

# Therapie des Typ-2-Diabetes: Leitlinienbasierte Individualisierung nach Risiko, Begleiterkrankungen und Nierenfunktion als Ergänzung zu Diät und Bewegung

## Therapie des Typ-2-Diabetes: Leitlinienbasierte Entscheidungswege

Die Behandlung von erwachsenen Personen mit einem Typ-2-Diabetes orientiert sich an der aktuellen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (1). Diese NVL ist auch Grundlage des Disease-Management-Programms (DMP) Typ-2-Diabetes, in das ein großer Teil der in der GKV versicherten Menschen mit Typ-2-Diabetes eingeschrieben ist.

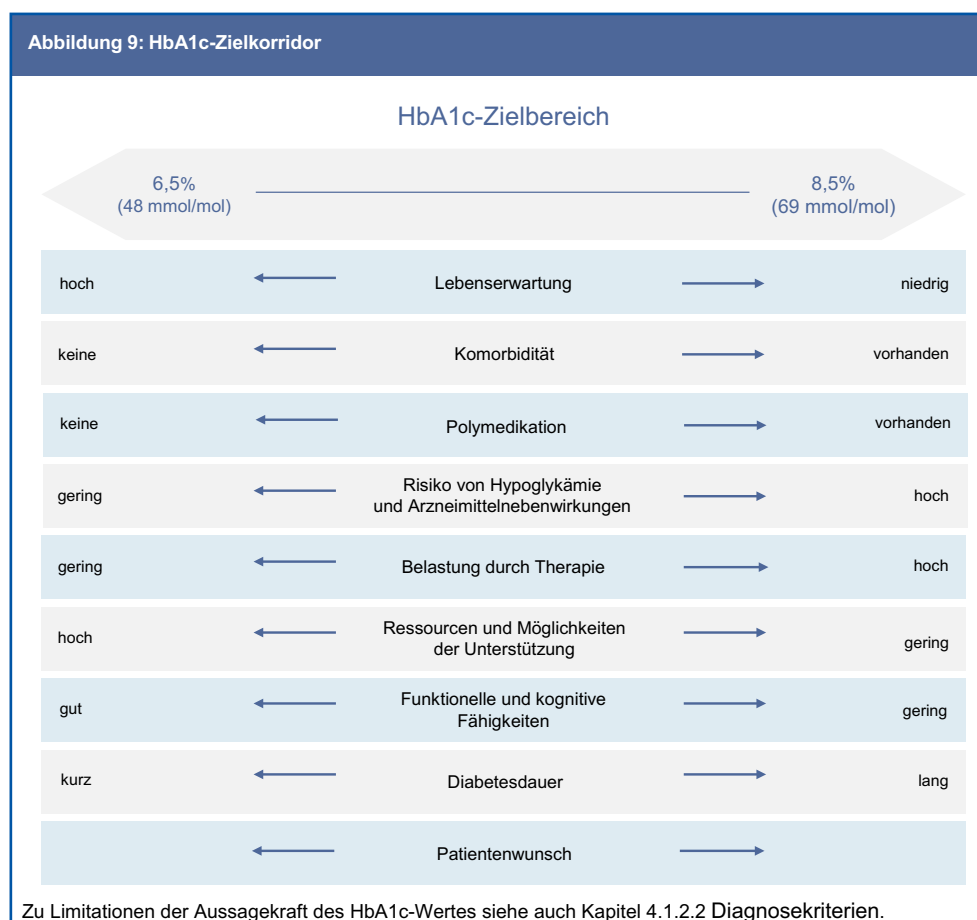
Vor Beginn der Behandlung wird zwischen Arzt und Patient im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung ein individuelles Therapieziel vereinbart und dokumentiert. Dies beinhaltet sowohl technische Therapieziele ( $\text{HbA}_{1c}$ , Blutdruck, Lipidwerte u. a.) als auch medizinische Therapieziele (Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, eine gute Lebensqualität) sowie der Freiheit von diabetesbezogenen Symptomen.

Die Qualität der Stoffwechsellaage wird durch die Messung des  $\text{HbA}_{1c}$ -Wertes beurteilt, der jeweils die mittlere Glykämie der letzten drei Monate repräsentiert. Es lässt sich kein universell gültiger Zielkorridor für den  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert festlegen. Vielmehr müssen patientenspezifische Kontextfaktoren berücksichtigt werden (siehe Abbildung 1).

Klinge, A.

## Literatur

1 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. AWMF-Register-Nr. nvl-001; Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001>.

