

Therapie des Typ-2-Diabetes – eine Zeitenwende

Vom glukozentrischen Weltbild zur risikoadaptierten Diabetestherapie

VNR: 2760602019265190008

Dr. med. Christian Klepzig, Christian-Dominik Möller

Die medikamentöse Therapie des Diabetes Typ-2 wird in der (inzwischen abgelaufenen) Nationalen Versorgungsleitlinie in Deutschland im Schwerpunkt auf das Einhalten eines individuell festzulegenden HbA_{1c}-Korridors fixiert [1]. Dabei besteht aber bereits ab der Erweiterung einer medikamentösen Therapie nach Metformin Dissens zwischen der DEGAM*/AKdÄ* und der DDG*/DGIM*.

Bereits im Jahr 2009 hat Ralph de Fronzo in einer exzellenten Publikation exakt dargelegt, dass das Problem von Menschen mit Typ-2-Diabetes wesentlich umfassender und komplexer ist als nur eine Erhöhung des Blutzuckers [2].

Hinzugekommen ist in den vergangenen Jahren unsere zunehmende Erkenntnis über die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) als Motor für eine ganze Reihe von Erkrankungen, die eine steigende Tendenz aufweisen (Typ-2-Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronisches Nierenversagen) [3].

Diabetesmedikamente müssen seit einigen Jahren ihre kardiovaskuläre Sicherheit in entsprechenden Studien nachweisen. Aus diesen Studien generieren wir inzwischen Daten, die uns interessante Einblicke in die Effektivität von medikamentöser therapeutischen Interventionen bei Typ-2-Diabetes geben.

So muss zum Beispiel die Rolle des HbA_{1c}-Wertes als alleiniges Therapieziel hinterfragt werden.

War die reine HbA_{1c}-Absenkung um 1 %-Punkt in der ACCORD-Studie noch mit einer Übersterblichkeit vergesellschaftet, die zum Abbruch der Studie führte [4], so wurde die Sterblichkeit in der EMPAReg-Studie bei einer HbA_{1c}-Differenz < 0,5 %-Punkte um über 35 % gesenkt.

Wesentliche Mechanismen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme blieben trotzdem in Deutschland bisher nicht dezidiert als Handlungsanweisung in einer Leitlinie abgebildet.

EASD-ADA-Konsensus zur Therapie des Typ-2-Diabetes

In der Dezemberausgabe 2018 von DiabetesCare veröffentlichten die US-Amerikanische (ADA) und die Europäische Diabetesgesellschaft (EASD) ihr drittes Konsensuspapier zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Zur Erstellung der Stellungnahme war eine Gruppe namhafter Experten aus Europa und den USA berufen worden.

Bereits in den Jahren 2012 und 2015 waren solche Konsensusstellungen veröffentlicht worden.

Das erklärte Ziel der Autoren ist es, die bestverfügbare Evidence (nicht Evidenz!) für die Behandlungsmaßnahmen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zusammenzutragen.

Hier ist zu erklären, dass die deutsche Übersetzung des englischen Begriffes „Evidence based medicine“ (EBM) mit „Evidenzbasierter Medizin“ falsch ist. Während die „Evidence based medicine“ nach Sackett eine auf wissenschaftlichen Nachweisen beruhende Medizin ist [11], bedeutet eine „Evidenzbasierte Medizin“ eine Medizin, die auf „unumstößlichen Tatsachen/

faktischen Gegebenheiten“ basiert [12] – was in der Realität nur für einen Bruchteil der medizinischen Maßnahmen gelten dürfte.

Wesentliches Grundprinzip der im Konsensuspapier empfohlenen Therapieplanung ist außerdem, die mit den Patienten individuell vereinbarten Therapieziele regelmäßig zu kontrollieren und bei Nichterreichen rasch eine Therapieadjustierung vorzunehmen (= Vermeidung klinischer Trägheit).

Schulung

Die strukturierte Schulung sollte allen Patienten zeitnah bei Diagnose und im Verlauf der Erkrankung erneut angeboten werden, um das Selbstmanagement des Diabetes und die Adhärenz für Lebensstilveränderungen und Medikation zu stärken oder zu fördern.

