

>> Diabetes mellitus Typ 2

Laut Hauptverband schätzt man die Zahl der Diabetiker auf in Österreich auf 573.000–645.000; davon sollen 430.000 ärztlich diagnostiziert sein, die Zahl nicht erkannter Erkrankungen wird mit 143.000–215.000 angegeben. Evidenz & Konsens versucht die Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ zu vereinen, die wiederum der DEGAM als Vorlage für eine eigene Anwenderversion für die Hausarztpraxis diente. Beide Publikationen¹ nehmen wir als Basis für eine Patienten-Information, die es Ärzten ermöglichen soll, Behandlungsziele und -wege gemeinsam mit ihren Patienten zu entscheiden. Diese Ausgabe der TGAM-News wird sich mit der Blutzuckersenkung befassen, in der Ausgabe 1/2016 besprechen wir die Behandlung der Hypertonie und die Lipidtherapie beim Typ 2-Diabetiker.

Die NVL zeigt deutlich, dass die vorhandene Evidenz für den DM 2 als Krankheit, aber auch für seine Behandlung noch unzureichend ist – es finden sich Divergenzen in den Vorschlägen der AkdÄ und der DEGAM einerseits und DDG/DGIM andererseits, die die unterschiedliche Interpretation und die unterschiedliche klinische Gewichtung der berücksichtigten Evidenz verdeutlichen. Grundsätzlich zeichnet sich in allen aktuellen Leitlinien ein deutlicher Paradigmenwandel – weg von einer strikten Blutzuckersenkung – ab. Dies gilt ganz besonders für Diabetiker mit schon bestehender koronarer Herzkrankheit, die DEGAM schreibt dazu: **„Exzessive Blutzuckersenkung kann in bestimmten Situationen schaden (z. B. bei kardiovaskulären Erkrankungen). Hypoglykämien sind selbst unter Inkaufnahme eines HbA1c-Anstiegs zu vermeiden.“**

Zu beachten ist:

- Bei Patienten mit bestehender KHK sollte das HbA1c keinesfalls unter 7 % gesenkt werden.
- Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und nur geringer Komorbidität sollte ein Zielkorridor von 6,5–7,5 % HbA1c angestrebt werden.
- Liegt die Lebenserwartung deutlich unter 10 Jahren, ist Symptombefreiheit das oberste Ziel. Für den HbA1c-Wert bedeutet dies möglichst unter 9,0 %.²

Patienteninformation Diabetes mellitus Typ 2 („Alterszucker“)

Diagnosestellung

Eine Zuckerkrankheit liegt vor, wenn:

der Blutzucker nach einer Mahlzeit wiederholt mit über 200 mg/dl oder nüchtern wiederholt mit 126 mg/dl oder mehr gemessen wurde. Liegt der sogenannte „Blutzuckerlangzeitwert“ (HbA1c) über 6,5 %, kann ebenfalls von einer bestehenden Zuckerkrankheit ausgegangen werden.³

Hinweise:

- **Um Laborfehler auszuschließen, sollten mindestens 2 Messungen an verschiedenen Tagen einen Nüchtern-Blutzucker von ≥ 126 ergeben haben.**
- **Streifentests sind dafür nicht geeignet.** Das Blut sollte in einem speziellen Natrium-Fluorid-Röhrchen, erkennbar an der grauen bzw. gelben Kappe, ins Fachlabor eingeschickt werden.
- Der Blutzucker-Langzeitwert (**HbA1c**) gibt Auskunft über den Blutzuckerdurchschnitt der letzten 3 Monate, damit ist er der ideale Test, zu messen ob das individuelle Therapieziel erreicht wurde. Messungen die in kürzeren Abständen als 3 Monate vorgenommen werden sind sinnlos und teuer.
- Der Zuckerbelastungstest (oraler Glukose-Toleranztest) spielt in der Hausarztpraxis keine Rolle.
- **Blutzuckerselbstmessung ist nur für Patienten mit Insulintherapie sinnvoll:** Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat einen Bericht zur BZ-Selbstmessung erstellt⁴. Das Fazit lautet: Weder für die Blutzuckerselbstmessung, noch für die Urinzucker-Selbstmessung gibt es einen Beleg des Nutzens bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die nicht mit Insulin behandelt werden.

