

Neuerungen bei Antidiabetika- und Insulintherapie

mediX-Leitlinie Diabetes überarbeitet

Die mediX-Leitlinie zu Diabetes wurde im März 2024 bezüglich der Therapie mit Antidiabetikakombinationen, oralen Antidiabetika und Insulin überarbeitet. In diesem Beitrag werden die Neuerungen vorgestellt und die wesentlichen Punkte der Guideline zusammengefasst.

mediX Schweiz

Beim Diabetes mellitus werden die folgenden Formen unterschieden:

- ▲ Dem **Typ-1-Diabetes** liegt eine immunologisch vermittelte Zerstörung der Betazellen zugrunde, die zu einem absoluten Insulinmangel führt; der sog. LADA (latent autoimmune diabetes of the adults) entspricht dem Late-Onset-Typ-1-Diabetes.
- ▲ Der **Typ-2-Diabetes** betrifft etwa 90 Prozent aller erwachsenen Diabetespatienten. Hier besteht eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel; im Verlauf kommt es aufgrund Basalzellerschöpfung zu Insulinbedürftigkeit (5%/Jahr der Typ-2-Diabetiker benötigen Insulintherapie).
- ▲ Beim **MODY** (maturity onset diabetes of the young) liegen genetisch bedingte Störungen der Insulinsekretion vor. In Betracht zu ziehen ist diese Form jungen Patienten (< 30 J.), positiver Familienanamnese für Diabetes und fehlendem Übergewicht.
- ▲ Ein **Gestationsdiabetes** tritt erstmals während einer Schwangerschaft auf; etwa 30 bis 60 Prozent der betroffenen Frauen entwickeln im weiteren Verlauf des Lebens einen Typ-2-Diabetes. Auf diese spezielle Diabetesform

wird in diesem Beitrag nicht näher eingegangen; für nähere Informationen sei auf die Langfassung der mediX-Leitlinie verwiesen (1).

Diagnostik

Neben der (Familien-)Anamnese und der körperlichen Untersuchung stützt sich die Diagnostik insbesondere auch auf die Ermittlung von Laborwerten, allen voran von (Nüchtern-)Plasmaglukose und Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}). Bei Gelegenheitsplasmaglukosewerten $\geq 11,1$ mmol/l und klassischen Symptomen (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust) sowie Nüchternplasmaglukosewerten $\geq 7,0$ mmol/l sollen das HbA_{1c} gemessen beziehungsweise die Messungen alle 3 Monate wiederholt werden; beträgt der HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ Prozent, gilt die Diabetesdiagnose als bestätigt.

Ein Screening auf Diabetes wird für asymptomatische Personen routinemässig ab dem 40. Lebensjahr (bei Übergewicht und Adipositas gemäss US Preventive Services Task Force [USPSTF] bereits ab dem 35. bis zum 70. Lebensjahr) alle 3 Jahre, bei erhöhtem Risiko (positive Familienanamnese, Status nach Gestationsdiabetes oder Geburtsgewicht eines Kindes > 4100 g, IFG [impaired fasting glucose] oder HbA_{1c} 6,0–6,4% in der Anamnese, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, bekanntes polyzystisches Ovarsyndrom [PCOS]) auch früher und in kürzeren Intervallen (alle 1 bis 3 Jahre) mittels Bestimmung von Nüchternplasmaglukose oder HbA_{1c} empfohlen. Ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) wird nur in der Schwangerschaft durchgeführt. Die Diagnose soll durch eine zweite Messung an einem anderen Tag bestätigt werden.

Therapie

Gemeinsam mit dem Patienten sollten individualisierte Therapieziele hinsichtlich Lebensstil, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus (Primärprävention: $< 1,8$ mmol/l, Hochrisikopatienten [Typ-2-Diabetes mit Endorganschäden oder ≥ 3 weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren; Typ-1-Diabetes mit Endorganschäden]: $< 1,4$ mmol/l), Körpergewicht (Gewichtsabnahme bei Body-Mass-Index [BMI] 27–35 kg/m² 5 kg, bei BMI > 35 kg/m² ca. 10 kg) und Blutdruck ($< 140/90$ mmHg, bei < 65 -Jährigen $< 130/80$ mmHg) unter Berücksichtigung von

Steckbrief

Wer hat die Guideline erstellt?

Verein mediX Schweiz, Autoren: Sibylle Kohler, Uwe Beise, Felix Huber

Wann wurde sie erstellt?

Zuletzt revidiert: 02/2021, letzte Änderung: 03/2024

Für welche Patienten?

Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1, Typ 2, MODY, Gestationsdiabetes)

Was ist neu?

