

Diabetes mellitus

Erstellt von: Sébastien Thalmann, Sibylle Kohler, Uwe Beise, Felix Huber
aktualisiert: 11/2017

Inhaltsverzeichnis

KURZVERSION.....	2
1. Klassifikation.....	4
2. Diagnostik.....	4
3. Therapie	5
3.1. Therapieziele	5
3.2. Nicht-pharmakologische Massnahmen.....	6
3.3. Medikamentöse Therapie.....	6
3.3.1. Orale Antidiabetika/Nicht-Insulin-Antidiabetika.....	7
3.3.2. Insulintherapie.....	8
3.4. Kontrolle und Therapie von Begleiterkrankungen.....	9
3.5. Diabetes und Autofahren.....	12
4. Literatur.....	12
5. Anhang (Antidiabetika-Übersicht inkl. Limitationes)	13

Aktualisierung 11/2017:

Im Rahmen einer kleinen Revision wurden v. a. die Empfehlungen zu den neuen oralen Antidiabetika aktualisiert. Neu gestaltet wurde zudem der Algorithmus zur BZ-senkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes, ergänzt um eine Tabelle, in der Kriterien zur Wahl des Antidiabetikums dargestellt sind (S. 3).

Diagnostik/Klassifikation:

Diabetes mellitus

- HbA1c $\geq 6,5$ %, durchschnittlicher BZ = $(\text{HbA1c} \times 2) - 5$
- Gelegenheits-Plasmaglukose: $\geq 11,1$ mmol/l und klassische Symptome (Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust)
- Nüchtern-Plasmaglukose: $\geq 7,0$ mmol/l
Beachte: HbA1c ist nicht aussagekräftig bei Hämoglobinopathien, hämolytischer oder Eisenmangelanämie, schwerer Leber- und Niereninsuffizienz und in der Schwangerschaft.

Kategorien mit erhöhtem Risiko, einen Diabetes zu entwickeln (Prä-Diabetes)

- IFG (Impaired fasting glucose) Nüchternplasmablutzucker 5,6–6,9 mmol/l
- HbA1c: 6,0–6,4 %
"Prädiabetische" Patienten sollten hinsichtlich Lifestyle beraten werden.

Labor: Plasma-Glukose, HbA1c, Kreatinin, Kalium, GPT, GOT, Urinstatus, Mikroalbuminurie, Lipidstatus, zusätzliches Labor nach klinischer Evaluation.

EKG: kein Screening auf KHK bei asymptomatischen Diabetikern.

BZ-Screening:

Bei allen Personen ab 45 J. alle drei Jahre (6, 8). Bei erhöhtem Risiko auch früher und in kürzeren Intervallen. Ein erhöhtes Risiko besteht bei:

- positiver Familienanamnese
- Status nach Gestationsdiabetes oder Geburtsgewicht eines Kindes $> 4'100$ g
- HbA1c 6–6,4 % in der Anamnese
- Übergewicht: BMI > 27 kg/m²
- arterieller Hypertonie
- Dyslipidämie
- bekanntem Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS).

Therapie:

- **Lifestyle-Beratung** ist die wichtigste Intervention: langfristige Ernährungsumstellung, regelmässige körperliche Aktivität, Gewichtsabnahme bei Übergewicht/Adipositas. Diabetes- und Ernährungsberatung wird allen Patienten empfohlen.
- **Therapieziele** sollen individuell vereinbart werden. Faustregel: Bei jüngeren Patienten bzw. neu entdecktem Typ-2-Diabetes strengere Therapieziele, bei älteren und/oder multimorbiden Patienten mit geringer Lebenserwartung weniger strenge Therapieziele.

Orientierungsgrössen:

- **Blutzucker bei jüngeren Patienten:** Zielkorridor HbA1c 6,5–7,0 %. Hypoglykämien und Hyperglykämien > 10 mmol/l möglichst vermeiden! (s. Algorithmus folgende Seite)
- **Blutzucker bei älteren und/oder polymorbiden Patienten: Zielkorridor 7,5–9 % (s. Algorithmus folgende Seite)**
- **Blutdruck:** $< 140/90$ mmHg
- **Lipide:** feste Statindosis oder LDL-Cholesterin $< 2,6$ mmol/l (primäre Prävention) oder optional $< 1,8$ mmol/l (sekundäre Prävention)
- **Gewichtsabnahme:** bei BMI 27–35 kg/m² ca. 5 kg, BMI > 35 kg/m² ca. 10 kg.
- **Aspirin:** zur Primärprävention umstritten wegen widersprüchlicher Resultate. **mediX** empfiehlt keine routinemässige Verschreibung von Aspirin.

Kontrollen zur Verminderung/Therapie von Komplikationen

- **Diabetische Retinopathie:** Augenärztliche Kontrolle, ab Diagnose bei Typ-2-Diabetes, bei Typ-1-Diabetes erstmals nach 5 Jahren. Wiederholung bei fehlender Retinopathie alle zwei Jahre, bei Retinopathie mind. jährlich oder auf augenärztliche Empfehlung.
- **Diabetische Nephropathie:** Jährlich Screening auf Mikroalbuminurie bei allen Diabetikern: ab Diagnose bei Typ-2-Diabetes, bei Typ-1-Diabetes erstmals nach 5 Jahren. Bei bestehender Mikroalbuminurie ist jährliche Kontrolle nicht notwendig. Bei bestehender Mikroalbuminurie sollte aber mindestens die Proteinurie jährlich überprüft werden. Alle Patienten mit Mikroalbuminurie sollten ACE-Hemmer erhalten.
- **Diabetische Neuropathie:** Bei Risikofuss Fusskontrolle bei jeder Visite! Jährlich neurologische Untersuchung durch den Hausarzt: Oberflächensensibilität: Monofilament Plantarseite Metatarsale 1–2, plantar distal an der Grosszehe. Tiefensensibilität: Reflexe (ASR, PSR), Lagesinn, Vibration (unter 4/8).
- **Kardiologische Kontrolle:** bei patholog. EKG oder wenn kardiale Symptome.

Algorithmus: Blutzuckersenkende Therapie bei Typ-2-Diabetes

BZ-Therapieziel individuell festlegen:

jüngere Patienten HbA1c 6,5–7,0 %, ältere und/oder polymorbide Patienten 7,5–9 %



I. Basistherapie: Schulung, Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität



II. BZ-senkende Pharmakotherapie

je nach HbA1c sowie krankheits- und personenspezifischen Faktoren

- wenn HbA1c > 8,5 % → Insulin erwägen
- wenn HbA1c > 9 % → Insulin empfehlen
- Bei Patienten mit anfänglichem HbA1c < 8,5 % mit Monotherapie beginnen
- Bei Patienten mit anfänglichem HbA1c ≥ 8,5–9,0 % sofort mit Zweierkombination beginnen

Monotherapie mit Metformin (1. Wahl)

bei Metformin-Unverträglichkeit:

- **Sulfonylharnstoff (Gliclazid retard)**
- mögliche Alternativen: DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Hemmer, Insulin (bei schwerer Hyperglykämie). Auswahl der Medikation individuell, s. a. Tabelle 1 und Kapitel 3.3.