1 Quellen sofern nicht anders angegeben: Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, 1. Auflage/Version 4, zuletzt geändert: November 2014. © ÄZQ | Uebel T et al. DEGAM-Anwenderversion der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes. © DEGAM 2013, www.degam-leitlinien.de

2 DEGAM-Anwenderversion NVL 2013, Handlungsempfehlung 1

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

4 IQWiG. Zuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2, Abschlussbericht A05-08. 2009

Therapeutischer Stufenplan

Als Behandlungsziel sollte vom behandelnden Arzt gemeinsam mit dem Patienten der HbA1c-Zielwert festgelegt und nach 3 Monaten gemessen werden, ob dieser erreicht wurde. Welcher Zielwert angestrebt wird, soll individuell abhängig von der Lebenserwartung und Begleiterkrankungen festgelegt werden. Starke Blutzuckersenkung kann in bestimmten Situationen schaden (z. B. bei durchgemachtem Herzinfarkt, Patienten mit koronarer Herz-Erkrankung). Daher sollen Unterzuckerungen (Hypoglykämien) selbst unter Inkaufnahme eines HbA1c-Anstiegs unbedingt vermieden werden.

Individuellen HbA1c-Zielwert festlegen

Lebenserwartung von > 10 Jahren und geringen Begleiterkrankungen	HbA1c von 6,5 – 7,5 % anstreben
Patient mit koronarer Herzkrankheit	HbA1c unter 7 % meiden!
Lebenserwartung deutlich < 10 Jahren	HbA1c möglichst unter 9,0 %

Wird eine Zuckerkrankheit festgestellt, gibt es einen Stufenplan: Zuerst sollte versucht werden, ohne medikamentöse Blutzuckersenkung, also durch eine reine Modifikation des Lebensstils, den vereinbarten Blutzucker-Langzeitwert in 3–6 Monaten zu erreichen.

Stufe 1: Basistherapie = Lebensstilmodifikation (Ernährung umstellen, Bewegung, Rauchen), Ermittlung und Therapie anderer Risikofaktoren (Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Adipositas). Die Basistherapie ist über alle Behandlungsstufen hinweg durchzuführen.

Strukturierte Patientenschulung

Patienten sollten auf alle Fälle motiviert werden, an Diabetikerschulungen teilzunehmen und zu lernen, die Behandlung ihrer Krankheit selbst durchzuführen, wodurch schwere Unterzuckerungen (Hypoglykämien) minimiert werden können⁵. Statt immer mehr Geld für blutzuckersenkende Medikamente auszugeben, sollte die Betonung auf Patientenschulung gelegt werden, um das notorische Problem der Nichteinhaltung der verordneten Therapien zu überwinden. Gut informierte Patienten bestimmen gemeinsam mit dem/der HausärztIn ihre eigenen Behandlungsziele, wählen ihre Behandlungsstrategien und können selbst die Vor- und Nachteile der strengeren oder weniger strengen Blutzuckerkontrolle abwägen.

Stufe 2: Erst, wenn nach 3–6 Monaten individueller HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird, Beginn mit einer medikamentösen BZ-Senkung

- **Mittel der 1. Wahl ist Metformin** (Glucophage®, Diabetex®), nur für diese Substanz ist die Wirksamkeit – nämlich die Verhütung von Herzinfarkten, Schlaganfällen und eine Senkung der Gesamtsterblichkeit – nachgewiesen. Bisher galt Metformin nur bei Übergewicht als geeignet, nach den aktuellen Leitlinien ist es unabhängig vom Körpergewicht oder Body-Maß-Index als Mittel der 1. Wahl empfohlen (Achtung: Bei bestimmten Erkrankungen kann Metformin nicht angewendet werden, bei sog. Kontraindikationen, z. B. Nierenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz).
- Liegt solch eine Kontraindikation vor oder wird Metformin nicht vertragen, empfehlen die Leitlinien als Alternative Sulfonylharnstoff [wobei Wirksamkeitsnachweise nur für Glibenclamid (Euglucon®) und Gliclazid (Diamicon®) vorliegen] oder Insulin.