- ▲ Aktualisierung 09/2023: Vorgehen bei Lieferengpässen von Ozempic® oder Trulicity® auf Rybelsus® oral
- ▲ Aktualisierung 03/2024: neue Empfehlungen zur Antidiabetikakombinationstherapie (Therapieeskalation), Abschnitte «Orale Antidiabetika» und «Insulintherapie» komplett überarbeitet

Lebensalter, Begleiterkrankungen, sozialer Situation, Lebensqualität und anderem erarbeitet werden.

Für die medikamentöse Blutdrucksenkung gelten ACE(angiotensin-converting enzyme)-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker als Antihypertensiva der 1. Wahl. Hinzugegeben werden können niedrig dosierte Diuretika (Thiazide, Chlorthaldon), danach Kalziumantagonisten, Schleifendiuretika und Alphablocker; Betablocker sollen nur bei kardialer Indikation eingesetzt werden. Die lipidsenkende Therapie erfolgt mit Statinen, entweder in fixer Dosierung (Fit-and-forget-Strategie) oder mit Treat-to-target-Strategie bis zum Erreichen der oben genannten Zielwerte. Die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) zur kardiovaskulären Primärprävention wird nicht mehr empfohlen; lediglich zur Sekundärprävention bei etablierter kardiovaskulärer Erkrankung kann ASS erwogen werden.

Die anzustrebenden HbA_{1c}-Zielwerte liegen bei jungen Patienten (bis 60 J.) bei 6,5–7,0 Prozent, bei älteren (> 80 J.), multimorbiden Patienten oder bei solchen mit geringer Lebenserwartung kann ein HbA_{1c} von 8,0–9% angemessen sein. Dabei ist allerdings insbesondere bei Patienten mit Atherosklerose und bei älteren Patienten darauf zu achten, dass es weder zu Hypo- noch zu Hyperglykämien (>10 mmol/l) kommt.

Eine regelmässige tägliche Blutzuckerselbstmessung ist bei Typ-2-Diabetes-Patienten ohne Insulintherapie nicht empfohlen, stattdessen sollte sich am HbA_{1c} orientiert werden. Unter bestimmten Bedingungen, etwa bei labiler Stoffwechsellage mit häufigen Hypoglykämien, stark veränderter Ernährung oder vor dem Autofahren beziehungsweise vor anderen risikoreichen Tätigkeiten, ist es allerdings auch bei Typ-2-Diabetes notwendig, dass die Patienten ihren Blutzucker selbst messen. Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten regelmässig vor dem Essen, vor sportlicher Betätigung, vor Autofahrten oder anderen gefährlichen Tätigkeiten, nach Behandlung einer Hypoglykämie und vor dem Schlafengehen eine Blutzuckerselbstmessung durchführen; bei ihnen, aber auch bei Typ-1-Diabetikern kann ein Continuous Glucose Monitoring System (CGMS, z. B. Freestyle libre oder Dexcom), welches nur vom Diabetologen verschrieben wird, eine Erleichterung darstellen.

Nicht pharmakologische Therapiemassnahmen umfassen Diabetes- und Ernährungsberatung sowie Lebensstilinterventionen (Ernährung, körperliche Aktivität, Gewichtsabnahme). Sie sollten bei HbA_{1c}-Werten nahe dem Zielbereich stets zunächst einer Pharmakotherapie vorgezogen werden. Ansonsten können zur Unterstützung von Lebensstilveränderungen auch zu Beginn gleich Medikamente eingesetzt werden. Zu den empfohlenen Wirkstoffen zählen dabei vornehmlich die oralen Antidiabetika (OAD) Metformin, SGLT2(sodium-glucose linked transporter 2)-Inhibitoren (SGLT2i) und GLP(glucagon-like peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (GLP1RA), allein oder in verschiedenen Kombinationen.

Medikamentöse antidiabetische Initialtherapie

Die Initialtherapie des Diabetes erfolgt dabei in mehreren Stufen:

- ▲ Bei Patienten mit HbA_{1c}-Werten unterhalb von 8,5 Prozent wird mit einer **Monotherapie** (1. Wahl: Metformin, bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation [KI]: SGLT2i

oder GLP1RA; bei BMI <28 kg/m² und KI/Unverträglichkeit von SGLT2i: DPP[Dipeptidylpeptidase]-4-Hemmer [DPP4i]) begonnen.