Lebensstil

Beim Lebensstil wird neben dem (auch bisher schon empfohlenen) Ausdauertraining auch ausdrücklich noch das Wider-

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zum Artikel „Therapie des Typ-2-Diabetes – eine Zeitenwende / Vom glukozentrischen Weltbild zur risikoadaptierten Diabetestherapie“ von Dr. med. Christian Klepzig und Christian-Dominik Möller finden Sie im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich

online über das Mitglieder-Portal vom 25.08.2019 bis 24.08.2020 möglich. Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

Dieser Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Laut den Autoren sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte.

* Abkürzungen

DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

standstraining zur Kräftigung der Muskulatur empfohlen.

Gravierend different zu der in Deutschland noch immer großflächig empfohlenen kohlenhydratreichen und fettarmen Ernährung sind im Bereich der Ernährungsintervention die Empfehlungen, die

von vegetarischer Kost über die DASH-Ernährung (Diätetischer Ansatz zum Stopp von Hochdruck) bis hin zu kohlenhydratreduzierter mediterraner Kost und einer Low-Carb-Ernährung (= weniger als 26 % der Nahrungskalorien in Form von Kohlenhydraten) reichen.

Medikation

Die deutlichste Differenz ergibt sich aber zu den bisher in Deutschland relativ willkürlich (nach alphabetischer Reihung) empfohlenen Medikamentenkombinationen. Geradezu revolutionär erscheint im Gegensatz zu der jahrzehntelang „glukozentrischen“ und HbA_{1c}-fixierten Therapieplanung der Ansatz, grundsätzlich erst einmal eine Risikoklassifizierung der Patienten vorzunehmen.

Dies ist insbesondere von Bedeutung, da bei rund 50 % der an Diabetes erkrankten Menschen vom Vorliegen einer KHK ausgegangen werden kann [7, 8].

Ähnlich hoch wird mit 42 % die Zahl der Menschen geschätzt, die einen Typ-2-Diabetes mit Nierenschaden haben [7].

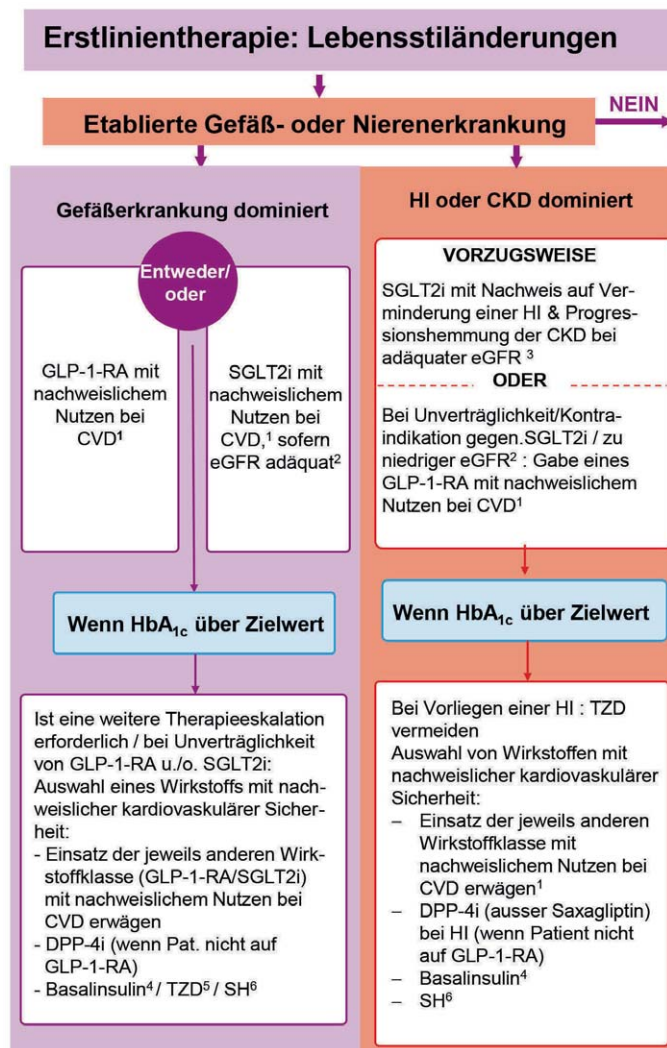
Abkürzungen:

- CVD = Kardiovaskuläre Erkrankung
- CKD = Chronische Niereninsuffizienz
- HI = Herzinsuffizienz
- DPP-4i = Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor (In D verfügbar: Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin)
- GLP-1-RA = Glucagon-Like-Peptide-1-Rezeptoragonist (In D verfügbar: Liraglutide, Dulaglutide und Exenatide)
- SGLT2i = SGLT2-Inhibitor (In D verfügbar: Dapagliflozin und Empagliflozin)
- SH = Sulfonylharnstoff (In D verfügbar: Glibenclamid und Glimperid)
- TZD = Thiazolidindione (In D verfügbar: Pioglitazon; CAVE: Gemäß Arzneimittelrichtlinie nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig)

- 1 Nachweislicher Nutzen bei CVD bedeutet, dass die Fachinformation einen Hinweis auf eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse enthält. Für GLP-1-RA liegen die stärksten Nachweise für Liraglutid > Semaglutid > Exenatid mit verzögerter Wirkstofffreisetzung vor. Für SGLT2i liegen mäßig stärkere Nachweise für Empagliflozin > Canagliflozin vor.
- 2 Die zur Verfügung stehenden SGLT2i sind von Region zu Region unterschiedlich und unterscheiden sich im Bezug auf die indizierte eGFR bei initialer und fortgesetzter Anwendung.
- 3 Sowohl für Empagliflozin als auch für Canagliflozin liegen Nachweise auf eine Verminderung einer HI und eine Reduzierung der CKD-Progressionswahrscheinlichkeit aus Studien mit kardiovaskulären Endpunkten vor.
- 4 Für Degludec und U100-Glargin wurde die kardiovaskuläre Sicherheit nachgewiesen.
- 5 Niedrigdosierte TZD könnten besser verträglich sein, sind aber weniger eingehend auf kardiovaskuläre Effekte hin untersucht worden.
- 6 Auswahl eines SH neuerer Generation mit vermindertem Hypoglykämierisiko.
- 7 Degludec / U300-Glargin < U100-Glargin / Detemir < NPH-Insulin.
- 8 Semaglutid > Liraglutid > Dulaglutid > Exenatid > Lixisenatid.
- 9 Wenn keine spezifischen Komorbiditäten vorliegen (d.h. keine etablierte CVD, niedrigeres Hypoglykämierisiko sowie niedrigere Priorität, eine Gewichtszunahme zu vermeiden bzw. keine gewichtsbedingten Komorbiditäten).
- 10 Beachtung nationaler bzw. regionaler Arzneimittelkosten. In einigen Ländern sind TZD relativ gesehen teurer und DPP-4i relativ gesehen günstiger.

Adaptiert nach: Davies MJ et al., Diabetologia (2018) 61: 2461. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. Abbildung 2

Blutzuckersenkende



Vor diesem Hintergrund und der seit der Veröffentlichung der EMPAREG-Daten [5] erstmals möglichen Prognoseverbesserung durch die antidiabetische Behandlung ist es nur folgerichtig, wenn in einem ersten Schritt die Aufteilung in Menschen mit etablierter Gefäß- oder Nierenerkrankung erfolgt.

Neu ist in diesem Kontext die Einbeziehung der Menschen mit Diabetes und Herzinsuffizienz, die eine besonders schlechte Prognose haben, aber von geänderten Therapieabläufen wohl besonders profitieren.

Nach dieser ersten Unterscheidung in Menschen mit und ohne Manifestation einer Gefäß-, Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz wird dann im Arm der nicht an diesen Folgeerkrankungen leidenden

Menschen eine interessante weitere Aufteilung nach unterschiedlichen Therapiezielen vorgenommen.