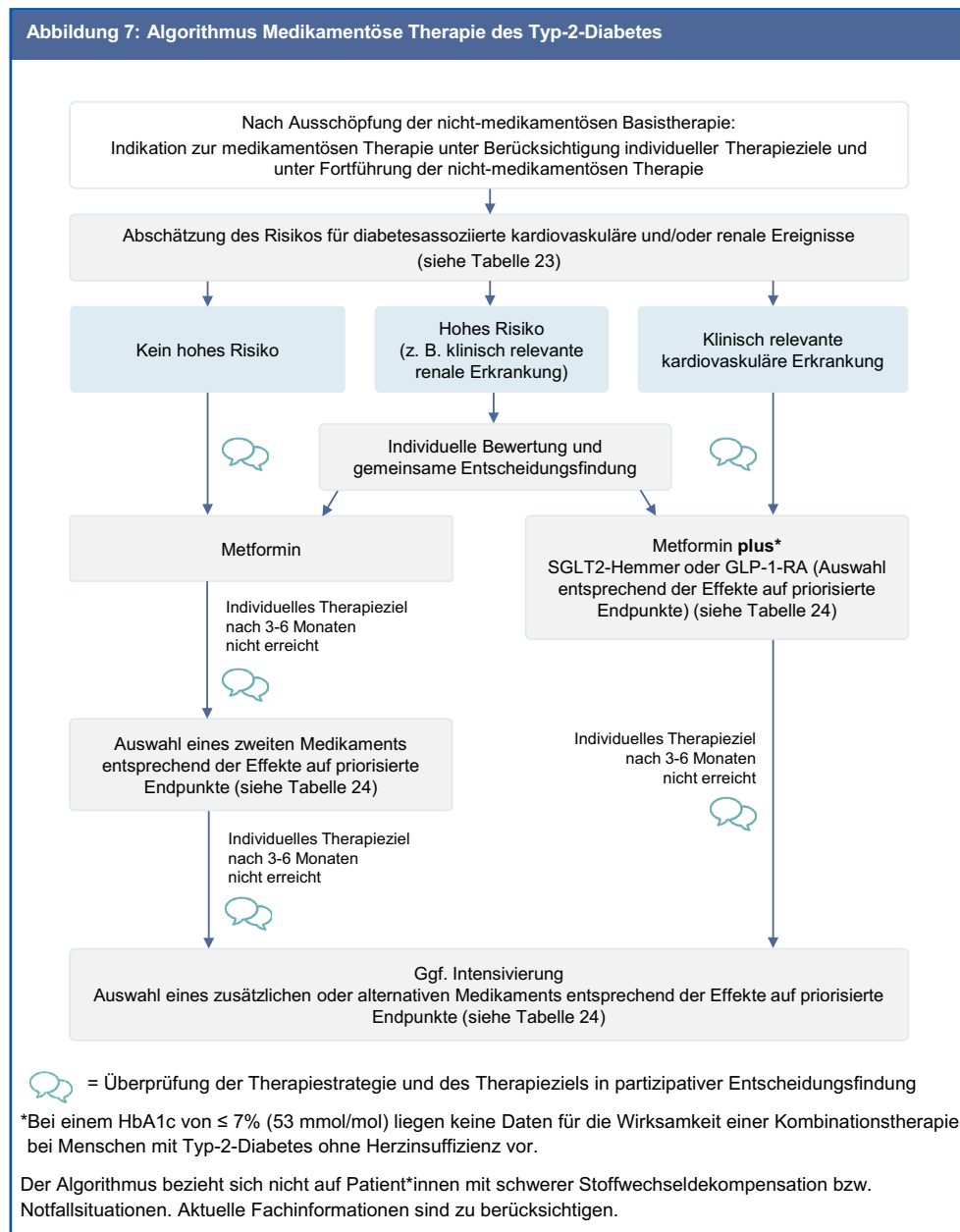


**Abbildung 1:  $\text{HbA}_{1c}$ -Zielkorridor – Abbildung 9 der NVL (1) gibt hierzu eine Hilfestellung.**

## Anmerkung

Abbildung 9 zum  $\text{HbA}_{1c}$ -Zielbereich bezieht sich nicht auf Patienten mit einer schweren Stoffwechseldekompensation.

Nach den nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Behandlung wird zusätzlich eine pharmakologische Therapie begonnen. Diese erfolgt als eine Stufentherapie. In der NVL (1) findet sich in Abbildung 7 der zentrale Therapiealgorithmus (siehe Abbildung 2):



**Abbildung 2: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes – Abbildung 7 der NVL (1).**

Seit einigen Jahren stehen Arzneimittel zur Verfügung, die in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bei bestimmten Patientengruppen – unabhängig von einer blutzuckersenkenden Wirkung – positive Wirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gezeigt haben. Daher liegt der Fokus des Therapiealgorithmus nicht mehr primär auf einer Senkung der erhöhten Blutzuckerwerte, sondern schätzt zunächst das Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse ab (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), zweiter Kasten von oben).

