologen/Endokrinologen erworben werden, sei es in einem Qualitätszirkel, im gegenseitigen Austausch oder durch den Besuch entsprechender Fortbildungen.



**Prof. Dr. med. Roger Lehmann**

Leitender Arzt und Leiter Inseltransplantation  
 Past-Präsident der SGED/SSED, Universitätsspital Zürich  
 roger.lehmann@usz.ch

**PD Dr. med. Christoph Henzen**

Chefarzt Allgemeine Innere Medizin, Kantonsspital Luzern  
 christoph.henzen@luks.ch

**Prof. Dr. med. et phil. Emanuel Christ**

Stellvertretender Chefarzt Endokrinologie/Diabetologie  
 Inselspital Bern, Präsident SGED/SSED  
 emanuel.christ@insel.ch

**Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

**Take-Home Message**

- ◆ Die Behandlungsstrategien folgen nicht mehr einem starren Stufen-schemata, sondern sind individuell auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten
- ◆ Für jeden Patienten wird ein individuelles HbA1c Ziel bestimmt
- ◆ Junge gesunde Patienten und nicht ältere multimorbide mit hohem kardiovaskulärem Risiko werden aggressiv behandelt
- ◆ Die Medikamentenwahl erfolgt individuell, wobei Metformin als einziges Medikament in der Erstlinientherapie seinen festen Platz hat
- ◆ Falls Metformin nicht ertragen wird oder kontraindiziert ist, kommen die fünf anderen Therapieklassen zum Einsatz
- ◆ Falls nach 3–6 Monaten das HbA1c-Ziel unter einer Monotherapie nicht erreicht wird, soll eine duale Kombinationstherapie installiert werden
- ◆ Eine Insulintherapie ist sehr früh möglich. Man hat sie in eine einfache Strategie (Bedtime Insulin mit langwirksamem Insulin) und komplexe Strategien (Mischinsulin 2x täglich, Basal-Plus, oder Basis-Bolus-System) eingeteilt

**Literatur:**

1. Inzucchi SE, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364–1379. doi: 10.2337/dc12-0413. Epub 2012 Apr 19
2. Lorber D, et al.: Diabetes and driving. American Diabetes Association. *Diabetes Care* January 2013 36: Suppl 1, S80–85

medinfo