Die ökonomische Entscheidung

Unter dem Wirtschaftlichkeitsgebot des SGB V erscheint diese Variante in Deutschland vielleicht auf den ersten Blick attraktiv. Allerdings steht dem das Gesetzesgebot nach einer Therapie gemäß Stand der medizinischen Wissenschaft entgegen, das im § 2 (1) des SGB V niedergelegt ist. Für die in diesem Therapiearm empfohlenen Therapieoptionen existiert lediglich für zwei langwirksame Insulinanaloga (Insulin glargin und degludec) der Nachweis kardiovaskulärer Sicherheit.

Für Sulfonylharnstoffe fehlt dieser, mit Ausnahme für Glimpepid (CAROLINA-Studie; [13]).

Adipositas als Begleiterkrankung und zweiter Fokus der Therapie

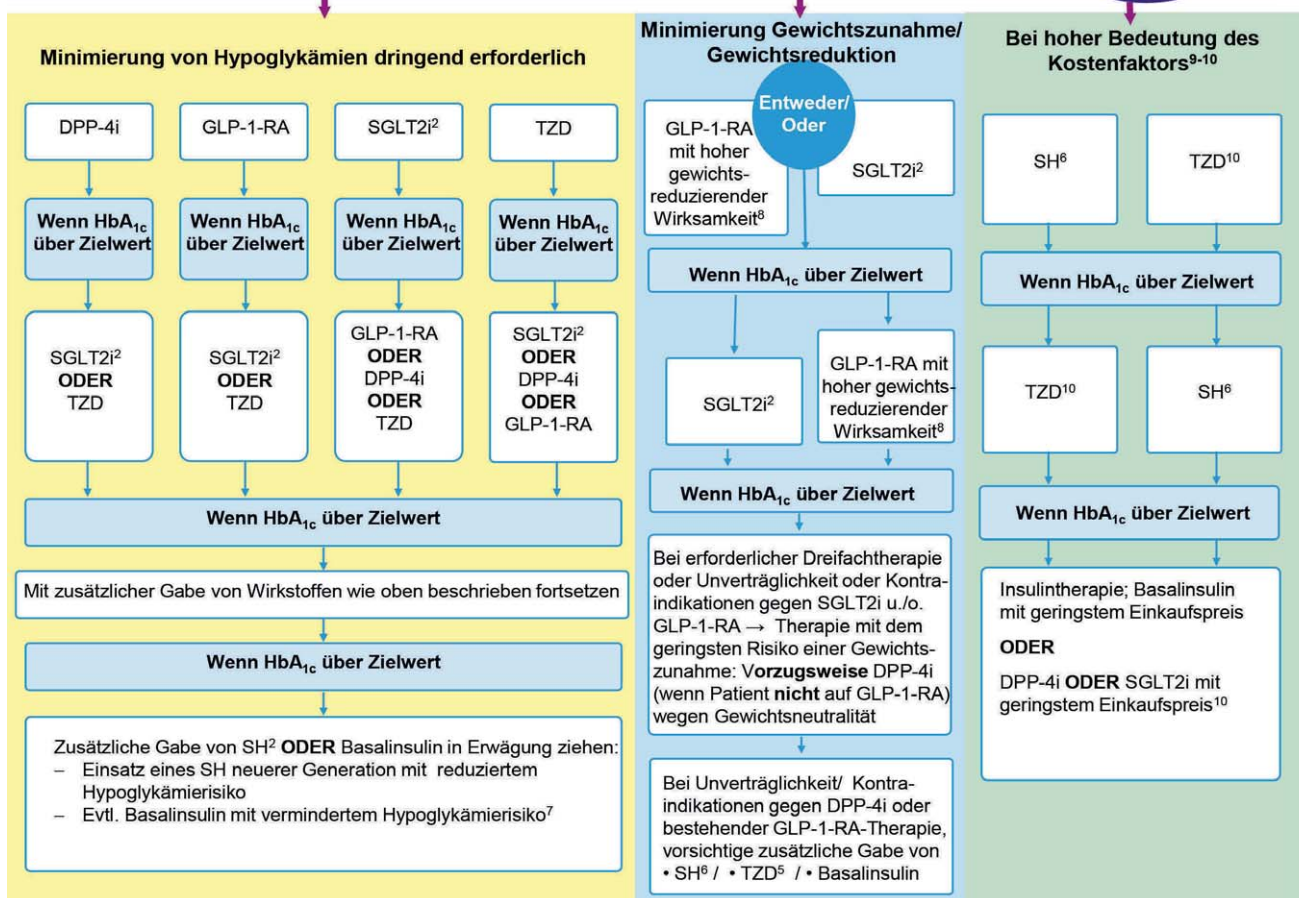
Die überwiegende Zahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes ist übergewichtig oder adipös. Die Zahl der Diabetestherapeutika, die neben kardiovaskulärer Sicherheit oder sogar Benefit auch relevant positiven Einfluss auf das Körpergewicht haben, ist in den vergangenen Jahren deutlich gewachsen. Stellen Gewichtsstabilisierung oder -reduktion ein wesentliches Mit-Therapieziel dar, sind diese Medikamente klar zu bevorzugen. Insbesondere für die Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren konnten