Zweierkombinationen (Wahl individuell nach patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren)

- **Metformin + Sulfonylharnstoff (Gliclazid)**
(hohe Wirksamkeit, moderate Hypoglykämiegefahr, Gewichtszunahme, geringe Kosten)
- **Metformin + DPP-4-Hemmer**
(mittlere Wirksamkeit, geringes Hypoglykämierisiko, gewichtsneutral, hohe Kosten)
- **Metformin + Insulin**
(höchste Wirksamkeit und höchstes Hypoglykämierisiko, Gewichtszunahme, hohe Kosten)
- **Metformin + GLP-1-Agonist**
(hohe Wirksamkeit, geringes Hypoglykämierisiko, Gewichtsabnahme, hohe Kosten)
- **Metformin + SGLT-2-Hemmer**
(mittlere Wirksamkeit, geringes Hypoglykämierisiko, Gewichtsabnahme, hohe Kosten)

wenn individuelles HbA1c-Ziel nicht erreicht wird:

Dreierkombinationen (Wahl individuell nach patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren)

Metformin +

- Sulfonylharnstoff (Gliclazid) + DPP-4-Hemmer oder SGLT-2-Hemmer oder GLP-1-Agonist
- DPP-4-Hemmer + Sulfonylharnstoff (Gliclazid) oder Basalinsulin
- SGLT-2-Hemmer + Sulfonylharnstoff oder DPP-4-Hemmer oder Basalinsulin
- GLP-1-Agonist + Sulfonylharnstoff (Gliclazid) oder Basalinsulin
- Basalinsulin + SGLT-2-Hemmer oder DPP-4-Hemmer oder GLP-1-Agonist
- Xultophy® (GLP-1 und Basalinsulin)

wenn individuelles HbA1c-Ziel nicht erreicht wird:

Metformin + Basalinsulin + Bolusinsulin (oder GLP-1-Agonist)

Tabelle 1: Auswahl Antidiabetika nach patienten- und krankheitsspezifischen Kriterien

	Metformin	Sulfonylharnstoffe	DPP-4	GLP-1	SGLT-2	Insulin
KHK	✓	cave Hypoglykämie	neutral	✓	✓	✓
Niereninsuffizienz	cave Kontraindikation	cave Hypoglykämie	✓	keine Daten	cave Kontraindikation	✓
Leberinsuffizienz	cave schwere Leberinsuff.	cave Hypoglykämie	bei leichter Leberinsuff.	keine Daten	keine Daten	✓
Berufliche Fahrer	✓	cave Hypoglykämie	✓	✓	✓	Instruktion Fahrregeln
Vermeidung von Hypoglykämien	✓	nein	✓	✓	✓	vorsichtige Dosierung
Gewichtsreduktion	neutral	nein	✓	✓	✓	nein
Nephroprotektion	nein	nein	nein	✓	✓	nein

✓ = besonders geeignet farbig hinterlegt = gleiches Wirkprinzip, Kombination nicht sinnvoll

1. KLASSIFIKATION

Klassifikation (1):

Typ-1-Diabetes

- immunologisch vermittelte Beta-Zellzerstörung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt
- LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adults) entspricht dem Late-Onset-Typ-1-Diabetes.

Typ-2-Diabetes

- 90 % aller erwachsenen Diabetiker
- Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel; im Verlauf kommt es aufgrund Basalzellerschöpfung zu Insulinbedürftigkeit (5 %/Jahr der Typ-2-Diabetiker benötigen Insulintherapie).

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

darin denken bei:

- bei jungen Patienten (< 30 J.)
- positiver FA für Diabetes
- fehlendem Übergewicht

Anmerkungen:

Bei vermutetem Typ-1-Diabetes zunächst Antikörper bestimmen → Anti-GAD und Anti-IA2 sowie C-Peptid. Bei fehlenden Antikörpern und C-Peptid > 500 pmol/l besteht der Verdacht auf MODY, ev. genetische Abklärung (z. B. in Exeter, UK oder Genf) erwägen.

Gestationsdiabetes

- 30–60 % der Frauen werden im späteren Leben einen Typ-2-Diabetes entwickeln.

Andere spezifische Diabetes-Typen

- medikamentös: Glukokortikoide, Neuroleptika, Interferon-alpha, usw.
- Endokrinopathien: M. Cushing, Phäochromozytom, Akromegalie.

2. DIAGNOSTIK

Anamnese / körperliche Untersuchung

Familienanamnese: Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall

Körperliche Untersuchung: Grösse, Gewicht, kardiovask. System, BD, periphere Arterien, Fussuntersuchung

Labor: Plasma-Glukose, HbA1c, Kreatinin, Kalium, Natrium, GOT, GPT, Urinstatus für Mikroalbuminurie, TSH bei Typ-1-Diabetes).

Diagnostische Kriterien (1):

Diabetes mellitus

- HbA1c $\geq 6,5$ %*
- Gelegenheits-Plasmaglukose: $\geq 11,1$ mmol/l und klassische Symptome (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust)
- Nüchtern-Plasmaglukose: $\geq 7,0$ mmol/l

*Beachte: Der HbA1c -Wert zur Diagnosestellung (und Therapiebeurteilung) ist **nicht** geeignet bei: Hämoglobinopathien, hämolytischen Anämien, Bluttransfusionen, schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, sowie in der Schwangerschaft. Eisenmangel bzw. eine hyporegenerative Anämie führen zu einem falsch hohen HbA1c.

Kategorien mit erhöhtem Risiko, einen Diabetes zu entwickeln (Prä-Diabetes)

Abnorme Nüchtern-Glukose

- IFG (impaired fasting glucose): Nüchternplasmablutzucker 5,6 – 6,9 mmol/l
HbA1c: 6,0–6,4 %

Hinweis: „Prädiabetes“ (IFG, IGT, HbA1c: 6,0–6,4 %) geht häufig in einen Diabetes über (4). Diesen Patienten sollte eine Lifestyle-Anpassung empfohlen werden. In einzelnen Fällen Metformin.

Screening:

Bei allen Personen ab 45 J. alle drei Jahre (6, 8). Bei erhöhtem Risiko auch früher und in kürzeren Intervallen. Folgende Kriterien begründen ein **erhöhtes Risiko**:

- positive Familienanamnese
- Status nach Gestationsdiabetes oder Geburtsgewicht eines Kindes > 4'100 g
- IFG/IGT oder HbA1c 6,0–6,4 % in der Anamnese
- Übergewicht: BMI > 25 kg/m² ev. > 23 kg/m² bei asiatischer Herkunft
- arterielle Hypertonie
- Dyslipidämie
- bekanntes polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS).

3. THERAPIE

3.1. Therapieziele (3, 6, 7–10, 42)

- **individualisierte** Therapieziele gemeinsam mit Patienten festlegen für Lebensstil(änderungen), Glukosestoffwechsel, Lipidstatus, Körpergewicht, Blutdruck. Dabei sollen u. a. Lebensalter, andere Erkrankungen, soziale Situation, Lebensqualität berücksichtigt werden (s. Tabelle 2).
- HbA1c-Ziel: 6,5–7,0 % bei jungen Patienten (bis 60 J.).
- Bei älteren (über 80 J.), multimorbiden Patienten oder bei Patienten mit geringer Lebenserwartung kann ein HbA1c von 8,0–9 % angemessen sein. Hypoglykämien sollten vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit Atherosklerose und bei älteren Patienten.
- **Faustregel:** Jüngere Patienten mit Typ-2-Diabetes können von strengerer Blutzuckereinstellung profitieren (HbA1c < 7 %).

Tabelle 2: Therapieziele bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Blutdruck	< 140/90 mmHg*	< 140/90 mmHg*
HbA1c	individuell 6,5–7 % ist bei jungen Patienten anzustreben	individuell: 6,5–8,5 %
Nüchtern-BZ	< 7 mmol/l (Plasma)	< 7 mmol/l (Plasma)
Postprandialer BZ	< 10 mmol/l	je nach definiertem HbA1c, i. d. R. jedoch < 10 mmol/l
LDL-Cholesterin	wie bei Typ-2-Diabetes	<u>bei allen > 40-Jährigen:</u> < 2,6 mmol/l, bei Hochrisikopatienten < 1,8 mmol/l ** <u>bei < 40-jährigen:</u> nur bei kv RF
Bewegung	wie bei Typ-2-Diabetes	täglich 30–60 min. 150 min/Woche 2 x Kraft-/Resistance-Training

*Der Nutzen einer BD-Senkung < 130/80 mmHg ist bei Diabetikern nicht hinreichend belegt (29), dieser Ziel-BD kann aber nach Empfehlung der ADA (American Diabetes Association) bei jungen Patienten im Einzelfall erwogen werden (36).

** alternativ kann statt auf den LDL-Zielwert titriert auch eine fixe Statindosis gegeben werden („fire and forget“).

Blutzucker-Selbstmessung:

- Ein Nutzen regelmässiger täglicher BZ-Selbstmessung bei Typ-2-Diabetikern ohne Insulintherapie konnte nicht nachgewiesen werden (3, 20). Es wird nicht empfohlen, beim Typ-2-Diabetes den BZ täglich zu messen, stattdessen eher Orientierung am HbA1c. Jedoch können nach Absprache mit dem Arzt gewisse Messungen Sinn machen (z. B. ein 4-Punkt-Tagesprofil pro Woche, d. h. vor dem Frühstück, Mittagessen, Abendessen und vor der Bettruhe).
- BZ-Selbstmessung ist aber bei Typ-2-Diabetikern in bestimmten Situationen erforderlich, etwa bei labiler Stoffwechsellage mit häufiger Unterzuckerung, bei stark veränderter Ernährung (z. B. Durchfall) oder vor einer Autofahrt (siehe Kap. 3.5).
- Bei Typ-1-Diabetes sollte vor dem Essen, vor dem Sport, vor dem Autofahren oder anderen potentiell gefährlichen Tätigkeiten, nach Behandlung einer Hypoglykämie und vor dem Schlafengehen gemessen werden.
- Für Typ-1-Diabetiker bedeutet ein **CGMS** (z. B. FreeStyle libre™ oder Dexcom™) eine grosse Entlastung und sollte angeboten werden (kann nur von einem Diabetologen verordnet werden).