Stufe 3: Wenn nach 3–6 Monaten der HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird, sollte nochmals eine Therapiezielvereinbarung und Schulung erfolgen. Eventuell kann die Kombination von 2 Antidiabetika erwogen werden, allerdings hat dies nahezu immer Nachteile!

Mögliche 2-fach-Kombinationen

Alternativen	Nachteil
Metformin + Insulin (insbesondere bei Adipositas)	Unterzucker-Risiko, die Gewichtszunahme fällt bei Kombination mit Metformin meist geringer aus, daher sollte Insulin wenn möglich mit Metformin kombiniert werden!
Besteht eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin, kann Insulin alleine gegeben werden	Unterzucker-Risiko; die Gewichtszunahme ist bei alleiniger Insulintherapie ausgeprägter als im Kombination mit Metformin!
Metformin + Glibenclamid	Erhöhte Sterblichkeit an Herzinfarkt und Schlaganfall, Gewichtszunahme, Unterzucker-Risiko

⁵ Sämann, Diabetologia 48: 1965-1970

Alternativen	Nachteil
Metformin + DPP-4-Inhibitor (gewichtsneutral, geringes Unterzucker-Risiko)	Max. 0,5 % zus. HbA1c-Absenkung, wahrscheinlich Wirkverlust bei langer DM-Dauer, Risiko für Flüssigkeitsmangel (Exsikkose)

Medikamente zur Behandlung der Zuckerkrankheit

Auf den ersten Blick ist das Therapieangebot sehr groß, allein zur oralen Therapie bieten sich etwa 15 Substanzen an, die richtige Entscheidung ist daher nicht einfach. Die DEGAM-Leitlinie setzt hier auf Basis der wissenschaftlichen Datenlage klare Prioritäten.

Vor- und Nachteile der oralen Medikamente auf einen Blick⁶

	Metformin (Glucophage®, Diabetex®, Arcamet®), Meglucon	Glibenclamid (Euglucon®), Gliclazid (Diamicon®)	Sulfonylharnstoffe, andere	Repaglinid, Nateglinid	Sitagliptine, Vildagliptin, Saxagliptin (DPP-4-Inhib.)	Exenatid, Liraglutid (GLP-1-Analoga)	Dapagliflozin (SGLT-2-Inhib.)	Pioglitazon	Acarbose, Miglitol (Glukosidasehemmer)
Senkt Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall									
Senkt Risiko für Spätfolgen, wie Erblindung und Nierenversagen									
Senkt Sterblichkeit									
Erhöht Risiko für Unterzucker									
Zunahme Körpergewicht									
Abnahme Körpergewicht									
Risiko für Bauchspeicheldrüsenentzündung und Bauchspeicheldrüsenkrebs ⁷									
Andere Zusatzinformationen	1	2	2		3, 4		4, 5	3	

1 = Laktatazidose bei Nichtbeachtung der Kontraindikationen, 2 = optimale Wirkung erst nach ca. 1 Woche/schnellerer Wirkverlust als unter Metformin, 3 = Magen-Darm Beschwerden, 4 = Infektionen, 5 = Exsikkose

In erster Linie sollte als orale Therapie Metformin eingesetzt werden, bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation Glibenclamid oder Gliclazid. Für andere Wirkstoffe liegt kein Beleg für eine positive Nutzen/Risiko-Bilanz zur Vermeidung von Folgekrankheiten des Diabetes vor: Dapagliflozin (SGLT-2-Inhibitor), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Glimepirid sowie andere Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glukosidasehemmer, GLP-1-Analoga und Pioglitazon sind in der Regel entbehrlich⁸.

Im Anhang finden Sie:

- Details über orale Diabetes-Mittel
- Anwendung bei Begleiterkrankungen wie Herzschwäche und eingeschränkter Nierenfunktion, Insuline und
- Kombinationsmöglichkeiten von verschiedenen Antidiabetika

⁶ Tabelle nach DEGAM-Anwenderversion NVL 2013
⁷ http://www.arznei-telegramm.de/html/2013_04/1304040_01.html
⁸ DEGAM-Anwenderversion NVL 2013, S. 4

Anhang

Orale Antidiabetika

Metformin

Präparate: Glucophage®, Diabetex®, div. Generika

Metformin ist die Substanz mit den besten Daten für die Verhinderung von Folgekrankheiten des Diabetes. Es führt im Gegensatz zu vielen anderen Substanzen nicht zur Gewichtszunahme, und nur für diese Substanz sind die Verhütung von Herzinfarkten, Schlaganfällen und eine Senkung der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen.