Arzneimittel im Überblick: Der Ansatz

plus Metformin → Bei HbA_{1c}-Werten über dem Zielwert



Keine etablierte Gefäß- oder Nierenerkrankung



inzwischen Studien auch einen deutlichen Effekt auf die Reduktion von Leberfett gezeigt werden [9, 10].

Wenn eine Gewichtszunahme vermieden werden soll und Patienten zum Beispiel eine injizierbare Therapie ablehnen, haben auch DPP-IV-Inhibitoren weiterhin einen festen Platz in der Therapie.

Wesentlicher Fokus der Therapie: Hypoglykämievermeidung

Erfreulicherweise stehen uns inzwischen eine ganze Reihe von therapeutischen Substanzen zur Verfügung, die als Nebenwirkung nicht zu Hypoglykämien führen.

Darüber hinaus haben diese Substanzen in der Regel auch keine gewichtsstärkende, sondern eine zumindest gewichtsneutrale bis zum Teil sogar -senkende Wirkung.

Interessant ist, dass entgegen der deutschen Gewohnheiten der Einsatz von Insulin erst sehr spät in der Therapieeskala­tion angesiedelt ist.

Dies resultiert nicht zuletzt aus der Tatsache, dass es lediglich für zwei langwirkende Insulinanaloga den Nachweis der

kardiovaskulären Unbedenklichkeit gibt. Alle anderen Insuline und Insulinanaloga haben bisher diesen Nachweis nicht geführt.

Ein Flussschema, wie eine wissenschaftlich begründete Therapie des Typ-2-Diabetes aussehen kann, ist auf den vorherigen Seiten 520/521 abgebildet.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung des Typ-2-Diabetes wird sich zukünftig wesentlich auf die Begleit- und Folgeerkrankungen fokussieren und dabei Medikamente nutzen, deren positiver Effekt in Studien bewiesen ist.

Die reine Blutzuckersenkung als Therapieziel wird zukünftig allenfalls in der zweiten Reihe zu finden sein.

Die Literaturhinweise finden Sie auf unserer Website www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

**Dr. med.
Christian Klepzig**
Diabetes-
Schwerpunktpraxis
Kleiner Biergrund 31
63065 Offenbach



Foto: privat

**Christian-Dominik
Möller**
Chefarzt der Klinik für
Diabetologie
und Ernährungsmedizin
Bürgerhospital Frankfurt
Nibelungenallee 37–41
60318 Frankfurt/Main



Foto: privat

Kontakt zu den Autoren per E-Mail:
klepzig@diabetologie-offenbach.de

Richtigstellung: Redebeitrag auf dem Deutschen Ärztetag

Liebe Kolleginnen und Kollegen, nach Zitat meines Redebeitrags auf dem Deutschen Ärztetag in Münster habe ich darum gebeten, die veröffentlichte Form richtigstellen zu dürfen: Es ist leider zutreffend, dass seit Mai 2019 überdurchschnittlich viele Arztkolleginnen und -kollegen mit Depression und Überlastungszeichen aufgrund des völlig unsinnigen zusätzlichen Aufwandes von 5 Wochenstunden freier Sprechstunde in meine Praxis für Neurologie und Psychiatrie im Frankfurter Nordend kommen. Sie leiden unter anderem auch daran, dass sie 5 Stunden pro Woche mit gut eingespielten Teams wartend auf den nicht erscheinenden Notfallpatienten in einer leeren Praxis verbringen, um dann, wie übrigens ich selbst auch, abends oder zu ungünstigerer Stunde die Zeit für die ei-

genen Patienten zusätzlich aufbringen zu sollen. Dies mit einer 100%-Regelung für die vereinzelt doch erscheinenden Patienten kompensieren zu wollen – so wurde ich zitiert – wäre nicht nur wirtschaftlich gesehen, blanker Unsinn. Vielmehr wollen wir uns niedergelassene Kolleginnen und Kollegen auch in Zukunft vor derartigen Eingriffen in unser System bewahren, die alle krank machen, Ärzte wie Patientenschaft. Deswegen hatte ich angeregt, als Forschungsauftrag der Bundesärztekammer zu überprüfen, wie viele Praxen ab jetzt für die nächsten drei Jahre verkauft oder geschlossen werden wegen Krankheit des Inhabers und wie viele zusätzliche Behandlungsstunden – positiv oder negativ – dadurch der Patientenschaft zur Verfügung stehen. Dass dieser Aspekt der Rede von Minister

Spahn genauso fehlte wie eine Stellungnahme zu den mangelnden Auszubildendenverhältnissen für unsere künftigen Kolleginnen und Kollegen, dass diese Aspekte vom scheidenden LÄK-Präsidenten Westfalen-Lippe Windhorst, nicht aber vom scheidenden BÄK-Präsidenten Montgomery angesprochen wurden und mein Glückwunsch an Frau Kollegin Johanna zur Wiederwahl waren die wichtigsten Beiträge, die ich zur Befragung als Ihre Delegierte auf den Deutschen Ärztetag geäußert hatte. Danke dem HÄBL für die Möglichkeit der Korrektur.

**Prof. Dr. med.
Alexandra
Henneberg**



© Foto Hermann, Bad Nauheim

Multiple Choice-Fragen:

Therapie des Typ-2-Diabetes – eine Zeitenwende/Vom glukozentrischen Weltbild zur risikoadaptierten Diabetestherapie

VNR: 2760602019265190008

(nur eine Antwort ist richtig)

1. Menschen mit Typ-2-Diabetes...

- 1) ...haben eine reine Zuckerkrankheit.
- 2) ...sind an einer komplexen Stoffwechselförderung erkrankt.
- 3) ...entwickeln immer einen Insulinmangel.
- 4) ...müssen nur einen guten HbA1c-Wert haben, um ihr Risiko zu reduzieren.
- 5) ...können durch die Therapie ruhig zunehmen. Wichtig ist nur ein guter HbA1c-Wert.

2. Grundpfeiler der Diabetestherapie sind:

- 1) Ernährungstherapie.
- 2) Ausdauer- und Widerstandstraining.
- 3) Schulung.
- 4) Alle Maßnahmen von 1. bis 3.

3. Die medikamentöse Therapieplanung sollte sich an folgenden Parametern/Kriterien orientieren:

- 1) dem HbA1c.
- 2) dem Nüchtern-Blutzucker.
- 3) dem HbA1c und dem Nüchtern-Blutzucker.
- 4) den individuell vorliegenden kardiovaskulären/renalen Folge- und Begleiterkrankungen.
- 5) keinem der oben genannten Punkte.

4. Wenn keine kardiovaskulären/renalen Folgeerkrankungen vorliegen kann sich die medikamentöse Therapieplanung an folgenden Parametern orientieren:

- 1) Adipositas als Begleiterkrankung
- 2) Höhe des Medikationspreises
- 3) Hypoglykämievermeidung als wichtigem Therapieziel
- 4) Eine Kombination aus den Punkten 1 bis 3.
- 5) Alle Antworten sind richtig

5. Wenn ein Therapieziel nicht innerhalb von drei Monaten erreicht wird, sollte...

- 1) ...das Therapieziel gelockert werden.
- 2) ...erst einmal noch mindestens 3–6 Monate abgewartet werden.
- 3) ...nach Ursachensuche für die Nichterreichung sofort eine Therapieadjustierung angeboten werden.
- 4) ...der Patient sofort nur auf Insulin umgestellt werden.
- 5) ...die Diät aggressiver durchgeführt werden.