- ▲ Werden die Blutzuckerziele mit Stufe 1 nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht (bei anfänglichem HbA_{1c} ab 8,5 bis 9,0% auch sofort), wird eine **Zweierkombination** (Metformin plus entweder [sofern BMI >28 kg/m²] GLP1RA oder SGLT2i oder DPP4i [wenn BMI <28 kg/m² oder Nebenwirkungen von SGLT2i]) gegeben.
- ▲ Lassen sich die Blutzuckerziele auch mit Stufe 2 nach wiederum 3 bis 6 Monaten nicht erreichen, soll eine **Dreierkombination** (bevorzugt Metformin plus SGLT2i plus GLP1RA) zum Einsatz kommen. Für die Kombination von SGLT2i und GLP1RA wird von den Krankenkassen noch eine Kostengutsprache (Bedingung für Zugabe SGLT2i: chronische Nieren- oder Herzinsuffizienz; für Zugabe GLP1RA: BMI >28 kg/m²) verlangt. Bei Nichtvorliegen dieser Bedingungen kann alternativ zu Metformin und SGLT2i ein DPP4i sowie zu Metformin und GLP1RA ein Basisinsulin gegeben werden. Grundsätzlich lassen sich sämtliche OAD (allerdings nie > 3) und Insuline miteinander kombinieren.
- ▲ Die Hinzunahme oder Intensivierung von **Insulin** soll erfolgen, wenn die Blutzuckerziele auch mit einer Dreifachkombination nach 3 bis 6 Monaten verfehlt werden, und zwar wiederum stufenweise in Form von Basisinsulin (1 Injektion täglich; zunächst meist mit den für 24 h wirksamen Zweitgenerationsbasisinsulinen Detemir [Levemir®] und Glargin [Lantus®, Abasaglar®], alternativ auch die ultralang wirksamen Drittgenerationsbasisinsuline Degludec [Tresiba®] oder Glargin [Toujeo®], koformuliertem Insulin (Ryzodeg® [Mischinsulin aus 30% Insulin aspartat und 70% Insulin degludec], 2 Injektionen täglich) oder als Basis-Bolus-Therapie, bestehend aus einem Basisinsulin plus einem schnell beziehungsweise ultraschnell wirksamen Bolusinsulin (Insulin aspartat [Novorapid®, Fiasp®], Insulin lispro [Humalog®, Lyumjev®], Insulin glulisin [Apidra®]) zu den Hauptmahlzeiten (4 Injektionen täglich).

Orale Antidiabetika

- ▲ **Metformin:** OAD mit der besten Evidenzlage, gewichtsneutral, keine Hypoglykämien; verbessert die Insulinresistenz und hemmt die hepatische Glukoneogenese (Dosierung: einschleichend 500 mg vor dem Abendessen [gastrointestinale Nebenwirkungen], alle 4 bis 5 Tage um 500 mg erhöhen; übliche Erhaltungs- und Zieldosis: 2-mal 1 g).
- ▲ **SGLT2i:** Dapagliflozin (Forxiga®), Canagliflozin (Invokana®, Vokanamet®), Empagliflozin (Jardiance®, Jardiance Met®) und Ertugliflozin (Steglatro®) hemmen die Rückresorption und erhöhen die Ausscheidung von Glukose mit dem Harn. Bei Diabetikern mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung reduzieren SGLT2i Herzinsuffizienz, kardiale und Gesamtsterblichkeit; bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (auch ohne Diabetes) nephroprotektive Effekte mit höherer Lebenserwartung. Diabetespatienten ohne kardiovaskuläre oder Nierenerkrankung profitieren von Gewichtsverlust (ca. 5 kg) und geringer Blutdrucksenkung (ca. 4/2 mmHg).

SGLT2i sind insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und bei Herzinsuffizienz beziehungsweise Niereninsuffizienz (bei glomerulärer Filtrationsrate [GFR] < 15 ml/min nur Canagliflozin mit Indikation) geeignet (Dosierungen: Dapagliflozin 5–10 mg, Empagliflozin 10 mg).

- ▲ **GLP1RA:** Semaglutid (Ozempic® [wöchentlich s.c.], Rybelsus® [täglich p.o.]), Dulaglutid (Trulicity®; wöchentlich s.c.), Tirzepatid (Mounjaro®; wöchentlich s.c.) sind gut geeignet bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Übergewicht/Adipositas sowie bei solchen, bei denen Hypoglykämien vermieden werden sollten. Wegen Kontingenzierung soll aktuell (ab 04/2024) keine Neuverschreibung von s.c. GLP1RA erfolgen, sondern stattdessen Rybelsus® verordnet werden. Auch zur Behandlung von Adipositas ist Semaglutid (Wegovy® [Erwachsene; Limitatio beachten], Saxenda® [Jugendliche]) zugelassen. Wegen ihres gleichen Wirkprinzips dürfen GLP1RA und DPP4i nicht miteinander kombiniert werden.
- ▲ **DPP4i (Gliptine):** Durch DPP wird unter anderem das Inkretin GLP-1 inaktiviert, welches nach Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wird und abhängig vom Blutzuckerspiegel die Insulinsekretion fördert. Diese Effekte werden durch die Gliptine (Sitagliptin [Januvia®], Vildagliptin [Galvus®], Linagliptin [Trajenta®], Saxagliptin [Onglyza®]) inhibiert. Sie können sämtlich p.o. eingenommen werden, besitzen kaum Nebenwirkungen und sind insbesondere geeignet für Patienten mit Niereninsuffizienz, Übergewicht/Adipositas und solchen, bei denen Hypoglykämien vermieden werden sollten. Aufgrund der gegenüber GLP1RA geringeren HbA_{1c}-senkenden Wirkung sind GLP1RA zu bevorzugen.
- ▲ **Sulfonylharnstoffe:** Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe (einsetzbar ist Gliclazid [Diamicon® und Generikum], Anfangsdosis: 30–60 mg 1-mal täglich als Retardpräparat, Erhaltungsdosis: 1–3 Tabletten/Tag auf einmal; Glibenclamid [Daonil®, Euglucon® und Generika] und Glimperid [Amaryl® und Generika] werden nicht empfohlen), welche die Betazellen stimulieren, nimmt nach einigen Jahren der Behandlung ab, weshalb sie sich nur bedingt zur Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes eignen. In den überarbeiteten SGED-Richtlinien 2023 werden sie nicht mehr empfohlen.
- ▲ **Glinide:** Das Wirkprinzip der Glinide (Repaglinid [Novo-Norm®]) gleicht dem der Sulfonylharnstoffe, bei allerdings schnellerem Wirkungseintritt und kürzerer Wirkdauer (Einnahmeprinzip: «Time to eat, time to treat», daher meist schlechte Compliance). Die kurze Halbwertszeit macht Glinide insbesondere zu einem geeigneten Präparat für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Häufige Nebenwirkungen von Gliniden sind Hypoglykämien. In den überarbeiteten SGED-Richtlinien 2023 werden die Substanzen ebenfalls nicht mehr empfohlen.

Regelmässige Kontrollen potenzieller Komplikationen

Die in der mediX-Leitlinie empfohlenen Kontrolluntersuchungen zur Vermeidung oder Eindämmung von Diabeteskomplikationen betreffen die folgenden Krankheitsbilder:

- ▲ diabetische Retinopathie
- ▲ diabetische Nephropathie
- ▲ diabetische Neuropathie
- ▲ diabetisches Fussyndrom.

Hinsichtlich der diabetischen Retinopathie werden bei Typ-1-Diabetes 1- bis 2-jährliche Augenkontrollen (beginnd spätestens nach 5 Jahren mit Diabeteserkrankung). Bei Typ-2-Diabetes erfolgt eine Augenkontrolle bereits bei Diagnosestellung und danach ohne Befund alle 2 Jahre oder, falls eine Retinopathie besteht, mindestens jährlich beziehungsweise auf augenärztliche Empfehlung.

Als erstes Zeichen einer diabetischen Nephropathie gilt die Mikroalbuminurie. Ein entsprechendes Screening soll bei Typ-1-Diabetes erstmals spätestens nach 5 Jahren mit Diabeteserkrankung und bei Typ-2-Diabetes erstmals bei Diagnosestellung sowie im Anschluss in beiden Fällen jährlich durchgeführt werden. Dazu wird die Albumin-Kreatinin-Ratio im Spontanurin gemessen; liegt der Wert bei 2 von 3 Tests während 4 bis 6 Monaten bei > 30 mg/g, ist eine Mikroalbuminurie bestätigt.

Die diabetische Neuropathie kann in verschiedenen klinischen Formen auftreten, am häufigsten als distale symmetrische, aber auch oft als autonome Polyneuropathie (Symptome: Ruhetachykardie, Leistungsintoleranz, orthostatische Hypotension, Verstopfung, Gastroparese, erektile Dysfunktion). Es handelt sich meist um eine Ausschlussdiagnose, die keinerlei spezieller Untersuchungen bedarf. Die neurologische Untersuchung fokussiert auf die Oberflächen- und auf die Tiefensensibilität (Details siehe [1]). Bei Dominanz motorischer gegenüber sensiblen Ausfällen, rasch auftretender oder fortschreitender oder zunächst an den oberen Extremitäten einsetzender Symptomatik soll fachärztlicher neurologischer Rat eingeholt werden.

Zur Vorbeugung eines diabetischen Fussyndroms wird empfohlen, die Füsse 1-mal jährlich (bei schlecht eingestelltem Diabetes häufiger) auf Auffälligkeiten zu kontrollieren. Zu den entsprechenden Kriterien und zu vorbeugenden beziehungsweise therapeutischen Massnahmen bezüglich Fusschäden wie auch anderer diabetischer Komplikationen wird auf die mediX-Leitlinie (1) verwiesen. ▲

Ralf Behrens

Quelle: Kohler S et al.: Guideline Diabetes mellitus (Vollversion). mediX Schweiz, zuletzt revidiert 02/2021, letzte Aktualisierung 03/2024, <https://www.medix.ch/wissen/guidelines/diabetes-mellitus/>