Metformin bei Nierenerkrankung

Bei Nierenerkrankungen steigt unter Metformin das Risiko für lebensgefährliche Nebenwirkungen, konkret geht es um eine Übersäuerung des Blutes, die „Laktatazidose“. Seit langem herrscht große Verunsicherung, ab welcher Stufe der eingeschränkten Nierenfunktion Metformin wegen des Laktazidoserisikos nicht mehr angewendet werden darf. Die Nierenfunktion wird orientierend an Hand der Blutwertes Kreatinin gemessen. Die meisten Labore geben einen oberen Grenzwert von 1,25 mg% für Frauen und 1,40 mg% für Männer an. Die alleinige Kreatinin-Messung ist nicht genau genug, um die Nierenfunktion für diese Frage abschätzen zu können; mit zunehmendem Alter haben auch Patienten, deren Kreatininwert im Blut noch im oberen Normalbereich liegt, eine verminderte Nierenfunktion. Aus Alter, Geschlecht und Kreatininspiegel errechnet man die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die GFR gibt an, wie viel Blut die Nieren pro Minute filtrieren können.

Metformin für 50+ praktisch nicht zugelassen?

Bisher war Metformin laut Zulassung durch die Arzneimittelbehörden bei einer GFR von weniger als 60 ml/min nicht zugelassen. Bei einer Frau mit einem ganz normalen Kreatininspiegel von 1,00 mg% ist mit 46 Jahren die GFR bereits kleiner als 60 ml/min, dasselbe ist bei einem 46-jährigen Mann mit einem Kreatinin von 1,30 mg% der Fall. Somit könnte Metformin bei nahezu keinem älteren Diabetiker mehr eingesetzt werden, zur Erinnerung: Nur für diese Substanz sind die Verhütung von Herzinfarkten, Schlaganfällen und eine Senkung der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen! Aus diesem guten Grund wird Metformin seit vielen Jahren auch bei weniger als 60 ml/min GFR eingesetzt. Zuletzt hat die EMA die Anwendung bis zur GFR von 45ml/min für zugelassen erklärt. International finden sich auch Empfehlungen für die Anwendung bis zu einer GFR von 30 ml/min: American Diabetes Association, Australian Diabetes Association, American Society of Nephrology und National Kidney Foundation schlagen zwischen 45 und 30 ml GFR die halbe Metformin-Dosis unter regelmäßiger Kontrolle der Nierenfunktion vor, die Nationale Versorgungsleitlinie (BRD) verlangt zudem die Aufklärung des Patienten.⁹ Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion empfiehlt es sich, Metformin langsam aufzudosieren; 2–3 Einzeldosen pro Tag sind besser verträglich als eine Einmalgabe.

Metformin bei Herzschwäche (Herzinsuffizienz)

Bislang lehrte die Medizin allen Ärzten: „Kein Metformin bei herzinsuffizienten Diabetikern“. Seit 10 Jahren wissen wir: Bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz verbessert sich unter Metformin sogar die Prognose: Eine Studie aus Kanada¹⁰ zeigte, dass Metformin im Vergleich zu oralen Diabetesmitteln (Sulfonylharnstoff) nicht nur kein höheres Krankheits- und Sterberisiko aufwies – im Gegenteil: Das Risiko war deutlich geringer.

Metformin muss abgesetzt werden:

- Bei Auftreten einer fortgeschrittenen Herzschwäche, in diesem Fall sind alle Blutzuckertabletten kontraindiziert (verboten); einzige Alternative: Insulin
- Abfall der Nierenfunktion unter 30 ml/min
- In Situationen, bei denen gehäuft Azidosen (Absinken des pH-Werts im Blut) auftreten, z. B. bei schweren Infekten, vor Operationen, vor Gabe von Kontrastmitteln für Computertomographien

Sulfonylharnstoffe

Empfohlene Substanzen: Glibenclamid (Euglucon®, Glucobene®, div. Generika), Gliclazid (Diamicrom®, div. Generika)