Für Patienten ohne hohes Risiko (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), linker Kasten in der dritten Zeile) wird der Beginn einer Therapie mit Metformin empfohlen. Diese

Patientengruppe ist weniger durch das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären oder renalen Ereignissen belastet, sondern vielmehr durch das Risiko für mikrovaskuläre Folgeschäden (Retinopathie, Nephropathie) und eine Polyneuropathie. Sollte mit Metformin allein der individuell vereinbarte HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich nicht oder im Verlauf nicht mehr erreicht werden, wird ein zweites Arzneimittel entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte (vgl. Tabelle 24, Seiten 82–84 der Langversion der NVL (1)) eingesetzt.

Bei Patienten mit einer bereits bestehenden, klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung (Z. n. Herzinfarkt, Z. n. Schlaganfall, pAVK) (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), rechter Kasten in der dritten Zeile von oben) empfiehlt die NVL den Beginn einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Agonisten. Diese Empfehlung basiert auf großen RCT für Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid, in denen Vorteile für Morbidität, die kardiovaskuläre Mortalität und teilweise auch für die Gesamtmortalität gezeigt werden konnten. In sämtlichen Studien erfolgte die Behandlung der Patienten mit einer Kombination aus Metformin und einer der genannten Substanzen. Die NVL hat dieses Vorgehen daher als Kombinationstherapie in den Therapiealgorithmus integriert. Da die Studien nur Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> von mindestens 7,0 % einschlossen, wurde dieser Wert ebenfalls als Grenzwert übernommen.

Im weiteren Verlauf der Therapie empfiehlt die NVL ebenfalls ein weiteres Arzneimittel entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte (vgl. Tabelle 24, Seiten 82–84 der Langversion der NVL (1)).

Schwieriger, weil kaum durch externe wissenschaftliche Evidenz gesichert, ist die Therapie der Gruppe von Patienten mit einem hohen Risiko, aber ohne ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), mittlerer Kasten in der dritten Zeile von oben). Hier empfiehlt die NVL eine individuelle Bewertung und eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Patient und Arzt.

Anders als in der vorherigen Version der NVL werden pharmakologische Dreifachtherapien (ohne den Einsatz von Insulin) im Verlauf ermöglicht. Die Insulintherapien wurden in der Stufentherapie zeitlich nach hinten verschoben.

Spätestens wenn die individuell vereinbarte Therapie mit drei anderen Substanzklassen nicht erreicht werden kann, wird (zusätzlich) mit einer Insulintherapie begonnen.

Die Art der Insulintherapie ist vielfältig und unterscheidet sich nach der Anzahl der Injektionen:

- eine Injektion: Basalinsulin, zusätzlich zu oralen Antidiabetika
- zwei Injektionen: konventionelle Insulintherapie (CT) mit einem Mischinsulin vor dem Frühstück und dem Abendessen
- drei Injektionen: kurzwirksames Insulin, jeweils zu den Hauptmahlzeiten (SIT)
- vier Injektionen: intensivierte Insulintherapie (ICT), kurzwirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten, Basalinsulin zur Nacht

Zu Beginn einer Insulintherapie wird die Therapie mit Metformin und SGLT-2-Inhibitoren fortgeführt. Sulfonylharnstoffe werden bei der Gabe von Insulin tagsüber (CT, ICT, SIT) abgesetzt.

## Therapie des Typ-2-Diabetes: Individualisierung nach Begleiterkrankungen und Risiko

Die Therapie des Typ-2-Diabetes ist derzeit sehr viel individueller als noch vor zehn Jahren. Das liegt daran, dass sich das Spektrum der verfügbaren pharmakologischen Therapie durch die Einführung neuer Substanzklassen (vor allem SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten) erweitert hat. Hierbei haben große RCT gezeigt, dass vor allem Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären oder renalen Erkrankung von den neuen Substanzklassen profitieren. Dies gilt speziell für die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin und in geringerem Umfang auch das GLP-1-Analogon Liraglutid. Der SGLT-2-Inhibitor Ertugliflozin konnte in einer großen RCT keinen Vorteil zeigen. Für die neueren GLP-1-Agonisten Semaglutid und Dulaglutid liegen bisher zu wenige RCT bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes vor, um einen Nutzen hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Folgeschäden zu beurteilen.

Den unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen liegen somit Kriterien zugrunde, die in den Begleiterkrankungen und der individuellen Risikoabschätzung jedes einzelnen Patienten zu suchen sind.

Insgesamt orientiert sich die Therapie an dem Algorithmus der NVL (1). Diese ist auch wissenschaftliche Grundlage des DMP Typ-2-Diabetes, das in Deutschland die Versorgung von Menschen mit einem Typ-2-Diabetes strukturiert.