Diabetes-Übersichtsblatt

Das Therapieziel wird mit dem Patienten gemeinsam festgelegt und im Diabetes-Pass eingetragen:

1. Sehr gute Einstellung (HbA1c: 6,5-7,0 %)	Schwangerschaft, Kinder, schwere Retinopathie, Organtransplantationen, schmerzhafte Neuropathie
2. Gute Einstellung (HbA1c: 7,0-7,5 %)	Ziel für die meisten Diabetiker
3. Symptomatische Therapie (HbA1c: bis 9,0 %)	sehr alte Patienten, Polymorbidität

Hinweis: Die Diabeteskontrollblatt-Vorlage ist separat publiziert.

3.2. Nicht-pharmakologische Massnahmen

- **Diabetes- und Ernährungsberatung** für alle Patienten.
- **Lifestyle-Intervention:** langfristige Ernährungsumstellung, regelmässige körperliche Aktivität, relativ geringe Gewichtsabnahme bei Übergewicht/Adipositas (ca. 5–10 %) sind wirksamer als orale Antidiabetika (6).

3.3. Medikamentöse Therapie (s. a. Algorithmus und Tabelle 1 auf S. 3 und Tabelle 3 im Anhang)

Hinweise zur Therapiestrategie

- Da Lifestyleveränderungen allein oft nicht zum Ziel führen, kann auch sofort mit einer BZ-senkenden medikamentösen Therapie begonnen werden. Bei HbA1c-Werten nahe dem Zielkorridor sollten aber zunächst ausschliesslich nicht-medikamentöse Massnahmen versucht werden.
- Das empfohlene therapeutische Vorgehen folgt einem Stufenschema (s. a. Algorithmus S. 3):

Initialtherapie

→ Stufe 1: Monotherapie

- Monotherapie mit **Metformin**. Bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation soll i. d. R. **Gliclazid** zum Einsatz kommen. Alternativen sind v. a. DPP-4-Hemmer oder SGLT-2-Hemmer.
- Bei Patienten mit hohem HbA1c ($\geq 8,5$ – $9,0$ %) kann auch bei Neudiagnose mit einer Zweierkombination oraler Antidiabetika begonnen werden. In solchen Situationen ist zusätzlich eine Insulintherapie sinnvoll (mindestens Basalinsulin).

Wenn die BZ-Ziele mit der Stufe 1 nicht erreicht werden (nach 3–6 Monaten)

→ Stufe 2: Zweierkombination

- **zusätzlich zu Metformin** ein zweites Antidiabetikum. Folgende Medikamente stehen dafür bereit: Insulin, Sulfonylharnstoff, DPP-4-Hemmer, GLP-1-Agonist, SGLT-2-Hemmer. Pioglitazon und Glinide werden aufgrund der vielen NW und schlechten Compliance von der SGED nicht (oder nur in Ausnahmefällen) empfohlen. Die neuen EASD/ADA-Guidelines verzichten auf eine Priorisierung, sie sprechen sich stattdessen für eine individuelle, an patienten- und krankheitsspezifischen Kriterien ausgerichtete Wahl der Antidiabetika aus.

mediX empfiehlt:

- **Gliclazid**.

Alternativen:

- **Liraglutid** oder **Empagliflozin** können bei einer manifesten kardiovaskulären Krankheit bevorzugt werden.
- Ein **GLP-1-Agonist** (speziell Liraglutid) kann auch erwogen werden, wenn Gewichtsabnahme oder das Vermeiden von Hypoglykämien ein primäres Anliegen ist und das HbA1c relativ nah am Zielkorridor liegt.
- **DPP-4-Hemmer** können auch bei schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden.
- Je höher das HbA1c, desto effektiver sollte die Therapie sein. Bei HbA1c $> 8,5$ % ist **Insulin** immer eine gute Indikation. Entweder Basisinsulin oder – bei hohem Gewicht – **Xultophy[®]** (Liraglutid in Kombination mit Tresiba[®])
- Pioglitazon (Actos[®]) wird aufgrund multipler NW von der SGED nur in Ausnahmefällen empfohlen (z. B. berufliche Fahrer, bei denen Hypoglykämien vermieden werden müssen)
- Novonorm[®] ist deutlich weniger wirksam als Gliclazid und muss mehrmals täglich genommen werden, so dass es nur bei schwerer Niereninsuffizienz wegen seiner kurzen Halbwertszeit sinnvoll ist.

Wenn die BZ-Ziele mit der Zweierkombination nicht erreicht werden (nach 3–6 Monaten)

→ Stufe 3: Dreierkombination

- Einleitung einer Tripeltherapie. Dazu kommen gemäss ADA/EASD zahlreiche Kombinationen in Betracht (s. Algorithmus S. 3). Die Wahl soll nach den individuellen Umständen getroffen werden.

Beispiele:

- **Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoff (Gliclazid)**
Cave: Gefahr von Hypoglykämie bei Kombination von Insulin und Gliclazid
- **Basalinsulin + Metformin + GLP-1-Agonist**
Liraglutid kombiniert mit Basalinsulin erwägen, wenn Insulinindikation klar ist, aber das Gewicht eine bedeutende Rolle spielt; hier bietet sich Xultophy[®] an (Kombination Insulin deglutec/Tresiba[®] und Liraglutid); Vorteil: weniger Injektionen.
- **DPP-4 Hemmer + Metformin + SGLT-2-Hemmer**
Bei Patienten, die noch nicht spritzen möchten, und bei denen Gewichtsabnahme und die Vermeidung von Hypoglykämien im Vordergrund stehen oder bei Patienten mit Infarkt oder Stroke in der Anamnese.

- **Metformin + SGLT-2-Hemmer + Basalinsulin**
Empagliflozin, wenn etablierte kv-Erkrankung und keine KI bestehen
Hinweis: Grundsätzlich sind alle OAD und Insuline miteinander kombinierbar. Beachte aber:
Kann das HbA1c nicht in den Zielbereich gesenkt werden, **nie mehr als 3 OAD kombinieren**
und daran denken, dass Insulin die effektivste Therapie ist. Dieser Patient soll zur Umstellung
auf Insulin motiviert werden!

Wenn die BZ-Ziele mit der Dreifachkombination nicht erreicht werden (nach 3–6 Monaten)

- **Metformin + Basal- + Bolusinsulin (oder GLP-1-Agonist)**
effizienteste Therapie, aber Hypoglykämiegefahr.

3.3.1. Orale Antidiabetika (OAD)/Nicht-Insulin-Antidiabetika

1. Metformin (Metfin[®], Glucophage[®])

verbessert die Insulinresistenz, hemmt die hepatische Glukoneogenese. Orales Antidiabetikum mit der besten Datenlage, gewichtsneutral, keine Hypoglykämien.

- Dosierung: wegen gastrointestinaler NW (Durchfall) einschleichend: 500 mg vor dem Abendessen und alle 4–5 Tage um 500 mg erhöhen. Übliche Erhaltungs- und Zieldosis: 2 x 1 g. Über 2 g/d bringt selten eine Verbesserung.
- Kontraindikationen: bei Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min Metformin absetzen, bei Clearance 30–45 ml/min Dosisreduktion (z. B. Halbierung) und regelmässige Kontrolle der Nierenfunktion (alle 3 Mo.) (30). Beachte: Bei eingeschränkter Nierenfunktion Metformin 3 Tage vor einer Kontrastmitteluntersuchung absetzen. Patienten informieren, bei Durchfall/verminderter Flüssigkeitsaufnahme Metformin zu **pausieren**.
- Hinweis: Die Langzeittherapie mit Metformin kann einen **Vitamin B12-Mangel** (wegen beeinträchtigter Absorption) verursachen (Cave: Fehlinterpretation diab. Neuropathie!) Gelegentliche Kontrollen des Vitamin B12-Spiegels (s. **mediX GL Vitamin B12-Mangel**) können sinnvoll sein (11, 31).

2. Sulfonylharnstoffe (SH)

Stimulation der Beta-Zellen. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb zur Langzeit-Monotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet, sind aber meistens gut wirksam in den ersten Jahren.

- **Gliclazid** (Diamicon[®] und Generika Gliclazid): Einziger empfohlener Sulfonylharnstoff. Es gibt Hinweise aus Endpunktstudien auf günstige mikrovaskuläre Effekte; auch bei Niereninsuffizienz bis > 30 ml/min anwendbar. **Das Hypoglykämierisiko ist sehr gering.**

Dosierung: Die Anfangsdosis beträgt 30–60 mg/d, 1 x tgl als Retardpräparat. Die Erhaltungsdosis 1–3 (4) Tabletten pro Tag, die auf einmal (morgens!) eingenommen werden. Maximale Tagesdosis: 120 mg.

- Nebenwirkungen: v. a. Hypoglykämien und Gewichtszunahme.

Nicht empfohlen werden:

- Glibenclamid (Daonil[®], Euglucon[®], Generika) (13).
- Glimepirid (Amaryl[®] und Generika).

3. DPP-4-Hemmer (Gliptine)

hemmen die Dipeptidylpeptidase, welche u. a. das Inkretin GLP-1 inaktiviert, das im Anschluss an die Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wird und die Insulinsekretion in Abhängigkeit vom BZ fördert. Bei normalem BZ findet keine Stimulation der Insulinsekretion statt. DPP-4-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten nicht kombinieren, weil sie das gleiche Wirkprinzip haben.

Medikamente: Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]), Vildagliptin (Galvus[®]), Linagliptin (Trajenta[®]), Saxagliptin (Onglyza[®]) Alogliptin (Vipidia[®]).

- Vorteile: Gliptine führen nicht zu Hypoglykämien und sind gewichtsneutral. Sie können bei Niereninsuffizienz angewendet werden mit Dosisanpassung (bei Linagliptin keine Anpassung notwendig).
- Indikation: gut geeignet bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Übergewicht/Adipositas und bei denen Hypoglykämien vermieden werden sollten.
- Kontraindikationen: Hepatopathie (bei Vildagliptin).
- Nachteile: Geringere HbA1c-Senkung als unter Metformin und Sulfonylharnstoffen. Mit Saxagliptin mehr Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz (34).

4. GLP-1-Rezeptoragonisten

Exenatid (Byetta[®], Bydureon[®]) 2x/d (Byetta[®]) bzw. 1 x/Woche (Bydureon[®]), Liraglutid (Victoza[®]) tgl. (ev. kombiniert mit Insulin: Xultophy[®] = Liraglutid plus Insulin degludec), Dulaglutid (Trulicity[®]) sind Rezeptoragonisten des Glucagon-like Peptid 1, ein Inkretinhormon, das die Insulinsekretion glukoseabhängig stimuliert. Bei allen Limitation BMI > 28.

- **Vorteile:** keine Hypoglykämie, Gewichtsabnahme, Liraglutid kardioprotektiv (43), ob ein Klasseneffekt vorliegt, ist noch unklar. In einer aktuellen Studie mit Exenatid konnte keine kardioprotektive Wirkung bei Diabetikern mit und ohne kv Erkrankung nachgewiesen werden (44).
- **Indikation:** besonders geeignet bei Patienten mit Adipositas, bei denen eine weitere Gewichtszunahme vermieden werden soll; **Liraglutid** sollte bei Diabetikern mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. KHK) bevorzugt eingesetzt werden.
- **Nebenwirkungen:** zu Beginn bis zu 30 % gastrointestinale Beschwerden (Nausea).
- **Nachteile:** s.c. Injektion 1–2 x tgl. oder 1 x/Woche, hohe Kosten.

5. SGLT-2-Hemmer

Dapagliflozin (Forxiga[®]) Canagliflozin (Invokana[®], Vokanamet[®]), Empagliflozin (Jardiance[®], Jardiance Met[®]) hemmen die Rückresorption der Glukose und erhöhen die Glukoseausscheidung mit dem Harn. Mit SGLT-2-Hemmern wurde in Langzeitstudien ein positiver Einfluss auf das kardiovaskuläre System bei Hochrisikopatienten gezeigt → bei Diabetikern mit kardiovaskulärer Erkrankung Reduktion von Herzinsuffizienz, kardialer und Gesamtsterblichkeit (36, 37, 45).

- **Vorteile:** Gewichtsverlust, geringe Blutdrucksenkung (ca. 4/2 mmHg)
- **Indikation:** gut geeignet bei Patienten mit Übergewicht/Adipositas; bei Diabetikern mit KHK sollte bevorzugt **Empagliflozin** verschrieben werden.
- **Nebenwirkungen/Risiken:**
 - Harnwegsinfektionen und Pilzinfekte leicht erhöht, vor allem aber Genitalinfektionsrisiko deutlich erhöht (um die 10 %), vor allem bei Frauen.
 - **Nicht indiziert** bei eGFR < 60 (Dapagliflozin) bzw. 45 ml/min/1,73 m² (Empagliflozin, Canagliflozin) oder bei Patienten mit schlechter Hygiene. Diuretische Effekte → Vorsicht bei älteren Patienten unter Diuretika (Dehydratationsgefahr). Beschwerden bei der Harnentleerung → Vorsicht bei Männern mit BPH.
 - Unklarheit wegen Blasen-Krebs (Dapagliflozin) und Gefahr von Osteoporose und Hyperkaliämie.
 - vermehrt Amputationen der unteren Extremität unter Canagliflozin (45)
 - **Cave:** normoglykämische Ketoazidose wurden unter SGLT-2 Hemmern bei Typ-1-Diabetes beobachtet (→ keine Gabe bei Typ-1-Diabetes), aber auch bei Typ-2-Diabetes in speziellen Situationen (nach Chirurgie, nach C2-Abusus, bei extremem Sport, very-low Karbohydrat-Einnahme). In solchen Fällen sind SGLT-2-Hemmer abzusetzen.

6. Glinide

Nateglinid/Starlix[®], Repaglinid/NovoNorm[®], Generika. Wirkprinzip ähnlich wie bei Sulfonylharnstoffen (SH), aber schnellerer Wirkungseintritt, kürzere Wirkdauer als SH.

- **Einnahme-Prinzip:** time to eat, time to treat.
- **Indikation:** bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz aufgrund der kurzen Halbwertszeit; Glinide sollten nur in seltenen Fällen vom Diabetologen verschrieben werden
- **Nebenwirkungen:** Hypoglykämien, aber etwas geringeres Risiko als bei SH
- **Nachteile:** Einnahme zu jeder Mahlzeit, daher schlechte Compliance.

7. Pioglitazon

(Actos[®]) verringert die Insulinresistenz und kann günstig auf das Lipidprofil wirken.

- **Indikation:** sollte aufgrund zahlreicher NW nur in Ausnahmefällen (z. B. bei beruflichen Fahrern) vom Diabetologen verschrieben werden.
- **Nebenwirkungen:** Ödeme, leicht erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen, leicht erhöhtes Blasenkarzinomrisiko, Makulopathie (12); kontraindiziert bei Herzinsuffizienz, Hepatopathie, Ödem. Laut Arzneimittelkompendium soll nicht länger als 2 Jahre mit Pioglitazon behandelt werden.

8. Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose/**Glucobay**[®]): in der Schweiz nicht erhältlich.

3.3.2. Insulintherapie (3, 6, 8, 18, 19)

Indikation:

- wenn die BZ-Ziele mit Lebensstiländerung und/oder einer Kombination von **3 OAD** nicht erreicht werden und/oder bei hyperglykämischen Symptomen.
- HbA1c > 9: Basisinsulin, alle OAD weiter geben
- wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen
- bei Schwangeren (egal ob vorbestehend oder Gestationsdiabetes)
- bei schmerzhafter Polyneuropathie.