Keine ausreichenden Daten: Glimpirid (Amaryl®, div. Generika)

⁹ http://www.arznei-telegramm.de/html/2015_05/1505042_01.html

¹⁰ Eurich et al. Metformin CHF patients improved outcome. DiabCare2005

SH bergen Risiken: Sie verursachen Unterzucker, steigern den Appetit und führen zur Gewichtszunahme (mit negativen Auswirkungen auf den Blutdruck). Als alleinige Behandlung Übergewichtiger sind sie daher Metformin unterlegen, in Kombination mit Metformin gibt es Hinweise auf gesteigerte Sterblichkeit. Sulfonylharnstoffe wirken Labor-Experimenten nach nicht nur an den Zellen der Bauchspeicheldrüse, dort regen sie die Insulinausschüttung an und senken so den Blutzucker. Offenbar koppeln sie auch an Gefäßrezeptoren sowie an Zellen des Herzmuskels an und könnten dadurch Herzinfarkte begünstigen. Es wird vermutet, dass die einzelnen Sulfonylharnstoffe diese Schädigung in unterschiedlichem Ausmaß verursachen, dies ist aber noch unzureichend geklärt¹¹.

Die DEGAM-Leitlinie spricht sich für Glibenclamid oder Gliclazid aus: „In der UKPDS (Anmerkung: eine der wichtigsten Studien zu Diabetestherapie) konnte kein Nutzen einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH) mit Glibenclamid hinsichtlich Herzinfarkt, Schlaganfall sowie vorzeitigem Tod nachgewiesen werden. Nur diabetische Augenerkrankungen, die Laser-Behandlungen der Netzhaut erforderten, wurden verringert ... Für Gliclazide zeigte sich eine verminderte Häufigkeit von Nierenversagen in der ADVANCE-Studie. Für alle anderen SH liegen keine Wirksamkeitsbelege zur Reduktion von Erkrankungen vor. Lang wirkende Präparate wie das Glimperid könnten für die Therapie-Treue vorteilhaft sein, allerdings liegt für sie kein Beweis für Krankheitsverhütung vor, so dass ihr Einsatz nicht empfohlen werden kann.“

Alpha-Glukosidasehemmer

Substanz: Acarbose (Glucobay®)

Die Wirksamkeit bezüglich Senkung von Blutzucker und HbA1c ist geringer als bei anderen oralen Antidiabetika; die Präparate verzögern die Aufspaltung von Stärke. Es besteht kein Risiko für Unterzucker oder Gewichtszunahme; Kombination mit Metformin, SH, anderen oralen Antidiabetika und Insulin ist möglich. Ein Nutzen hinsichtlich der Reduktion patientenrelevanter Endpunkte ist nicht belegt; erst 2018 soll dies mit den Ergebnissen der „Acarbose Cardiovascular Evaluation“-Studie für Patienten mit gestörter Glukosetoleranz nachgeholt werden.

Nachteil: Sehr häufig Blähungen, häufig Durchfall, Bauchschmerzen

Glinide¹²

Substanzen: Repaglinid (Novonorm®), Nateglinid

Glinide bieten keine Vorteile gegenüber Sulfonylharnstoffen (SH); Wirkung und Nebenwirkung sind den SH ähnlich, wie bei SH ist von einem herzscheidigendem Potential auszugehen – bei gleichzeitiger Verteuerung der Behandlung. Zwar ist die Senkung des Langzeitzuckers HbA1c belegt, jedoch nicht die Risikoreduktion von Folgeerkrankungen und Sterblichkeit. Ein klinischer Nutzen bei Typ-2-Diabetes ist somit nicht belegt. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine systematische Übersicht des IQWiG nach Auswertung von zehn Studien.

2014 forderte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Anbieter von Nateglinid und Repaglinid auf, ergänzende Studien zum Einfluss der Mittel auf das kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetes durchzuführen. Da nach Ablauf der Frist von einem Jahr kein Anbieter dem G-BA gegenüber den Beginn einer solchen Studie nachgewiesen hat, ist jetzt vorgesehen, die Glinide von der Verordnung der GKV auszuschließen. Ausgenommen davon ist nur Repaglinid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance von unter 25 ml/min), soweit keine anderen oralen Antidiabetika infrage kommen und Insulin angezeigt ist

Gliptine

Substanzen: Saxagliptin, Sitagliptin (Januvia®, Janumet®, Xelevia®, Velmetia®), Vildagliptin (Galvus®)

Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion von Krankheit und Sterblichkeit und zur langfristigen Nutzen/Risiko-Bilanz liegen nicht vor. Die HbA1c-Senkung ist gering und geht bei längerer Diabetes-Dauer verloren. Infektionen und Magen-Darmbeschwerden sind häufig. So steigt unter Sitagliptin die Gesamtrate infektiöser Erkrankungen (Atemwegsinfekte, Sinusitis, Harnwegsinfekte u.a.) um ein Drittel.¹³ Saxagliptin steigert möglicherweise das Knochenbruchrisiko¹⁴. Der europäischen Arzneimittelbehörde EMA liegen 131 Verdachtsberichte über schwerwiegende Arthralgie in Verbindung mit Sitagliptin vor sowie 12 zu Saxagliptin¹⁵. Unter Vildagliptin werden Leberschäden berichtet.¹⁶ Gliptin-Behandlung führt zu einer Häufung von Bauchspeicheldrüsenentzündungen, inzwischen besteht überdies der Verdacht auf Auslösung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Besorgniserregende Befunde publizieren 2013 die Autoren einer Autopsiestudie¹⁷: Die Bauchspeicheldrüsen von Organspendern mit Typ-2-Diabetes,

11 http://www.arznei-telegramm.de/html/2012_02/1202021_01.html

12 Bewertung: Glinidantidiabetika, letzte Änderung: 21. 06. 2015 @ atd

13 Bewertung: DPP-4-Hemmer, letzte Änderung: 20. 07. 2015 © atd

14 a-t 2009; 40: 105-6

15 blitz-a-t 31. August 2015

16 a-t 2008; 39: 66-7

17 Butler AE et al. Diabetes, online publ. am 22. März 2013, doi: 10.2337/db12-1686

die vor ihrem Tod mindestens ein Jahr lang mit Sitagliptin (n = 7) oder behandelt wurden, zeigen ein auffälliges Wachstum und eine Zunahme intraepithelialer Neoplasien, das sind Zellveränderungen die als Krebsvorstufen gelten. Die Masse der – wahrscheinlich nicht funktionstüchtigen – Betazellen in der Bauchspeicheldrüse ist gegenüber den Kontrollen versechsfacht¹⁸.

Gliflozine (SGLT-2-Hemmer)

Substanzen: Dapagliflozin (Forxiga®), Empagliflozin (Jardiance®)

Das Mittel bewirkt eine leichte Zuckerausscheidung im Harn. Der Blutzucker wird dadurch gesenkt und eine Gewichtsabnahme erleichtert. Das Nebenwirkungsspektrum ist bis auf beobachtete Harnwegsinfekte in den Zulassungsstudien noch nicht absehbar. Durch den Wirkmechanismus der Zuckerausscheidung kommt es auch zu vermehrter Harnausscheidung, insbesondere bei älteren Menschen führt das gehäuft zu Flüssigkeitsmangel (Exsikkose).

Dapagliflozin wurde im Sommer 2012 von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen. Zuvor hatte 2011 die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) die Zulassung wegen Hinweisen auf vermehrtes Auftreten von Brust- und Blasenkarzinomen verweigert und diese Einschätzung 2012 bestätigt. Außerdem meldet die FDA mehrere Verdachtsberichte über Krankenhausaufnahmen wegen diabetischer Ketoazidose (Blutübersäuerung), die EMA überblickt insgesamt 123 Verdachtsberichte. In den Berichten über diabetische Ketoazidose sind die Blutzuckerspiegel – anders als üblich – nur leicht erhöht, teilweise unter 200 mg/dl. Sonst tritt diese Störung meist bei Typ-1-Diabetes auf mit Blutzuckerspiegeln, die üblicherweise über 250 mg/dl liegen. Angesichts fehlender Nutzenbelege im Hinblick auf Folgeerkrankungen des Diabetes sieht das arznei-telegramm derzeit keine Indikation für Gliflozine.¹⁹

Die pharmafinanzierte EMPA-REG OUTCOME-Studie fand für Empagliflozin zwar eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität – die FDA warnt parallel aber vor einem erhöhten Risiko für Frakturen/Abnahme der Knochendichte und Ketoazidosen²⁰.

Insulintherapie²¹

Obwohl beim Typ 2-Diabetes mellitus („Alterszucker“) in aller Regel eine Insulinresistenz (Zellen der Patienten reagieren auf das Hormon Insulin weniger als die Gesunder, die Wirkung von körpereigenen/von außen zugeführtem Insulin ist reduziert) mit Überproduktion von körpereigenem Insulin vorliegt, ist eine Insulintherapie bei ausreichender Dosierung wirksam, da durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut die Resistenz überwunden werden kann.

Mit einer Insulintherapie kann eine dosisabhängige Senkung des HbA1c-Wertes erreicht werden. Eine Reduktion von Herzinfarkten und Schlaganfällen durch Insulin konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Mehrere, auch höherwertige Studien zeigen aber, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko von Erblindung und Nierenversagen und diabetischer Neuropathie (Kribbeln und Gefühllosigkeit der Beine) vermindert werden kann.

Die benötigte Menge hängt entscheidend von der Insulinresistenz ab, ein Wirkungsverlust im Therapieverlauf tritt nicht ein.

Es gibt verschiedener Arten von Insulin, aber kaum aussagekräftige Untersuchungen, die den Effekt der unterschiedlichen Therapieformen untereinander vergleichen.

„Basal“-Insulin

Substanzen: Insuman®

Bei Einsatz schnellwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten tritt häufiger Unterzucker auf. Auch mit Hinblick auf Fehler bei der Anwendung ist der Einsatz des lang wirksamen Basal-Insulins als erstes Insulinpräparat die sicherere Alternative. Die Wirkung setzt nach etwa einer Stunde ein und hält bei individuell großen Unterschieden im Mittel 12 Stunden an. Die Dosis ist individuell zu wählen.

Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes wird bei Menschen mit Typ 2-Diabetes morgens meist kein Basal-Insulin benötigt. Daher reicht in der Kombinationstherapie mit Metformin die einmalige Gabe von 8–16 Basal-Insulin-Einheiten vor dem Schlafen meist aus, um eine ausreichende Blutzuckersenkung zu erreichen. Wenn durch die Insulintherapie ein lange bestehender hoher Blutzuckerspiegel beseitigt wird, kann es auch zu einer Abnahme des Insulinbedarfs kommen. Die DEGAM rät, die Metformin-Therapie – insbesondere bei adipösen Patienten – nicht zu beenden und bevorzugt Humaninsuline einzusetzen.

18 http://www.arznei-telegramm.de/html/2013_04/1304040_01.html

19 a-t 2015; 46: 60

20 FDA Safety Announcement SGLT2 inhibitors, 05/2015 | FDA Safety Allert Canagliflozin 09/2015

21 DEGAM-Anwenderversion NVL 2013, S. 17 ff.

Andere Möglichkeiten der Insulingabe

Intensivierte Insulintherapie (ICT)

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

Erforderlich sind mindestens drei Injektionen, die dem aktuellen Bedarf angepasst werden: Die geplante Nahrungszufuhr/Körperarbeit wird geschätzt; in Kombination mit dem aktuell gemessenen Blutzucker wird der jeweilige Insulinbedarf zugeführt. Dieses Therapieregime ist nur mit möglichst intensiv geschulten Patienten, die motiviert (und fähig) sind, ein Höchstmaß von Eigenverantwortung in ihrer Behandlung zu tragen, effektiv umsetzbar. Die intensivierte Insulintherapie geht mit dem höchsten Unterzucker-Risiko einher. Meistens hat sie keine Vorteile im Vergleich zur Kombination von Metformin mit nächtlichem Basal-Insulin²².

Konventionelle Insulintherapie

Bei einer konventionellen Therapie werden meist zweimal täglich (morgens und abends) Mischinsuline gegeben. Sie bestehen aus kurz und lang wirksamem Insulin. Aus dem Präparat-Namen ist der prozentuelle Anteil von kurz wirksamen Insulin erkennbar: Mixtard 30 enthält z. B. 30 % kurz und 70 % lang wirksames Insulin. 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 intensivierte konventionelle Insulintherapie nicht durchführbar oder eine solche nicht gewünscht ist – und die einen sehr stabilen Lebensrhythmus haben, der zu der relativ unflexiblen Insulingabe passt.

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.

Die DEGAM empfiehlt Humaninsulin, welche Vorteil haben gentechnisch veränderte „Insulinanaloga“?

Kurz und langwirksame Insulinanaloga²³

Präparate: Insulin Lispro (Humalog®), Insulin Glargin (Lantus®)

Die bei Insulinanaloga durch die veränderte Kinetik erhofften Verbesserungen bzgl. Stoffwechseleinstellung, Therapiesicherheit und Lebensqualität werden nach Studienlage nicht erreicht; sie verteuern allerdings die Therapie und bergen diverse Risiken. Deshalb sollten bevorzugt Humaninsuline eingesetzt werden.

Insulinanaloga regen die Zellteilung (Mitose) an und haben möglicherweise auch krebserregendes Potenzial, das über das dem Humaninsulin innewohnenden hinausgeht. Die strukturelle Ähnlichkeit von Insulinanaloga mit dem Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), einem starken Mitogen und Kanzerogen, gilt als mögliche Ursache. IGF-1 fördert das Wachstum von Brust-, Prostata- und Dickdarmkrebs. Die Sicherheitsbedenken wurden bislang nicht durch aussagekräftige klinische Studien ausgeräumt. In experimentellen Studien und einem Teil der vorhandenen Beobachtungsstudien gibt es Hinweise auf gesteigertes Krebswachstum speziell unter Glargin – andere Arbeiten/systematische Auswertungen epidemiologischer Studien bzw. randomisierter Vergleiche ermitteln kein erhöhtes Risiko oder sogar eine Reduktion von Krebserkrankungen unter Glargin. Sämtliche Arbeiten sind allerdings mit massiven methodischen Problemen behaftet.

Gegenwärtig scheint die Gabe von Insulinanaloga lediglich bei anhaltenden Problemen in der Stoffwechselführung (etwa bei nächtlichen Hypoglykämien) unter Humaninsulin, die sich aufgrund der potenziell besseren Kinetik durch Umstellung auf ein Analogon lösen lassen, sinnvoll.

22 DEGAM-Anwender-LL 2013, S. 20

23 Vgl.: Bewertung: Insulinanaloga, letzte Änderung: 20. 11. 2015 © 2015 atd

Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika

Eine Überlegenheit einer alleinigen Insulintherapie im Hinblick auf Blutzuckersenkung, Krankheitsverlauf und Vermeidung von Sekundärkomplikationen ist nicht belegt. Jedoch können die Hauptrisiken einer Insulintherapie – Unterzucker und Gewichtszunahme – durch Kombination mit Metformin reduziert werden.

Sofern keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit besteht, ist eine Kombinationstherapie mit Metformin anzustreben. Auch das Gewichtsverhalten ist bei der Kombinationstherapie günstiger.

Eine Kombination von Insulin mit Sulfonylharnstoffen oder den anderen oralen Antidiabetika ist nicht sinnvoll.

Hinweise zur Kombination von Wirkstoffen

- Prinzipiell kann Metformin mit allen anderen Antidiabetika kombiniert werden.
- **Klinischer Nutzen ist nur belegt bei der Kombination von Metformin und Insulin.**
- **Für den Nutzen einer Kombination mehrerer oraler Antidiabetika gibt es keine Belege,**
- **In der Regel sollten zwei oder mehr orale Antidiabetika nicht kombiniert werden.**

© TGAM 2015



Der Newsletter wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung durch die *Hypo Tirol Bank - Private Banking und Freie Berufe*.

HYPO TIROL BANK
Unsere Landesbank.



>> Impressum

TGAM - Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin

Präsident: Dr. Herbert J. Bachler, Tel.: +43 512 575566

A-6020 Innsbruck, Innrain 71/2 • E-Mail: office@tgam.at • www.tgam.at • ZVR-Zahl: 498986374

Layout: www.pr-o.at