6. Menschen mit Typ-2-Diabetes haben eine besonders schlechte Prognose beim Vorliegen einer...

- 1) peripher-sensiblen Neuropathie.
- 2) einer KHK.
- 3) einer Herzinsuffizienz.
- 4) einer Retinopathie.
- 5) einer Nephropathie.

7. Eine kardiovaskuläre Prognoseverbesserung (3-Punkt-MACE) ist in randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen für

- a. Liraglutide
- b. Empagliflozin
- c. Dulaglutide
- d. Glibenclamid
- e. Metformin

Antworten:

- 1) Nur e ist richtig
- 2) Nur c ist richtig
- 3) a bis c ist richtig
- 4) d und e ist richtig
- 5) c bis e ist richtig

8. Insulin ist bei Typ-2-Diabetes...

- 1) ...Mittel der ersten Wahl.
- 2) ...bisher hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte lediglich als sicher einzustufen (gilt nur für zwei langwirksame Analoga).

- 3) ...muss immer als BOT gegeben werden.
- 4) ...darf nur als ICT eingesetzt werden.
- 5) ...ist als Mischinsulintherapie langjährig erprobt als die beste Therapie.

9. Adipositas und Fettleber...

- a. ...sind hinsichtlich einer Reduktion als Therapieziel bei Typ-2-Diabetes wichtig.
- b. ...sind lediglich „optische Schönheitsfehler“.
- c. ...sind durch Diabetesmedikamente inzwischen mit beeinflussbar.
- d. ...können durch konservative Therapiemaßnahmen (Neue Lifestyle-Empfehlungen und Diabetesmedikamente) inzwischen besser therapiert werden.
- e. ...werden in ihrer Bedeutung hoffnungslos überschätzt.

Antworten:

- 1) a., c. und e. sind richtig.
- 2) Keine Antwort ist richtig.
- 3) Alle Antworten sind richtig.
- 4) a., c. und d. sind richtig.
- 5) b. und d. sind richtig.

10. „Evidence based medicine“ nach Sacket ist...

- 1) ...wenn in die Therapieentscheidung neben der best verfügbaren Studienlage die Wünsche des/der Patienten oder Patientin und die individuelle ärztliche Expertise einfließen.
- 2) ...eine Therapieentscheidung, die ausschließlich auf dem Ergebnis randomisiert-kontrollierter Studien begründet ist.
- 3) ...gleichzusetzen mit dem Begriff „Evidenzbasierte Medizin“.
- 4) ...ist eine esoterische Medizinbewegung aus dem 19. Jahrhundert.
- 5) ...gilt nur für chirurgische Therapiemaßnahmen.

Literatur zum Artikel:

Therapie des Typ-2 Diabetes – eine Zeitenwende

Von der „Zuckerologie“ zur risikoadaptierten Diabetestherapie

von Dr. med. Christian Klepzig und Dominik Möller

- [1] <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>
- [2] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661582/pdf/zdb773.pdf>
- [3] <https://doi.org/10.5009/gnl19069>
- [4] N Engl J Med 2008; 358:2545–2559
- [5] N Engl J Med 2015; 373:2117–2128
- [6] <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- [7] https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf
- [8] <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-khk/5-auflage/kapitel-2>
- [9] Bolinder J, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:1020–31.
- [10] Kim G, et al. Diabetologia 2014; 57:1–564
- [11] BMJ. 1996 Jan 13; 312(7023): 71–72.
- [12] <https://www.duden.de/rechtschreibung/Evidenz>
- [13] <https://diabetes.medicinematters.com/linagliptin/glimepiride/carolina-neutral-cardiovascular-profile-for-modern-sulfonylurea/16790758>