Therapieschemata:

- 1. Basal unterstützte orale Therapie (BOT):** Insulin (am ehesten bedtime) + Metformin +/- andere OAD. Die basale Insulinsekretion ist beim Typ-2-Diabetiker am Tag oft noch relativ lange ausreichend. Einstieg meistens mit Levemir[®] oder Lantus[®]
 - **Dosierung:** Beginn mit 10 E (bei übergewichtigen Patienten auch mehr erlaubt), Steigerung alle 2 Tage um 2 E, bis Nüchtern-BZ < 8 mmol/l, idealerweise 6–7 mmol/l.
Cave: Eine Basalinsulin-Dosis von ca. **1/3 des Körpergewichtes** nicht weiter steigern! In diesem Fall ist Zugabe eines **Bolusinsulins** notwendig. Hohe Dosen Basalinsulin vermögen den BZ tagsüber nicht ausreichend zu senken, führen nur zu weiterer Gewichtszunahme.
 - **Hinweise:**
 - Das ultralang wirksame Tresiba[®] kann verordnet werden, wenn trotz ausdosiertem Levemir/Lantus morgendliche Hyperglykämien auftreten bzw. der BZ über Nacht ansteigt.
 - Insulatard[®] ist instabil und wird ausserhalb der Schwangerschaft (dort Firstline) kaum mehr eingesetzt.
- 2. Mischinsuline:** bei sehr regelmässigem Tagesablauf und wenn keine Mahlzeiten ausgelassen werden (mangelnde Flexibilität mit Patient besprechen!). Diese Therapie ist bei betagten Patienten oder Alters-/Pflegeheimbewohnern zu empfehlen, wegen der mangelnden Flexibilität nicht bei jüngeren Patienten.
 - **Dosierung:** (1-) **2 Injektionen** Mischinsulin **vor** den 2 Hauptmahlzeiten. **Morgendosis:** deckt Frühstück und Mittagessen ab, wird anhand des BZ vor dem Abendessen angepasst.
Abenddosis: deckt Abendessen und Nacht ab, wird anhand des Nüchtern-BZ angepasst.
Erhältliche Insuline: Novo-Mix[®] (Novorapid und Insulatard), Humalog Mix 25[®] oder 50[®], Ryzodeg (Novorapid[®] und Tresiba[®]).
Die Mischinsuline werden direkt **vor** dem Essen injiziert.
- 3. Basis-Bolus-Therapie:** kurz und schnell wirksame Insuline zu den Hauptmahlzeiten, Basisinsulin, plus Metformin.
 - **Indikation:** Typ-1-Diabetes; bei Typ-2-Diabetes, wenn Therapieziele nicht anders erreicht werden können
 - **Prinzip:** Basalinsulin plus schnell wirksames Mahlzeiten-Insulin
 - **Nachteil:** höchstes Hypoglykämierisiko.**Analog-Insuline:** Insulin aspartat (Novorapid[®]), Insulin lispro (Humalog[®]), Insulin glulisin (Apidra[®]).
 - Wirkdauer: 2–5 h. Alle 3 Insuline haben eine ähnliche Wirkkurve und sind **gleich gut**.**Basisinsuline:** Detemir (Levemir[®]), Glargin (Lantus[®])
 - Beide Insuline sind in der Wirkung vergleichbar und **gleich gut**.**Degludec (Tresiba[®]):** ultralang wirksam, ultrastabil, weniger Hypoglykämien.
 - Empfohlen v. a. bei Typ-1-Diabetes (weniger Schwankungen)
 - bei Typ-2-Diabetes bei hohem Insulinbedarf oder über Nacht ansteigendem BZ trotz hohen Dosen Levemir[®]/Lantus[®].

Insulin-Dosierung

Bei Typ-2-Diabetes: kann sehr variabel sein, hängt vom Körpergewicht ab. Basalinsulin: max. 1/3 des Körpergewichtes; prandiales Insulin: je nach Mahlzeitengrösse.

Bei **Typ-1-Diabetes** zu Beginn 8–10 E Basalinsulin und als Bolusgabe 1 E/10 g Kohlenhydrate schnell wirksames Insulin. Typ-1-Diabetiker sollten einem Diabetologen zugewiesen werden (Abwiegen von KH erlernen, etc.).

Kurze Nadeln verschreiben (5–6 mm)!

3.4. Kontrolle und Therapie von Begleiterkrankungen

1. Blutdrucksenkung:

- 1. Wahl: ACE-Hemmer, bei Unverträglichkeit AT-II-Blocker; niedrig dosierte Diuretika (Thiazide, Chlorthalidon) (24) können dazu gegeben werden, danach Calciumantagonisten, Schleifendiuretika, Alpha-Blocker. Betablocker sollen nur bei kardialer Indikation eingesetzt werden. **Blutdruckziel:** < **140/90 mmHg**. Bei jungen Patienten und guter Verträglichkeit der Medikamente **kann** ein BD-Ziel < 130/80 mmHg angestrebt werden.
Hinweis: Diabetiker ohne erhöhten BD aber mit Mikroalbuminurie sollen ebenfalls ACE-Hemmer bekommen (Nephroprotektion).

2. Lipidsenkende Therapie:

- Statin bei allen Diabetikern > 40 J. → **LDL-Ziel:** < 2,6 mmol/l, bei Hochrisikopatienten < 1,8 mmol/l → <http://www.agla.ch/risikoberechnung/agla-risikorechner>. Bei Diabetikern < 40 J. Statine nur,

wenn mindestens zusätzlich 1 kv RF vorhanden ist (35).

- alternativ: fixe Statindosis ("fire and forget") → **mediX GL Hyperlipidämie**.

3. Aspirin (ASS):

- die primärpräventive Gabe ist umstritten, die Ergebnisse widersprüchlich (22, 23). ASS wird z. B. von der ADA (American Diabetes Association [35]) empfohlen
 - bei Männern und Frauen über 50 Jahre und einem zusätzlichen kardiovask. RF.
- mediX** empfiehlt keine generelle Aspiringabe bei Diabetikern, bei Hochrisikopatienten und nach klinischer Beurteilung kann ASS erwogen werden.

Kontrollen zur Verminderung der Komplikationen:

1. Diabetische Retinopathie

- Typ-1-Diabetes: 1–2-jährliche Augenkontrolle (1. Mal spätestens nach 5 Jahren)
- Typ-2-Diabetes: jährliche Augenkontrolle (1. Mal bei Diagnosestellung).
- Wiederholung bei fehlender Retinopathie alle zwei Jahre, bei Retinopathie mind. jährlich oder auf augenärztliche Empfehlung. Bei beiden Formen: sofortige Kontrolle bei Visusverschlechterung (bei starken BZ-Schwankungen handelt es sich meistens um vorübergehende Akkomodationsstörungen: Osmosewirkung. Keine Brille anpassen!)
- Gute BD- und BZ-Kontrolle anstreben.

2. Diabetische Nephropathie (3, 25)

- Mikroalbuminurie gilt als erstes Zeichen der Nephropathie.
Durchführung: Albumin-Kreatinin-Ratio eines Spontanurins in der Praxis: eine Mikroalbuminurie liegt bei > 30 mg/g bei 2 von 3 Tests in 4–6 Monaten vor.
Beachte: Falsch erhöhte Albuminausscheidung bei körperlicher Aktivität, Infekt, Fieber, Herzinsuffizienz, längerdauernder deutlicher Hyperglykämie, Menstruation, unkontrollierter Hypertonie.
- Alle Patienten mit einer Mikroalbuminurie sollten einen ACE-Hemmer (oder AT-II-Blocker) einnehmen.
- Gute Kontrolle des Diabetes und Blutdruckes anstreben.
- Urinuntersuchung: **mediX** empfiehlt beim asymptomatischen Patienten keine routinemässige Urinuntersuchung auf HWI oder Proteinurie. Ein asymptomatischer HWI muss auch bei Diabetes nicht behandelt werden.

Screening auf Mikroalbuminurie:

- Typ-1-Diabetes: jährlich (1. Mal spätestens nach 5 Jahren)
- Typ-2-Diabetes: jährlich (1. Mal bei Diagnosestellung)

Hinweis: Bei bekannter Mikroalbuminurie ist jährliche Kontrolle auf Proteinurie angezeigt.

Mögliche Alternative: individuelles jährliches Screening nur bei

- Patienten mit weiteren kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren, sofern der Patient bei Kenntnis einer Mikroalbuminurie zu einer strengeren Kontrolle von Risikofaktoren bereit wäre.

3. Diabetische Neuropathie (28)

- Die diabetische **Polyneuropathie** ist heterogen und hat diverse klinische Erscheinungsformen (kann auch fokal, asymmetrisch sein). Die häufigste ist die distale symmetrische Polyneuropathie. Es sollte aber auch nach Symptomen einer autonomen Polyneuropathie (Ruhetachykardie, Leistungsintoleranz, orthostatische Hypotension, Verstopfung, Gastroparese, erektile Dysfunktion) gesucht werden.
- Meistens ist die diabetische Polyneuropathie eine **Ausschlussdiagnose** und benötigt keine speziellen Untersuchungen. Hinweis: Bei schwerer Polyneuropathie auch an andere Ursachen denken und diese ausschliessen (z. B. Vitamin B12-Mangel, HIV, Hypothyreose, Alkohol-Anamnese, Niereninsuffizienz).

Neurologische Untersuchung:

- **Oberflächensensibilität**: Monofilament Plantarseite Metatarsale 1–2, plantar distal an der Grosszehe (nie an verhornten Stellen). Monofilament ist auch im Alter verlässlich.
- **Tiefensensibilität**: Reflexe (ASR, PSR), Lagesinn, Vibration (unter 4/8) am Strahl I Grundgelenk medial. Hinweis: Auch bei Gesunden über 70-jährigen können der ASR und der Vibrationsinn bimalleolär fehlen.

→ **Überweisung zum Neurologen**, wenn:

- motorische statt sensible Ausfälle dominieren
- die Symptomatik sich rasch entwickelt oder fortschreitet (trotz guter Stoffwechsellage)
- die Symptomatik an den oberen Extremitäten beginnt.

Beachte: Nicht jede mit Diabetes mellitus assoziierte Polyneuropathie ist eine diabetische Polyneuropathie.

Fusskontrolle: bei jeder Konsultation, v. a. beim Vorliegen einer Neuropathie.

Achten auf:

- Haut: Farbe, Turgor, Rhagaden, Blasenbildung, Schwielen, subkutane Einblutungen
- Schuhe: genug breit, flach?
- Pulsstatus?
- Hyperkeratosen und Kallusbildung
- abgeheilte Fussläsionen, Hypo- bzw. Anhidrose
- Zeichen einer bakteriellen Infektion und/oder Mykose
- Fussdeformitäten (z. B. Charcot-Arthropathie, Hammerzehen, Krallenzehen)
- Fussulkus mit Angabe von Lokalisation, Ausdehnung und Begleitinfektion.

Massnahmen:

- Füsse täglich waschen, duschen, Fussbad wegen Aufweichung eher nicht empfohlen, Wassertemperatur nicht über 30 Grad, Füsse immer gut trocknen (keinen Föhn benutzen) und eincremen mit neutraler Creme (Mandelöl etc).
- immer zuerst die Schuhe ausschütteln (Fremdkörper beseitigen)
- bei Schuppung (Hyperkeratose ist ein Hauptzeichen der diabetischen Neuropathie: der Patient schwitzt nicht mehr): z. B. Excipial[®] 10 % Urea (keine salicylathaltigen Salben oder Hühneraugenpflaster)
- Nägel nur mit Kartonfeilen kürzen oder Maniquick (geeignetes Schleifgerät)
- Mykosen konsequent behandeln. Ausnahme Nagelmykose: Lamisil[®]- und Loceryl[®]-Nagellack werden sehr kontrovers beurteilt, sind teuer, risikobehaftet und oft von Rezidiven gefolgt.
- Patienten sollen alle 3 Monate zur Podologin gehen, weil 70 % der Patienten ihre Füsse wegen Visusverschlechterung nicht beurteilen können.
- bei Fehlstellungen, Schwielen, Druckstellen: frühzeitig mit Einlagen behandeln.

Behandlung der distalen Polyneuropathie:

- Diabetes gut einstellen, Indikation zur Insulintherapie
- Oberflächliche Schmerzen: lokale Therapie mit Capsaicin 0,075 % 4 x tgl. Capsaicin-Salbe (0,025–0,1 %), Schmerzlinderung bei Polyneuropathie nachgewiesen (28), jedoch Gefahr irreversibler Nebenwirkungen (z. B. Sensibilitätsstörungen) (3, 26). **mediX** empfiehlt diese Substanz **nicht**.
- Tiefer Schmerz: Antiepileptika (38–39): Gabapentin (z. B. Neurontin[®], Generika) 900–3'400 mg (auftitrieren) (27), **Pregabalin** (Lyrica[®]), **Duloxetin** (Cymbalta[®]).
Reservemedikamente: trizyklische Antidepressiva: Imipramin (Tofranil[®]) 25–75 mg, Amitriptylin (Saroten[®]) 25–75 mg, Clomipramin (Anafranil[®]) 25–150 mg
- Ev. Therapieversuch mit Dafalgan[®] abends oder mit Magnesium.

4. Kardiologische Kontrolle

- bei anamnestischen Hinweisen für kardiale Symptome.

5. Gestationsdiabetes

Diagnose:

- Screening bei allen Schwangeren zwischen der 24. und 28. SSW, bei erhöhtem Risiko (familiäre Belastung mit Diabetes, St. n. Gestationsdiabetes, ethnische Herkunft, BMI > 30 kg/m²) ab der 12. SSW
- Nüchtern-BZ-Screening (8 h nüchtern): < 4,4 mmol/l (Plasma) ist ein Gestationsdiabetes ausgeschlossen
- Nüchtern-BZ ≥ 5,1 mmol/l → Gestationsdiabetes ist gesichert (ohne OGTT!)
- Nüchtern-BZ 4,4–5,0 mmol/l → 75 g OGTT durchführen → bei BZ 1 h ≥ 10 mmol/l und/oder 2 h ≥ 8,5 mmol/l → Gestationsdiabetes ist gesichert (1)
- Durchführung 75 g OGTT: 8 h nüchtern, während dem Test soll die Schwangere nicht körperlich aktiv sein und nichts essen
- HbA1c-Bestimmung in SS nicht relevant, da v. a. die postprandialen BZ-Spitzen für die Entwicklung einer Makrosomie verantwortlich sind.

Therapie:

- Diät reicht bei 70–80 % der Schwangeren; falls ungenügend: bei erhöhten Nüchternblutzucker Insulatard (Levemir[®]/Lantus[®] auch möglich, aber teurer), bei erhöhten postprandialem BZ Novorapid[®]. Keine oralen Antidiabetika!

Follow up:

- 6–8 Wochen nach der Geburt: 75 g OGTT durchführen.

Prognose:

- Der Gestationsdiabetes verschwindet meistens nach Beendigung der Schwangerschaft (abh. von BMI und BZ-Werten). Jedoch haben die Frauen ein Risiko von 25–60 %, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Vorgeschlagen wird, das Gewicht vor der Schwangerschaft wieder zu erreichen, ausserdem viel Bewegung.

3.5. Diabetes und Autofahren

Für eine Ersterzulassung oder Weiterbelassung als Motorfahrzeuglenker müssen bei Diabetikern folgende Bedingungen erfüllt sein:

- keine verkehrsrelevanten diabetischen Spätfolgen vorhanden (z. B. ungenügende Sehschärfe, Gesichtsfeldeinschränkungen, Neuropathie oder Herz-Kreislaufkrankungen, welche die Fahrzeugbedienung beeinträchtigen)
- keine wesentliche Hyperglykämie, insbesondere keine mit Allgemeinsymptomen einhergehende BZ-Erhöhung mit Auswirkungen auf die Fahrfähigkeit
- Zudem ist das individuelle Hypoglykämierisiko zu bestimmen, in Abhängigkeit von der gewählten Therapieart und der Hypoglykämiewahrnehmung (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Hypoglykämierisiko und Massnahmen bei Lenkern der 3. medizinischen Gruppe (nach [40])

Kein Risiko	Keine Behandlung mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden	<ul style="list-style-type: none">• Keine Blutzuckermessungen vor oder während der Fahrt notwendig
Tiefes Risiko	Behandlung mit analogem Basalinsulin allein 1x täglich oder Behandlung mit Gliclazid oder Gliniden (keine Kombination dieser Therapien)	<ul style="list-style-type: none">• Keine Blutzuckermessungen vor jeder Fahrt notwendig• Hypoglykämie-Prophylaxe (Kohlenhydrate) und Blutzuckermessgerät im Fahrzeug mitführen
Erhöhtes Risiko	Behandlung mit Insulin (kein analoges Basalinsulin allein, oder analoges Basalinsulin 1x täglich in Kombination mit anderen hypoglykämischen Substanzen) und/oder Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (ausser Gliclazid).	<ul style="list-style-type: none">• Messen des Blutzuckerspiegels vor der Fahrt und während längerer Fahrten• Kein Fahren, falls Blutzuckerspiegel unter 5 mmol/l• Hypoglykämie-Prophylaxe (Kohlenhydrate) und Blutzuckermessgerät im Fahrzeug mitführen
Hohes Risiko	Erschwerende Begleitumstände: Vorkommen einer schweren Hypoglykämie Grad II oder III in den letzten 2 Jahren und/oder eine fehlende Hypoglykämiewahrnehmung (Clarke Score 4 oder mehr Punkte) bei Behandlung mit anderem Insulin als analoges Basalinsulin allein, oder Kombination von analogem Basalinsulin 1x täglich mit anderen hypoglykämischen Substanzen und/oder Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ausser Gliclazid.	<ul style="list-style-type: none">• Spezielle Beurteilung durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Endokrinologie/Diabetologie (oder einen anderen Facharzt/Fachärztin mit Dignität Diabetologie)• Nach Vorkommen einer schweren Hypoglykämie Grad II oder III ist die Fahreignung nur unter der Bedingung einer kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGMS) oder Vornahme von 6-8 Blutzuckermessungen täglich zumindest während der nächsten zwei Jahre gegeben.

Analoges Basalinsulin: Analog-Insuline Insulin Detemir/Levemir[®], Insulin glargin/Lantus[®] oder Degludec/Tresiba[®]; **Glinide:** Starlix[®], Novonorm[®]; **Gliclazid:** Diamicon[®], Schweiz-adaptierter **Clark-Score** --> siehe SGED-Richtlinien (40)

Ausführliche Informationen finden sich in den SGED-Richtlinien:

http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Neue-Auto-Richtlinien_SGED_15-11-24_DE-DEFkorr.pdf

Merkblatt für Fahrzeuglenker mit Diabetes: <http://www.diabetesgesellschaft.ch/diabetes/recht-und-soziales/richtlinien-autofahren/>.

4. LITERATUR

1. Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 2011; 6: 107 S110.
2. Bopp M, et al.: Routine Data Sources Challenge International Diabetes Federation Extrapolations of National Diabetes Prevalence in Switzerland. Diabetes Care. 2011; 34(11): 2387–2389.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198273/>

3. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 3/2013. <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/>
4. Tabák AG et al.: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012; 379: 2279–2290.
5. Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie: Messung des HbA1c zur Diagnose des Diabetes mellitus – Stellungnahme der SGED/SSGD. 2010
http://sgedssgd.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/63_praxis-empfehlungen/Position-SGED_Diagnose-mit-HbA1c_2011_DE.pdf
6. Borm K, et al.: Erste Behandlungsschritte beim neuentdeckten Diabetes mellitus Typ 2 – praktische Tipps. Schweiz Med Forum 2012;12(48):929–935
7. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364-79.
8. Philippe J, et al.: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED). Schweiz Med Forum 2009; 9(3):50-55.
9. UKPDS-Folgestudie – Was folgt für die Diabetestherapie? arznei-telegramm 2009; 40:74-5.
10. Duckworth W, et al.: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
11. Vitamin B12-Mangel unter Einnahme von Metformin. Arznei-telegramm 2012;43:29-30.
12. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2012/08/08/jnci.djs328.abstract>
13. Gangji AS., et al.: A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 30 (2007) 389-394.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 4/2009. www.iqwig.de
15. Neues orales Antidiabetikum: DPP-IV-Hemmer Sitagliptin (Januvia®). Arznei-telegramm 2007; 38: 56-7.
16. Orales Antidiabetikum Vildagliptin. Arznei-telegramm 2008; 39: 66-7.
17. Antidiabetikum Liraglutid (Victoza®)–Plädoyer für die Marktrücknahme. Arznei-telegramm 2012; 43: 64.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2. www.iqwig.de
19. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al.: Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007 (25. Oktober); 357: 1716-30.
20. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05-08-urin-und-blutzuckerselbstmessung-bei-diabetes-mellitus-typ-2.1152.html - documents>
21. Stöckli R, Zimmerli L: Hypertonie und Diabetes. Schweiz Med Forum 2009;9(36):626-629.
22. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/PreventionTreatmentofHeartAttack/Aspirin-and-Heart-Disease_UCM_321714_Article.jsp - .Wf9RKLax81g
23. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2008;300(18):2134-2141. doi:10.1001/jama.2008.623
24. Diuretika und Diabetes mellitus. Arznei-telegramm 2008; 39: 3-4.
25. Nationale Versorgungsleitlinie. Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. 11/2011.
<http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/>
26. Mason L, et al.: Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ 2004;328(7446):991.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033881?dopt=Citation>
27. Urspeter Masche: Antiepileptika bei neuropathischen Schmerzen. Pharma-kritik. 15/2005.
28. Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 4/2012.
<http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/>
29. McBrien K, et al.: Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med. 2012;172(17):1296-1303.
30. Lipska KJ, et al.: Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. Diabetes Care 2011; 34(6): 1431–1437. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114336/>
31. deJager J, et al.: Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010 (20. Mai); 340: c2181.
32. Clar C, et al.: Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open. 2012;2(5).
33. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf
34. Scirica BM, et al.: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013; 369:1317-1326.
35. ADA: Standards of medical care in diabetes - 2016. http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S4
36. Zinman B, et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.
37. EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit SGLT-2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance)...die grosse Frage: ein Durchbruch? a-t 2015; 46: 95-7
38. Nationale Versorgungsleitlinie: Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 08/2011 (zuletzt geändert 01/2015)
39. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/chapter/Introduction>
40. Arbeitsgruppe SGED, SDG, SGRM: Richtlinien bezüglich Fahreignung und Fahrfähigkeit bei Diabetes mellitus. 08/2015. http://sgedssgd.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Neue-Auto-Richtlinien_SGED_15-11-24_DE-DEFkorr.pdf

41. Green JB, et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:232-242.
42. Jornayvaz FR: Erstbehandlung bei Verdacht auf Diabetes mellitus. Swiss Medical Forum 2015;15(47):1097-1103.
43. Marso SP, et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322.
44. Holman RR, et al.: Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:1228-1239.
45. Neal B, et al.: CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644.

4. ANHANG

Tabelle 3: Antidiabetika in der Übersicht

Antidiabetikum	Präparate (Beispiele)	Vorteile	Nachteile
Gut validierte Erstlinienmedikamente			
Metformin	(Metfin [®] , Glucophage [®])	gewichtsneutral	GI-Nebenwirkungen KI: Niereninsuffizienz
Sulfonylharnstoffe	Gliclazid (Diamicon [®] und Generika); Glibenclamid (Daonil [®] , Euglucon [®] , Generika); Glimepirid (Amaryl [®])	rasch wirksam, <u>nur</u> Gliclazid ist zu empfehlen	Gewichtszunahme, Hypoglykämie (insb. Glibenclamid)
Insulin		keine Dosisgrenze, schnell wirksam, verbessert Lipidprofil	Monitoring, Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Insulinanaloga teuer
Weniger gut validierte, eingeschränkt empfohlene Medikamente			
GLP-1-Agonist	Exenatid (Byetta [®] , Bydureon [®]); Liraglutid (Victoza [®]); Dulaglutid (Trulicity [®])	Gewichtsabnahme, Liraglutid kardioprotektiv	Injektion, GI-Nebenwirkungen, Langzeitsicherheit unklar, teuer.
Gliptine (DPP-IV-Hemmer) (auch mit Metformin kombiniert)	Saxagliptin (Onglyza [®] , Kombiglyze XR [®]) Sitagliptin (Januvia [®] , Janumet [®] , Janumet XR [®] , Xelevia [®]) Vildagliptin (Galvus [®] , Galvumet [®]) Linagliptin (Trajenta [®] , Jentadueto [®]) Alogliptin (Vipidia [®] , Vipodomet [®])	gewichtsneutral	Langzeitsicherheit z. T. unklar, teuer, kardiovaskulär neutral; Saxagliptin ev. erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko. Nierenadaptation notwendig (ausser Linagliptin), Kontrolle der Leberwerte bei Vitagliptin.
SGLT-2-Inhibitor (auch mit Metformin kombiniert)	Canagliflozin (Invokana [®] , Vokanamet [®]) Dapagliflozin (Forxiga [®]) Empagliflozin (Jardiance [®] , Jardiance Met [®])	Gewichtsreduktion, BD-Senkung Reduktion von kv Ereignissen und Verminderung der Mortalität bei Patienten mit etablierter kv Erkrankung	genitale Infekte, Harnwegsinfektion, selten Ketoazidose, Langzeitsicherheit unklar
Nicht empfohlene Antidiabetika			
Alpha-Glucosidasehemmer	Acarbose (Glucobay [®])	gewichtsneutral	GI-Nebenwirkungen, 3 x/Tag-Dosierung, teuer
Pioglitazon	Actos [®]	verbessert Lipidprofil	Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Frakturrisiko, Blasen-tumor (?), teuer
Glinide	Repaglinid (NovoNorm [®] und Generika), Nateglinid (Starlix [®])	bei Niereninsuffizienz wegen kurzer HWZ	Mehrmals tägliche Dosierung, Gewichtszunahme, Hypoglykämie, teuer

Tabelle 4: Übersicht Antidiabetika und Limitationes

Antidiabetikum	Präparate (Beispiele)	Limitationes
Gut validierte Erstlinienmedikamente		
Metformin	(Metfin [®] , Glucophage [®])	keine
Sulfonylharnstoffe (SH)	Gliclazid (Diamicon [®] + Generika)	keine
Insulin		keine
Weniger gut validierte, eingeschränkt empfohlene Medikamente		
GLP-1-Agonisten	Exenatid (Byetta [®] , Bydureon [®])	<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Metformin, einem SH oder einer Kombination aus Metformin und SH, wenn durch diese OAD keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird. Als Kombinationstherapie mit Basalinsulin +/- Metformin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vom Krankenversicherer vergütet
	Liraglutid (Victoza [®])	<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Metformin, einem SH oder einer Kombination aus Metformin und einem SH oder Metformin und Pioglitazon, wenn durch diese OAD keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird. In Kombination mit Basalinsulin ausschliesslich bei Patienten mit ungenügender BZ-Kontrolle unter vorgängiger Therapie mit Metformin und Victoza[®]. Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vom Krankenversicherer vergütet.
	Dulaglutid (Trulicity [®])	<ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit Metformin, oder einer Kombination aus Metformin und einem SH oder Metformin und Pioglitazon, wenn die Behandlungen mit Metformin oder mit den jeweiligen Zweifachkombinationen ungenügend wirksam sind. In Kombination mit prandialem (kurzwirksamem) Insulin +/- Metformin, ausschliesslich bei Patienten mit ungenügender BZ-Kontrolle unter vorgängiger Therapie mit Metformin und Trulicity. Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vergütet.
Gliptine (DPP-IV-Hemmer)	Saxagliptin (Onglyza [®] , Kombiglyze XR [®])	<ul style="list-style-type: none"> ausschliesslich in Kombination mit Metformin, einem SH, Pioglitazon oder mit Insulin, wenn mit den bisherigen OAD oder mit Insulin keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird oder wenn eines der OAD nicht vertragen wird. als Dreifachtherapie ausschliesslich in Kombination mit Metformin und einem SH, wenn mit Metformin und SH (als Zweifachkombination) keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird. Kombinationstherapien mit weiteren OAD → Gutsprache durch den Krankenversicherer nach Konsultation des Vertrauensarztes.
	Sitagliptin (Januvia [®] , Janumet [®] , Janumet XR [®] , Xelevia [®])	<ul style="list-style-type: none"> für Patienten, welche mit den bisherigen OAD und/oder Insulin ungenügend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen. Kombinationstherapien mit weiteren OAD, ausser SH und/oder Insulin → Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach Konsultation des Vertrauensarztes.
	Vildagliptin (Galvus [®] , Galvumet [®])	<ul style="list-style-type: none"> für Patienten, welche mit den bisherigen OAD nur ungenügend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen. Als Zweifachkombination mit Metformin oder SH oder Glitazon, wenn Metformin oder SH oder Glitazon allein keine ausreichende BZ-Kontrolle bieten. Als Dreifachkombination mit Metformin und SH, wenn Zweifachkombination mit diesen Substanzen keine ausreichende BZ-Kontrolle bieten. In Kombination mit Insulin (+/- Metformin), wenn Diät, körperliche Bewegung und eine stabile Dosis Insulin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bieten. Kombinationstherapien mit weiteren oralen Antidiabetika → Gutsprache durch den Vertrauensarzt der Krankenversicherer.
	Linagliptin (Trajenta [®] , Jentadueto [®])	<ul style="list-style-type: none"> für Patienten, welche mit den bisherigen OAD nur ungenügend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen. In Kombination ausschliesslich mit Metformin, einem SH, Glitazon oder einer Kombination aus Metformin und SH, wenn durch diese OAD keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird. Kombinationstherapien mit weiteren OAD → Gutsprache durch Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des

		Vertrauensarztes.
	Alogliptin (Vipidia [®] , Vipodomet [®])	<ul style="list-style-type: none"> • ausschliesslich in Kombination mit Metformin, einem SH oder mit Insulin, wenn mit den bisherigen Therapien keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird. • Kombinationstherapien mit weiteren Antidiabetika → Gutsprache durch den Krankenversicherer nach Konsultation des Vertrauensarztes.
SGLT-2-Inhibitor	Empagliflozin (Jardiance [®] , Jardiance Met [®])	<ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden können. • In Kombination mit Metformin, alleine oder in Kombination mit einem SH oder Insulin, alleine oder in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff, wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird. • Kombinationstherapien mit weiteren OAD → Gutsprache durch den Krankenversicherer nach Konsultation des Vertrauensarztes.
	Dapagliflozin (Forxiga [®])	<ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn durch Diät und gesteigerte körperliche Aktivität keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird. • In Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin, DPP4-Inhibitoren, SH) und/oder Insulin (+/- Metformin), wenn diese Medikamente keine ausreichende BZ-Kontrolle ermöglichen • Kombinationstherapien mit weiteren Antidiabetika → Gutsprache durch den Krankenversicherer nach Konsultation des Vertrauensarztes.
	Canagliflozin (Invokana [®] , Vokanamet [®])	<ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden können. • in Kombination mit Metformin, mit SH (+/- Metformin) oder mit Insulin (+/- Metformin), wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende BZ-Kontrolle erreicht wird. • Kombination mit weiteren Antidiabetika → Gutsprache durch den Krankenversicherer nach Konsultation des Vertrauensarztes.
Nicht empfohlene Antidiabetika		
Alpha-Glucosidasehemmer	Acarbose (Glucobay [®])	keine
Pioglitazon	Actos[®]	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung, wenn die HbA1c-Werte mit anderen oralen Standard-Antidiabetika nicht erreicht werden können.
Glinide	Repaglinid (NovoNorm [®] + Generika), Nateglinid (Starlix [®])	keine

IMPRESSUM

Diese Guideline wurde im November 2017 aktualisiert.

© Verein mediX

Herausgeber:

Dr. med. Felix Huber

Redaktion (verantw.):

Dr. med. Uwe Beise

Autoren:

Dr. med. Sébastien Thalmann

Dr. med. Sibylle Kohler

Dr. med. Uwe Beise

Dr. med. Felix Huber

Diese Guideline wurde ohne externe Einflussnahme erstellt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten gegenüber der Industrie oder anderen Einrichtungen oder Interessengruppen. mediX Guidelines enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für bestimmte Beschwerdebilder oder Behandlungssituationen. Jeder Patient muss jedoch nach seinen individuellen Gegebenheiten behandelt werden.

mediX Guidelines werden mit grosser Sorgfalt entwickelt und geprüft, dennoch kann der Verein mediX für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Gewähr übernehmen.

Alle mediX Guidelines im Internet unter www.medix.ch

Der Verein mediX ist ein Zusammenschluss von Ärztenetzen und Ärzten in der Schweiz

Verein mediX, Sumatrastr.10, 8006 Zürich

Rückmeldungen bitte an: uwe.beise@medix.ch