

Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn gleichermaßen wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde. Ob eine derartige Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff/Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar.

In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor. Die Kombination von drei verschiedenen Wirkstoffen in Form von Tabletten sollte nur in besonderen Situationen angewendet werden.

Falls nach drei bis sechs Monaten das HbA1c-Therapieziel von < 6,5% nicht erreicht wird, folgt die Intensivierung der Therapie mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und Tabletten (s. Abb. 1)

### Kombinationstherapie Tabletten (insbesondere Metformin) plus Insulin

In dieser Phase der Erkrankung ist der Stoffwechsel der Patienten zumeist durch Nüchtern-Blutzuckerwerte charakterisiert, die oberhalb des Zielwertes von 100 mg/dl liegen, da die körpereigene Glukoseproduktion (insbesondere in der Leber) nicht mehr ausreichend durch körpereigenes Insulin gehemmt ist. Ziel der Insulintherapie ist es, diesen Mangel auszugleichen. Dazu bieten sich Basalinsuline an, die von der Nacht injiziert werden und dadurch die körpereigene Glukoseproduktion hemmen. Die Dosis dieser Basalinsuline wird unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so eingestellt, dass ein Nüchtern-BZ von 100 mg/dl erreicht wird. Falls unter dieser Therapie die BZ-Werte auch tagsüber im Zielbereich liegen, ergibt sich aktuell kein Bedarf für eine Insulininjektion am Tage.

Für den (deutlich selteneren) Fall, dass der Nüchtern-BZ unter der bisherigen Therapie im Normbereich liegt, die BZ-Werte am Tage vor den Mahlzeiten jedoch nicht im Zielbereich liegen, sollte Bolusinsulin vor den Mahlzeiten eingesetzt werden (sogenannte prandiale Insulin-

therapie). Bei Fehlen von Kontraindikationen ist jeweils die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll. Falls nach drei bis sechs Monaten das HbA1c-Therapieziel von < 6,5% nicht erreicht wird, erfolgt die Intensivierung der Insulintherapie.

### Intensivierung der Insulintherapie (ICT, CT, CSII)

CT (conventionelle Insulintherapie, z. B. 2 x täglich Mischinsulin) und ICT (intensivierte conventionelle Insulintherapie, z. B. Basalinsulin zur Nacht und Bolusinsulin zu den Mahlzeiten) sind prinzipiell Verfahren der Insulintherapie, mit denen das individuelle Therapieziel erreicht werden kann. Vor einer Therapieentscheidung sollten Vor- und Nachteile dieser beiden Therapieformen mit dem Patienten besprochen werden.

### ICT (Intensivierte conventionelle Insulintherapie):

Neben der Basalinsulingabe zur Nacht injizieren sich die Patienten zu den Mahlzeiten Bolusinsulin. Ob darüber hinaus auch am Tage eine Basalinsulingabe notwendig ist, wird vom Ergebnis der Basalratentests abhängig gemacht. Das Insulin Glargin kann auch zu anderen Zeitpunkten als zur Nacht verabreicht werden, bei gleich guter Stoffwechselleistung. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll.

### CT (Conventionelle Insulintherapie):

Falls die ICT aus individuellen, sozialen oder organisatorischen Gründen nicht indiziert ist, wird eine konventionelle Insulintherapie, zumeist in Form einer zweimal täglichen Injektion eines Mischinsulins, angewendet. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll. Bei Fehlen von Kontraindikationen besteht eine weitere Option in der Kombinationstherapie Insulin mit Pioglitazon.

### CSII (Continuierliche subkutane Insulininfusion, Insulinpumpentherapie):

Falls das HbA1c-Therapieziel unter einer ICT trotz wiederholter strukturierter Schulung nicht erreicht wird, stellt die CSII eine Option dar. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll.

*Prof. Dr. med. Stephan Matthaei, Quakenbrück*

### Metformin-Therapie

Beginn mit 1 x 500 mg abends zum Essen (0-0-1). Bei Verträglichkeit Steigerung nach einer Woche auf 2 x 500 mg mit dem Frühstück und Abendessen (1-0-1). Bei Verträglichkeit Steigerung nach einer Woche auf 2 x 1g mit dem Frühstück und Abendessen (1-0-1). Bei Auftreten von Unverträglichkeit während der Dosissteigerung sollte die Dosis auf die tolerable Dosierung reduziert werden. Im weiteren Verlauf evtl. erneuter Versuch der Dosissteigerung.

### Abkürzungen:

HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin  
OAD: orale Antidiabetika  
Sh: Sulfonylharnstoffe  
SHA: Sulfonylharnstoff-Analoga (Repaglinid, Nateglinid)  
GH: Glukosidase-Hemmer  
Glitazon: PPAR-Ligand (Rosiglitazon, Pioglitazon)  
ICT: Intensivierte conventionelle Insulintherapie  
CSII: Continuierliche subkutane Insulininfusion (Insulinpumpentherapie)  
CT: Conventionele Insulintherapie  
KI: Kontraindikation  
UV: Unverträglichkeit  
N: nach



© Copyright Oktober 2011  
Deutscher Diabetiker Bund  
Landesverband Niedersachsen e.V.  
Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Herausgebers.  
[www.ddb-niedersachsen.de](http://www.ddb-niedersachsen.de)



Landesverband Niedersachsen e.V.

## Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

nach der neuen Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)



# Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

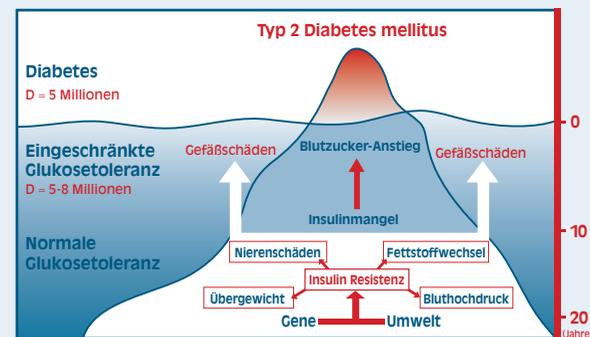
Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, von der in Deutschland zzt. etwa 8 Millionen, weltweit über 240 Millionen Menschen betroffen sind. Nach Schätzungen der WHO ist bis zum Jahr 2025 mit einer Zunahme der Typ 2-Diabetiker auf über 380 Millionen zu rechnen.

Die individuellen und volkswirtschaftlichen Folgen sind dabei beträchtlich, die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten des Typ 2-Diabetes betragen in Deutschland zzt. etwa 30 Mrd. Euro pro Jahr, was etwa 10% des gesamten Gesundheitsbudgets entspricht. Durch eine zielwertorientierte, multifaktorielle Therapie des Typ 2-Diabetes, die u.a. die Therapiezieleerreichung für den HbA1c, den Blutdruck und das LDL-Cholesterin anstrebt (s. Abb.1), könnten langfristig diabetische Folgeerkrankungen (wie z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Nieren- und Augenschäden) sowie die Sterblichkeit reduziert und dadurch sowohl individuelles Leid als auch Kosten vermindert werden.

Der Typ 2-Diabetes ist zum einen bedingt durch eine verminderte Insulinwirkung (Insulinresistenz) zum anderen durch eine reduzierte Insulinsekretion auf dem Boden genetischer und erworbener Ursachen. Die Tatsache, dass bei vielen Patienten mit neu-diagnostiziertem Typ 2-Diabetes bereits diabetische Folgeerkrankungen vorliegen, deutet darauf hin, dass sich der prädiabetische Zustand, der durch Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und häufig bereits eingeschränkte Glukosetoleranz gekennzeichnet ist, schädigend auf das Gefäßsystem sowie die Gewebe und Organe auswirkt.

## Entwicklung des Typ 2 Diabetes (Die Spitze des Eisbergs)

(Abb. 3)



Infolgedessen stellt der Typ 2-Diabetes nur die „Spitze des Eisbergs“ dar, die Spitze des Metabolischen Syndroms, an dem allein in Deutschland Millionen von Patienten (häufig unentdeckt) erkrankt sind (s. Abb. 2). Bei zunehmender Zahl von Patienten mit Metabolischem Syndrom, v.a. bedingt durch die Zunahme des Übergewichtes, und bei einer Konversionsrate vom prädiabetischen Stadium der eingeschränkten Glukosetoleranz zum Typ 2-Diabetes von etwa 6- 10% pro Jahr, ist mit einer deutlichen Zunahme der Patienten mit Typ 2-Diabetes in den nächsten Jahren zu rechnen. Im Folgenden wird auf die neue Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur Therapie des Typ 2-Diabetes näher eingegangen. Um das Ziel einer Senkung der im Vergleich zur nichtdiabetischen Bevölkerung etwa 3-fach erhöhten Sterblichkeit des Typ 2-Diabetikers zu erreichen, ist es jedoch unabdingbar, dass neben der optimalen Blutzucker-Einstellung auch eine optimale Einstellung des LDL-Cholesterins (< 100 mg/dl, bei bekannter KHK < 70 mg/dl) sowie des Blutdrucks (RR < 130/80 mmHg; bei verstärkter Eiweißausscheidung: < 120/75 mmHg) erreicht wird.

## HbA1c-Zielwert

Aufgrund der Ergebnisse aktueller Studien und im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Diabetes Federation sehen die Leitlinien einen HbA1c-Zielbereich von < 6,5% vor. Die Autoren der Leitlinie betonen, dass die Zielwerte das Ergebnis einer notwendigen Ermessensentscheidung sind, und dass im begründeten Einzelfall von ihnen abgewichen werden kann. Nach aktuellen Studienergebnissen ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass eine Absenkung des HbA1c auf 6,5% gegenüber einem Zielwert von 7,0% für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur dann angestrebt werden soll, wenn:

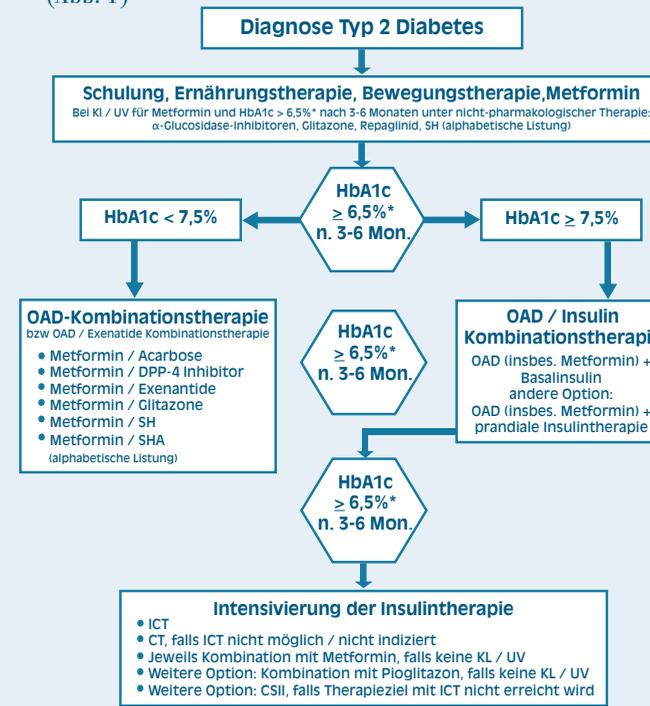
- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlich Gewichtszunahme einhergeht
- wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d. h. in der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin, vermieden werden.

Der HbA1c-Wert sollte alle drei Monate bestimmt werden. Bei Nichterreichen des HbA1c-Therapieziels wird die Therapie intensiviert. Bei stabilem HbA1c-Wert im Zielbereich besteht eine weitere Option in der Durch-

führung eines Auslassversuches (z. B. Insulin), sodass versuchsweise (und i. d. R. temporär) auf die vorherige Therapiestufe zurückgegangen werden kann.

## Flussdiagramm zur Therapie des Typ 2-Diabetes

(Abb. 1)



## Schulung, Ernährungs- und Bewegungstherapie, Metformin

Patienten mit neu diagnostiziertem Typ 2-Diabetes mellitus sollten an einer strukturierten Diabetes-Schulung teilnehmen. Im Rahmen dieser Schulung werden u. a. die Prinzipien der Ernährungs- und Bewegungstherapie vermittelt. Die Wirksamkeit der nichtmedikamentösen Therapie besteht in einer etwa 2%igen Senkung des HbA1c.

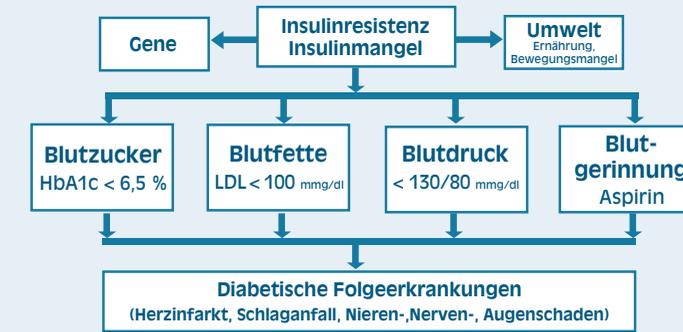
Gleichzeitig sollte mit einer Metformintherapie begonnen werden, falls keine Kontraindikationen vorliegen. Liegt eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit für Metformin vor, wird die Therapie Substanz empfohlen, die für die Monotherapie zugelassen ist (alphabetische Listung: Acarbose,

Glitazone, Repaglinid, Sulfonylharnstoff), falls der HbA1c nach 3-6 Monaten unter nichtmedikamentöser Therapie > 6,5% beträgt. In begründeten Fällen (z. B. ausgeprägte Stoffwechsellage) stellt die (in dieser Phase der Erkrankung häufig vorübergehende) Insulintherapie eine sinnvolle Therapieoption dar.

Falls nach drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert ≥ 7,5% beträgt, wird eine Insulin/Tablette (insbesondere Metformin)-Kombinationstherapie empfohlen (s. Abb. 1), da die durch eine Tabletten/Exenatide-Kombinationstherapie bzw. Tabletten/Exenatide-Kombinationstherapie zu erwartende HbA1c-Senkung bei Metformin- vorbehandelten Patienten (ca. 1%) die Erreichung des HbA1c-Zielwertes unwahrscheinlich macht.

## Multifaktorielle Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus

(Abb. 2)



## Tabletten-Kombinationstherapie, Tabletten/Exenatide-Kombinationstherapie

Auf dieser Therapiestufe können die in dem Fluss-Diagramm angegebenen Kombinationen eingesetzt werden. Die Reihung erfolgt alphabetisch, ihr liegt keine wissenschaftlich begründete Präferenz zugrunde. Die Auswahl der Kombinationspartner muss individuell entsprechend der aktuellen Stoffwechselsituation des Patienten unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile sowie der Nebenwirkung bzw. Kontraindikationen der Wirkstoffe getroffen werden. Die Kombinationstherapie von zwei Tablettenarten bzw. von Tabletten mit Exenatide ist nur sinnvoll, wenn das HbA1c-Ziel aufgrund der zu erwartenden HbA1c-Senkung durch die gewählten Substanzen erreichbar scheint.