## Antidiabetische Therapie bei Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (eGFR)

Bei der Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 und moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktionen müssen bei den unterschiedlichen Antidiabetika die Grenzen der Zulassung für unterschiedliche Stadien der Niereninsuffizienz (entsprechend der eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate der Nieren) berücksichtigt werden.

Die Tabelle 4.2 aus Essentials Diabetes (2) zeigt für die einzelnen Substanzen die Möglichkeiten und Einschränkungen bei einer Therapie von Erwachsenen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (siehe Tabelle 1). Der Inhalt der Tabelle ist den einzelnen Fachinformationen für die Indikation „Diabetes mellitus Typ 2“ entnommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ab einer eGFR von < 60 ml/min bei fast allen Arzneimitteln eine Dosisreduktion erfolgen muss. Bei einer eGFR zwischen 15 und 29 ml/min und noch stärker bei einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit einer eGFR von < 15 ml/min kommen nur noch wenige Wirkstoffe für die Behandlung erhöhter Blutzuckerwerte infrage.

2 Klinge A, Müller UA. Therapie mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Agonisten. In: Müller UA, Egidi G, Klinge A, Wolf G (Hrsg.). Elsevier Essentials: Diabetes. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen. München: Elsevier GmbH; 2021. S. 27-35.

**Tabelle 1: Antidiabetika bei Niereninsuffizienz, in Anlehnung an Tabelle 4.2 „Antidiabetika bei Niereninsuffizienz“ aus Klinge & Müller: Therapie mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Agonisten, Elsevier Essentials: Diabetes, 2021 (2)**

Wirkstoff	Standarddosierung	CKD 3 GFR: 60–30 ml/min	CKD 4 GFR: 29–15 ml/min	CKD 5 GFR: < 15 ml/min
Acarbose	3 × 50–200 mg	möglich	nicht empfohlen bei GFR < 25 ml/min	nicht empfohlen
Dapagliflozin	5–10 mg	vermeiden	vermeiden	vermeiden
Dulaglutid	0,75–1,5 mg/Woche	möglich	vermeiden	vermeiden
Empagliflozin	10–25 mg	möglich bis GFR < 45 ml/min	vermeiden	vermeiden
Exenatid	2 × 5–10 µg	reduzierte Dosis empfohlen	vermeiden	vermeiden
Glibenclamid	1,75–10 mg	Vorsicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Glimepirid	1–6 mg	Vorsicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Gliquidon	30–90 mg	Vorsicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Insulin	variabel	möglich	möglich	möglich
Liraglutid	0,6–1,8 mg	möglich	möglich	nicht empfohlen
Metformin	500–2000 mg	max. 2 × 500 mg	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Repaglinid	0,2–12 mg	möglich	möglich	möglich
Pioglitazon	15–45 mg	möglich	nicht empfohlen bei Dialyse	nicht empfohlen bei Dialyse
Saxagliptin	2,5–5 mg	Dosisanpassung bei GFR < 45 ml/min	2,5 mg empfohlen	nicht empfohlen
Sitagliptin	50–100 mg	50 mg bei GFR < 45 ml/min	25 mg empfohlen	25 mg empfohlen
Semaglutid	0,25–0,5 mg	möglich	möglich	nicht empfohlen
Vildagliptin	2 × 50 mg	1 × 50 mg bei GFR < 50 ml/min	1 × 50 mg empfohlen	1 × 50 mg empfohlen

## Fazit

Die Behandlung des Typ-2-Diabetes in Deutschland orientiert sich an der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und bildet zugleich die Grundlage des Disease-Management-Programms (DMP). Zentrale Elemente sind die partizipative Festlegung individueller Therapieziele sowie eine stufenweise medikamentöse Behandlung.

- Metformin bleibt die Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko.
- Kombinationstherapien mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Agonisten werden bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen, gestützt durch große RCT.
- HbA<sub>1c</sub>-Grenzwert: Ab einem Wert von  $\geq 7,0\%$  orientieren sich die Empfehlungen an den Studiendaten.
- Hohes Risiko ohne Ereignis: Hier ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.
- Insulintherapie wird erst eingesetzt, wenn mit oralen und nicht insulinbasierten Kombinationen keine ausreichende Kontrolle erreicht wird.

- Nierenfunktion (eGFR): Ab  $< 60$  ml/min sind bei fast allen Antidiabetika Dosisanpassungen nötig; bei  $< 30$  ml/min stehen nur noch wenige Wirkstoffe zur Verfügung.

Damit rückt die Therapie des Typ-2-Diabetes zunehmend von einer reinen Blutzuckersenkung ab und berücksichtigt stärker kardiovaskuläre und renale Risiken sowie patientenindividuelle Faktoren.

#### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge