



Typ-2-Diabetes in der Hausarztpraxis – die richtige Therapie für den richtigen Patienten

Dr. med. Petra Sandow, Berlin; Dr. med. Marcel Kaiser, Frankfurt am Main

Zusammenfassung

Heute stehen verschiedene moderne Optionen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 – einer der weltweit häufigsten Erkrankungen – zur Verfügung. Diese tragen dazu bei, die Stoffwechsellage zu stabilisieren und das Risiko für Folgeerkrankungen zu mindern. In der Versorgung hat sich daher eine patientenorientierte Therapieplanung durchgesetzt, bei der neben der Blutzuckersenkung insbesondere die Reduktion kardiovaskulärer und renaler Risiken im Fokus stehen.

Lernen Sie hier die aktualisierten Empfehlungen zur Diagnosestellung kennen und erfahren Sie praxisnah, welche Faktoren bei Menschen mit Typ-2-Diabetes bei der Therapieplanung und Wirkstoffwahl zu beachten sind, wann der Einstieg in eine Insulintherapie indiziert ist und wie dies gelingen kann.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die aktualisierten Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Diagnosestellung,
- ✓ Therapieempfehlungen zur Therapieintensivierung,
- ✓ Zeitpunkt und Effekte einer Therapie mit modernen Basalinsulinen,
- ✓ praxisnahe Tipps zur Umsetzung der Insulintherapie.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

NOVO NORDISK PHARMA GMBH



EINLEITUNG

Diabetes mellitus zählt schon heute weltweit zu den häufigsten Erkrankungen – und die Tendenz ist weiter steigend. Dabei handelt es sich in der überwiegenden Mehrheit der Fälle um Diabetes mellitus Typ 2 [1]. Bereits jede fünfte Person über 65 Jahre berichtete in einer deutschlandweiten Befragungsstudie des Robert Koch-Instituts von einem bekannten Diabetes mellitus, wobei die überwiegende Mehrheit in Haus- oder Allgemeinarztpraxen betreut wird [2, 3]. Nun wurde in der aktualisierten Version der Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes Typ 2 ein neuer Diagnosealgorithmus vorgestellt [3].

AKTUALISIERTE DIAGNOSTIK: ZWEI PATHOLOGISCHE PARAMETER

Voraussetzung für die Einleitung der Diagnostik ist ein konkreter klinischer oder laborchemischer Verdacht auf Typ-2-Diabetes. Zudem soll auch bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes eine Untersuchung auf das Vorliegen eines Diabetes angeboten werden [3]. Wesentlich ist, dass die Diagnose Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der Anamnese, der klinischen Befunde und auf Basis von bestätigten Laborwerten erfolgt. Daher ist es wichtig, im klinischen Alltag zwischen Diagnosestellung und Therapiekontrolle zu unterscheiden. Während die Therapiekontrolle bei bestehender Diagnose im klinischen Alltag auch mittels Kapillarblut erfolgen kann, sind zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes eine venöse Blutabnahme und die Anwendung standardisierter, qualitätsgesicherter Labormethoden unerlässlich.

Die Diagnose eines Typ-2-Diabetes erfolgt wie bereits bekannt anhand der Nüchternplasmaglukose (NPG), des HbA_{1c}-Wertes oder gegebenenfalls über eine Gelegenheitsplasmaglukose (GPG). Neu ist, dass nun nicht nur einer, sondern zwei dieser drei Parameter im pathologischen Bereich vorliegen müssen, erst dann kann die Diagnose Typ-2-Diabetes gestellt werden. Während somit in der Vergangenheit bereits eine mehrfach isoliert erhöhte NPG bei einem nur gering erhöhten HbA_{1c} die Diagnose Typ-2-Diabetes bedeutet hätte, ist dies nach den aktualisierten Kriterien nicht mehr ausreichend. Sind die Ergebnisse zweier Werte widersprüchlich, wird empfohlen, einen dritten Parameter zu erheben oder einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) durchzuführen (● **Abb. 1**).



Abbildung 1
Aktualisierter Diagnostik-Algorithmus der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Daten nach [3]

Dabei bleiben die Grenzwerte für pathologische Bereiche der Parameter unverändert bestehen. Während somit beispielsweise HbA_{1c}-Werte von <5,7 % und NPG-Werte von < 100 mg/dl im Normbereich liegen, zeigen NPG-Werte ≥126 mg/dl (oder ≥7 mmol/l), HbA_{1c}-Werte von ≥6,5 % und GPG-Werte von 200 mg/dl (oder ≥11,1 mmol/l) einen Diabetes mellitus an, sofern jeweils zwei dieser Werte in diesen pathologischen Bereichen liegen (● **Tab. 1**).

	Kein Diabetes ¹	Erhöhtes Risiko für Diabetes	Diabetes
NPG	<100 mg/dl ² (<5,6 mmol/l)	100 bis 125 mg/dl ² (5,6 bis 6,9 mmol/l)	≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l)
HbA_{1c}²	<5,7 % (<39 mmol/mol)	5,7 bis 6,5 % (39 bis 48 mmol/mol)	≥6,5 % (≥48 mmol/mol)
GPG			≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l)

¹Besonderheiten/Einflussfaktoren (u. a. Alter) siehe auch Tab 2.
²Die DEGAM, AkdÄ, DGFW und DGP schließen sich den WHO-Grenzwerten für die NPG an: kein Diabetes <110 mg/dl (<6,1 mmol/l), erhöhtes Risiko für Diabetes 110 bis 125 mg/dl (6,1 bis 6,9 mmol/l)

Tabelle 1
 Laborkriterien zur Diagnosestellung Diabetes mellitus. Daten nach [3]

Abkürzungen
 NPG = Nüchternplasmaglukose
 GPG = Gelegenheitsplasmaglukose

HbA_{1c}-WERT – BEEINFLUSSENDE FAKTOREN BERÜCKSICHTIGEN

Allerdings ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der HbA_{1c}-Wert durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird und daher nur dann aussagekräftig ist, wenn mit hinreichender Sicherheit keine Störfaktoren oder Einflussgrößen vorliegen [3]. Daher gilt es, den HbA_{1c}-Wert immer im Kontext des Patienten, seiner Begleiterkrankungen und der Begleitmedikation zu interpretieren.

Ein wesentlicher Faktor ist das Alter, da mit dem Älterwerden HbA_{1c}-Werte leicht ansteigen. So zeigen zwei Kollektive in Deutschland mit über 15.000 nicht diabetischen Erwachsenen übereinstimmend, dass der Referenzbereich für einen „normalen“ HbA_{1c}-Wert bei Menschen unter 40 Jahren bis 6 % reicht, aber bei Menschen über 60 Jahren darüber liegt (● **Tab. 2**) [4]. Für den Praxisalltag bedeutet dies, dass bei einer 78-jährigen ansonsten gesunden Patientin ohne weitere diabetische Folgeerkrankungen auch ein HbA_{1c} von 6,5 % noch toleriert werden kann.

Alter	Roth J et al., 2016 (n = 6.783)	Masuch A et al., 2019 (n = 8.665)
<40 Jahre	4,6–5,9 % (27–41 mmol/mol)	4,0–6,0 % (20–42 mmol/mol)
40<60 Jahre	4,8–6,2 % (29–44 mmol/mol)	4,1–6,2 % (21–44 mmol/mol)
≥60 Jahre	5,0–6,4 % (31–46 mmol/mol)	4,4–6,6 % (25–49 mmol/mol)

Tabelle 2
 Altersabhängige Referenzbereiche (2,5- bis 97,5-Perzentile) für HbA_{1c}-Werte für Erwachsene ohne Diabetes mellitus in zwei Kollektiven in Deutschland. Daten nach [3, 4]

Weitere wichtige Faktoren für falsch hohe HbA_{1c}-Werte, die es zu berücksichtigen gilt, sind Anämien jeglicher Art. Insbesondere recht häufig ist eine Eisenmangelanämie, aber auch Anämien durch Folsäure- oder Vitamin-B₁₂-Mangel können einen pseudohohen HbA_{1c}-Wert zur Folge haben (● **Tab. 3**). Weiterhin spielt die Ethnizität eine Rolle, mit einem leicht höheren physiologischen HbA_{1c}-Wert bei Afroamerikanern als bei Kaukasiern. Zudem können Hämoglobinopathien den HbA_{1c}-Wert in beide Richtungen verfälschen. Mögliche Ursachen für falsch niedrige HbA_{1c}-Werte sind sämtliche Faktoren, die zu einem hohen Erythrozyten-Turnover führen, wie auch hämolytische Anämien, Blutverlust (Blutspende!) oder Bluttransfusion. Eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion geht mit einer verkürzten Erythrozytenüberlebensdauer einher und kann zu falsch niedrigen HbA_{1c}-Werten führen, ebenso wie bestimmte Medikamente oder Eisensupplementierung.

<p>„Falsch“ HOHE Werte von HbA_{1c} können verursacht werden durch</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ unter anderem Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover vermindern, ■ Alter (s. Text und Tab. 2), ■ Anämien (z. B. Eisen-, Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel), Infekt- und Tumoranämie, ■ Splenektomie und aplastische Anämie, ■ Organtransplantation, ■ Hämoglobinopathien, ■ Pharmaka (hohe Dosen ASS, Immundeprimativa, Proteaseinhibitoren), ■ Ethnizität HbA_{1c}-Wert ~4 mmol/mol HB (~0,4 %) höher bei Afroamerikanern.
<p>„Falsch“ NIEDRIGE Werte von HbA_{1c} können verursacht werden durch</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ unter anderem Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen, ■ hämolytische Anämie, ■ Blutverlust, ■ nach Bluttransfusionen, ■ Leistungssport, ■ große Höhen, ■ Schwangerschaft, ■ eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion mit verkürztem Erythrozytenüberleben, ■ ernährungsbedingt (hoher Alkohol-/Fett-Konsum), ■ Hämoglobinopathien, ■ Pharmaka, wie Erythropoetin, Eisensupplementierung.

Tabelle 3
Den HbA_{1c}-Wert beeinflussende Faktoren. Daten nach [3]

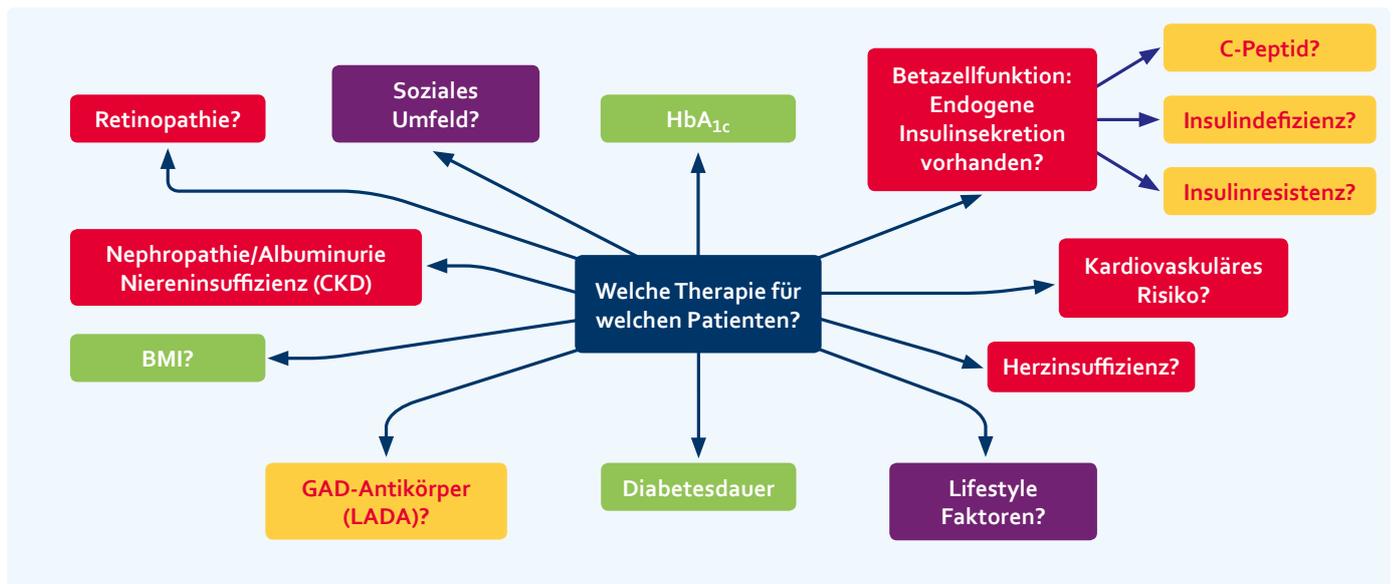
Im Praxisalltag bedeutet dies, auch mögliche Störfaktoren im Blick zu haben und diese im Kontext des gesamten Patienten zu interpretieren. Bei nicht plausiblen Ergebnissen empfiehlt es sich, eine ergänzende Diagnostik durchzuführen wie etwa ein Blutbild, um so z. B. eine Anämie erkennen oder ausschließen zu können. Auch ein Blutzuckertagesprofil kann wichtige Informationen zur Diagnosestellung und Therapieentscheidung liefern. Ziel ist es, ein korrektes Gesamtbild des Patienten zu erfassen.

INDIVIDUELLE THERAPIE: DER GESAMTE PATIENT IM BLICK

Auch die Therapieplanung hat sich zunehmend zu einem patientenorientierten Ansatz entwickelt, der nicht nur die Blutzuckersituation, sondern die gesamte Ausgangssituation des Patienten im Blick hat. Dazu zählt vor allem auch eine Abschätzung diabetesassoziierter kardiovaskulärer und/oder renaler Ereignisse, um so eine patientengerechte individuellere Therapie anbieten zu können. Im Praxisalltag werden als Basisparameter zur Therapieplanung zunächst meist der HbA_{1c}-Wert, die Diabetesdauer sowie der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Weiterhin spielen auch Faktoren wie Lebensstil/Ernährung/Bewegung, die familiäre/genetische Disposition sowie das soziale Umfeld eine wichtige Rolle bei der Therapiewahl (● **Abb. 2**). Um individuell abzuschätzen, ob der Diabetes vorwiegend durch eine Insulindefizienz (Betazellstörung) oder eine Insulinresistenz hervorgerufen wird, kann eine C-Peptid-Messung erfolgen [3]. Als erste grobe, klinische Einschätzung ist häufig die Faustregel zutreffend, dass bei massiv adipösen Patienten vorwiegend eine Insulinresistenz vorliegt, während bei schlanken Menschen hauptsächlich eine Insulindefizienz angenommen werden kann. Gerade bei eher schlanken Patienten mit (vermeintlichem) Typ-2-Diabetes sollte auch die Möglichkeit eines sogenannten „latent autoimmune diabetes in adults“ (LADA) bedacht werden. Zur Abklärung, ob dieser verzögert einsetzende, autoimmunbedingte Diabetes beim Erwachsenen vorliegt, empfiehlt sich eine Bestimmung der GAD-Antikörper. Diese richten sich gegen das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) und gelten als der empfindlichste Marker für LADA-Diabetes [5]. Relevant ist dies, da Patienten mit LADA-Diabetes früher oder später einen klinisch relevanten Insulinmangel entwickeln und pathophysiologisch als Typ-1-Diabetes klassifiziert werden. Die

Behandlung dieser Patienten sollte daher in der Regel primär mittels Insulintherapie erfolgen.

Weiterhin wesentlich für die Therapieentscheidung sind zusätzlich bestehende Begleiterkrankungen wie u. a. Hypertonie und Dyslipidämie, der mikrovaskuläre Status der Netzhaut, das kardiovaskuläre Risiko und das renale Risiko [3]. Insbesondere kardiologische Veränderungen wie etwa eine linksventrikuläre Hypertrophie, bekannte oder manifeste Atherosklerose und subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen stellen ebenso kardinale Risikofaktoren dar wie eine sinkende geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) oder eine Albuminurie und sollten in eine patientengerechte Therapiewahl einfließen.



Insgesamt ergeben sich meist zwei Blickwinkel auf die individuell richtige Therapiewahl: Zum einen gilt es, den Blutzucker zu kontrollieren, um Folgeerkrankungen zu reduzieren bzw. zu vermeiden. Diesbezüglich gilt der HbA_{1c}-Wert – immer unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren – als Surrogat für die Blutzuckereinstellung. Zeitgleich sollte immer auch das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse beurteilt und durch die Gabe von Wirkstoffen, die diese Endpunkte reduzieren, bei der Therapieplanung adressiert werden.

KARDIO- UND RENOPROTEKTIVE WIRKSTOFFE

Vor diesem Hintergrund haben in den letzten Jahren die Wirkstoffklassen der Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) und der „Sodium-glucose linked transporter 2“-Inhibitoren (SGLT-2i) zunehmend an Bedeutung gewonnen, da bestimmte Präparate aus diesen Wirkstoffklassen in kardiovaskulären Outcome-Studien eine umfassende Evidenz zur Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse geliefert haben [6–13]. Die beiden Therapieprinzipien basieren auf unterschiedlichen Wirkmechanismen, wobei beide sowohl Blutzucker als auch das Gewicht effektiv senken und zudem einen positiven Effekt auf den Blutdruck haben. Substanzen beider Wirkstoffklassen zeigten neben einer Endpunkt-reduktion bezüglich schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse oder kardiovaskulärer Mortalität auch positive Effekte auf umfangreiche renale Endpunkte. Dabei wiesen insbesondere SGLT-2i ausgeprägte Effekte auf harte renale Endpunkte sowie positive Effekte bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf, während GLP-1-RA aufgrund ihrer vermutlich pleiotropen antiatherosklerotischen Effekte eine Reduktion zerebraler Ischämien aufwiesen (● Abb. 3) [14–21].

Abbildung 2

Faktoren, die in die individuelle Therapieentscheidung bei Typ-2-Diabetes einfließen sollten.

Daten nach [3]

Abkürzungen

BMI = Body-Mass-Index

GAD = Glutaminsäure-Decarboxylase

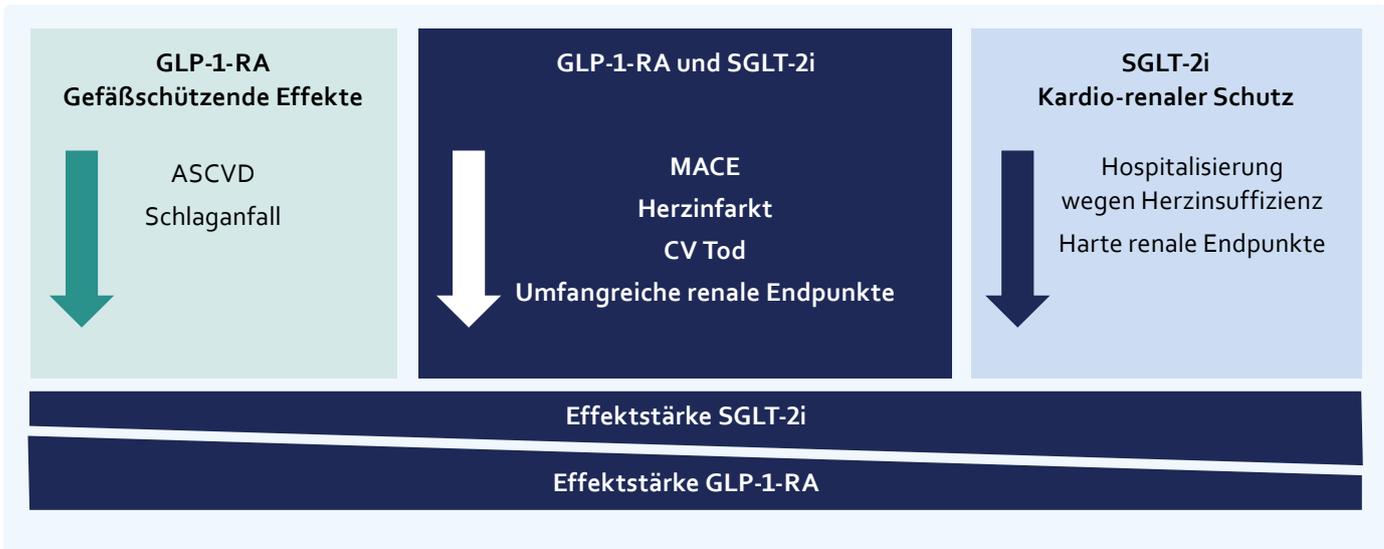


Abbildung 3

Kardio- und renoprotektive Effekte moderner Therapien mit GLP-1-RA und SGLT-2i. Daten nach [14-21]

Abkürzungen

ASCVD = atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen

MACE = schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall)

CV = kardiovaskulär

GLP-1-RA = Glucagon-like Peptide-1 Rezeptoragonisten

SGLT-2i = „Sodium-glucose linked transporter 2“-Inhibitoren



*Name verändert; Patientenfall von Dr. med. Marcel Kaiser, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Frankfurt/Main

Viele Patienten profitieren allerdings aufgrund ihrer vielfältigen Begleiterkrankungen oftmals von beiden Wirkstoffklassen. Daher sind diese beiden Substanzklassen für die moderne Diabetologie unverzichtbar und ihre Verordnung wird mit steigendem kardio-renalen Risiko umso zwingender. Wesentlich für die Therapiewahl ist allerdings auch, dass nicht für alle Substanzen der Wirkstoffklassen der GLP-1-RA und SGLT-2i die gleichen kardio- und renoprotektiven Effekte gezeigt wurden. Eine gleichzeitige Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer und renaler Endpunkte ist für den SGLT-2i Empagliflozin und für die GLP-1-RA Dulaglutid, Semaglutid und Liraglutid gezeigt [3]. Für den SGLT-2i Dapagliflozin wurde die Reduktion renaler Endpunkte gezeigt, nicht aber die Reduktion schwerer CV-Endpunkte.

Werden nach Ausschöpfung der Basismaßnahmen und Gabe oraler Antidiabetika einschließlich GLP-1-RA allerdings die individuellen Therapieziele dennoch nicht erreicht, so ist gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie die Indikation zur Insulintherapie gegeben [3]. Der folgende Fall einer Patientin veranschaulicht, wie deren Einsatz im Praxisalltag mit den Patienten besprochen und gemeinsam mit ihnen umgesetzt werden kann.

Fallbeispiel: Lieselotte, 72 Jahre, Typ-2-Diabetes

Bei der 72-jährigen Lieselotte* besteht die Diagnose Typ-2-Diabetes seit 23 Jahren. Ihr BMI liegt bei knapp 30, sie ernährt sich allerdings gesund und geht regelmäßig schwimmen. Auch das Rauchen hat sie seit ihrer Diabetesdiagnose aufgegeben. Lieselotte ist pensionierte Kriminalkommissarin und eine gut informierte, sehr strukturierte Frau, die ihre Erkrankung ernst nimmt und auf ihre Medikation und Gesundheit achtet. Sie lebt allein und reist sehr gern, nicht zuletzt, um ihre in Frankfurt und in den USA lebenden Töchter und Enkel zu besuchen. Recht typisch für eine langjährige Betroffene mit metabolischem Syndrom ist auch der seit 20 Jahren bestehende Hypertonus. Zudem erhielt sie vor vier Jahren aufgrund einer Eingefäßserkrankung einen Stent. Auch paroxysmales Vorhofflimmern sowie bereits eine Nephropathie mit Mikroalbuminurie liegen vor. Die verordnete Diabetestherapie ist bereits leitliniengerecht auf bestehende Komorbiditäten abgestimmt und umfasst neben Metformin (zweimal täglich 1000 mg) auch den SGLT-2i Empagliflozin (10 mg einmal täglich) und den GLP-1-RA Semaglutid (1 mg einmal wöchentlich). Somit erhält sie bereits drei Medikamente mit stark senkendem Effekt auf den HbA_{1c}-Wert; ebenso ist ihr renales und kardiovaskuläres Risiko adressiert. Dennoch stieg der HbA_{1c}-Wert innerhalb eines halben Jahres von 7,5 % auf 8,5 % an; auch ihre Nieren-

funktion verschlechterte sich leicht (● Tab. 4). Zur weiteren Therapieplanung und -besprechung wurde die Patientin in die diabetologische Schwerpunktpraxis überwiesen.

	08.03.22 14:34	02.12.21 14:34	11.10.21 13:51	10.08.21 13:46
HbA_{1c} (NGSP) %	8,5 4,8–5,6	8,2 4,8–5,6	7,8 4,8–5,6	7,5 4,8–5,6
HbA_{1c} (IFCC) mmol/mol	69,5 29–38	66,6 29–38	61,3 29–38	58,7 29–38
NPG mg/dl	159 74–100	134 74–100		107 74–100
Kreatinin (Jaffe) mg/dl	1,14 0,66–1,09	1,06 0,66–1,09	1,1 0,66–1,09	0,96 0,66–1,09
MDRD-Formel (Kreatinin) GFR	52 ≥60	56,4 ≥60	54 ≥60	63,5 ≥60

Wann ist eine Insulintherapie indiziert?

Bei dieser Patientin ist gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie die Indikation für eine Insulintherapie klar gegeben: Trotz maximaler Ausschöpfung der Vortherapie mit oralen Antidiabetika einschließlich GLP-1-RA werden die Therapieziele bei dieser adhärenenten, gesundheitsbewussten Patientin nicht mehr erreicht [3].

Im Praxisalltag kann es zudem sinnvoll sein, bei schlanken oder nur gering übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes die ansonsten geltende Regel „bei Einstieg in die Injektionstherapie hat die Therapie mit GLP-1-RA Vorfahrt vor einer Insulintherapie“ aufzuweichen, da diese Subpopulation oftmals eher früh im Diabetesverlauf eine Insulintherapie benötigt und häufig deutlich von einer niedrig dosierten Insulintherapie profitiert.

Weiterhin ist eine Insulintherapie auch bei Patienten mit akut entgleister Stoffwechsellage angezeigt, die nach Erreichen der Blutzuckersenkung gegebenenfalls wieder deeskaliert werden kann. Diesbezüglich kann in der Praxis als sehr grober Richtwert ein zweistelliger HbA_{1c}-Wert aufgrund akuter Stoffwechsellage gelten, um eine Insulintherapie zu erwägen. Diese Entscheidung sollte auf den Patienten abgestimmt und mit ihm besprochen werden. So kann im Einzelfall, z. B. bei relevanter, sehr zuckerreicher Fehlernährung und niedrigem zweistelligen HbA_{1c}-Wert, möglicherweise auch noch durch deutliche Lebensstiländerung (Ernährungsumstellung, Bewegung) und eine moderne kombinierte Pharmakotherapie eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden. Bei einem adipösen Patienten und einem HbA_{1c}-Wert im deutlich zweistelligen Bereich infolge akuter Stoffwechsellage ist hingegen der Einstieg in eine Insulintherapie empfehlenswert, kann aber in Kombination mit Lebensstilmaßnahmen und moderner Pharmakotherapie oftmals bereits in geringer Dosierung ausreichend sein und im weiteren Verlauf möglicherweise auch wieder beendet werden. Ebenfalls indiziert ist eine Insulintherapie auch bei Gabe diabetogener Medikamente (z. B. Glukokortikoide), bei Trauma oder schweren Infekten. Auch bei Patienten mit fortschreitender chronischer Nierenerkrankung und präterminaler oder terminaler Niereninsuffizienz, bei denen andere Therapieprinzipien nicht mehr ausreichend wirken oder eingesetzt werden können, ist der Einstieg in eine Insulintherapie unverzichtbar [3]. Ganz wesentlich in diesem Zusammenhang: Ist der Beginn einer Insulintherapie angezeigt, sollte diese ohne weitere Verzögerung begonnen und konsequent umgesetzt werden.

Tabelle 4

HbA_{1c}-Anstieg trotz maximaler oraler antidiabetischer Pharmakotherapie einschließlich GLP-1-RA. Messwerte in roter Schrift, darunter jeweils die Referenzbereiche (schwarze Schrift).

Patientenfall aus der diabetologischen Schwerpunktpraxis von Dr. med. Marcel Kaiser.

Abkürzungen

NGSP = National Glycohemoglobin Standardisation Program

IFCC = International Federation for Clinical Chemistry

NPG = Nüchternplasmaglukose

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

WIE IN DIE INSULINTHERAPIE EINSTEIGEN?

Unabhängig von der Vortherapie wird zum Einstieg in die Insulintherapie ein Basalinsulin empfohlen, wobei die bisherige Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder GLP-1-RA beizubehalten ist [3]. Erst wenn auch unter dieser sogenannten basal unterstützten Therapie das Therapieziel nicht mehr erreicht wird, soll gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie eine Insulintherapie mit kurzwirksamem Bolusinsulin zusätzlich zum Basalinsulin (ggf. als Mischinsulin) zum Einsatz kommen. Erfahrungsgemäß ist für viele Patienten eine mit Basalinsulin unterstützte Therapie über viele Jahre ausreichend. Die intensivierete Insulintherapie kommt im klinischen Alltag daher heutzutage in der Regel deutlich später zum Einsatz, als dies noch vor 15 Jahren der Fall war.

Die Behandlung mit einem Basalinsulin in Kombination mit der bestehenden Vortherapie bietet eine gute Einstiegsmöglichkeit in die Insulintherapie und ist von den Patienten gut und verhältnismäßig unkompliziert umsetzbar (● Tab. 5) [3]. Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingesetzt werden und trägt zu einer weiteren Senkung der Nüchtern glukose bei. Zudem geht eine Basalinsulintherapie mit einem geringeren Hypoglykämierisiko und einem günstigeren Verlauf des Körpergewichtes einher als eine intensivierete Insulintherapie.

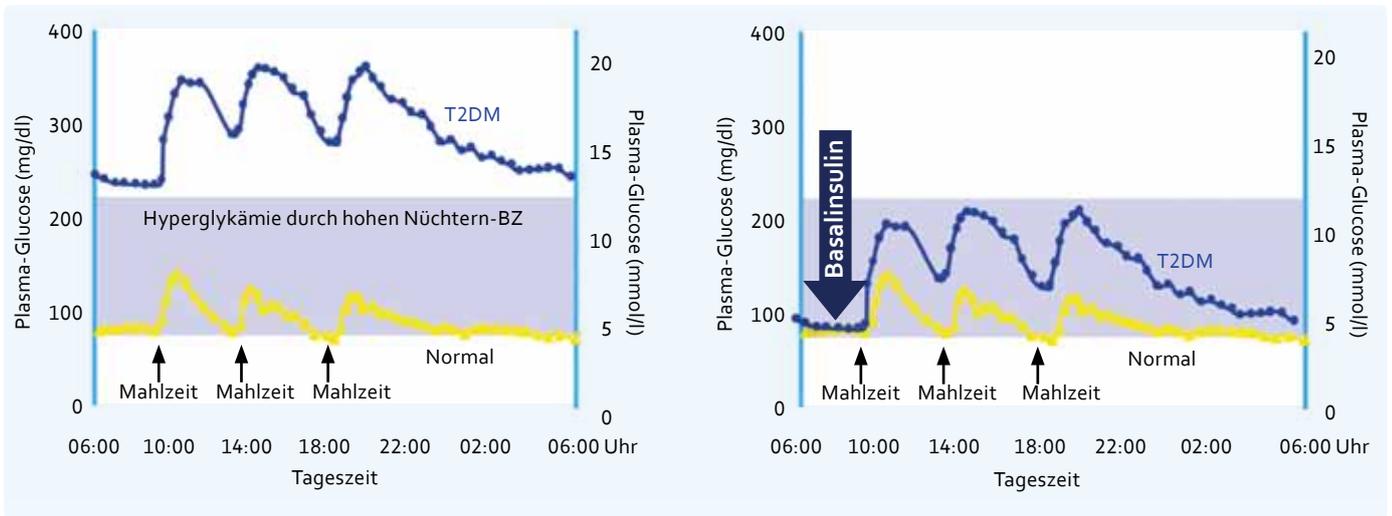
Tabelle 5
Einstiegsmöglichkeiten in die Insulintherapie mit Basalinsulin und deren Eigenschaften. Daten nach [3]

Abkürzungen
GLP-1-RA = Glucagon-like peptide 1-Rezeptoragonist
OAD = orale Antidiabetika

THERAPIE	ANMERKUNGEN
Basalinsulin + OAD Kombination eines Basalinsulins mit oralen Antidiabetika (in der Regel Metformin)	<ul style="list-style-type: none"> ■ geeignet zum Einstieg in eine Insulintherapie, gute Akzeptanz ■ Senkung der Nüchtern glukose ■ Mahlzeitenunabhängig ■ geringerer Schulungsaufwand ■ niedriges Hypoglykämierisiko ■ einfaches Monitoring (in der Titrationsphase und bei Notwendigkeit zur Eskalation oder Deeskalation Nüchtern glukosemessung)
Kombination von Basalinsulin mit s.c. zu verabreichenden GLP-1-RA mit/ohne OAD	<ul style="list-style-type: none"> ■ einfacher Beginn, einfache Dauertherapie ■ weniger Insulinbedarf ■ weniger starke Gewichtszunahme oder gewichtsneutral ■ mäßige gastrointestinale Verträglichkeit (vor allem initial)

NÜCHTERNBLUTZUCKERKONTROLLE VERBESSERT GESAMTES PROFIL

Ziel ist es, durch zusätzliche Gabe des Basalinsulins die Betazellen zu unterstützen, um so eine grundlegende Stabilisation des Blutzuckers mit guten Nüchternblutzuckerwerten und einem guten Gleichgewicht zwischen den Mahlzeiten zu erreichen – und so letztlich die Wirkung der bisherigen Therapeutika auch bezüglich postprandialer Blutzuckerwerte wieder zu verbessern (● Abb. 4) [22–25]. Es wird davon ausgegangen, dass die Basalinsulin-unterstützte antidiabetische Therapie pathophysiologisch zu einer Entlastung der Betazellen mit Verbesserung der körpereigenen Insulinsekretion auch zu den Mahlzeiten und damit insgesamt zu einer Verbesserung des Blutzuckertagesprofils führt. Im klinischen Alltag kann oftmals schon mit wenigen Einheiten Basalinsulin in Kombination mit den bisherigen Therapeutika eine deutliche Reduktion und Stabilisierung der Blutzuckerwerte über den Tag erreicht werden. Insbesondere die Kombination eines lang wirksamen Basalinsulins mit GLP-1-RA stellt eine Option mit sehr niedrigem Hypoglykämierisiko dar. Im Praxisalltag ist es daher wesentlich zu verinnerlichen, dass mit Beginn der Basalinsulintherapie die bisherige Pharmakotherapie auch inklusive der protektiven Medikamente SGLT-2i und GLP-1-RA konsequent weitergeführt wird – und dies auch den Patienten zu verdeutlichen.



UNTERSCHIEDLICHE WIRKPROFILE

Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie soll sich die Wahl der Insulinart und des Insulinschemas an der Lebenssituation der Patienten orientieren. Neutral-Protamin-Hagedorn-(NPH)-Insuline zählen zu den Verzögerungsinsulinen und wirken somit zwar länger als Normalinsulin, aber meist kürzer als moderne, lang wirksame Insulinanaloga [26]. Zudem werden sie am Abend verabreicht, fluten rasch an und erreichen ihr Wirkmaximum in der Nacht meist zwischen 2 und 4 Uhr morgens. Dies erhöht das Risiko für eine nächtliche Hypoglykämie und kann eine adäquate Dosiserhöhung zur Verbesserung der Nüchternblutzuckerkontrolle begrenzen (● **Abb. 5**). Insgesamt erscheint daher das Wirkprofil der NPH-Insuline für viele Patienten eher ungünstig. Zudem wird die Anwendung von vielen Patienten als unkomfortabel empfunden und birgt mögliche Fehlerquellen. So muss es von den Patienten selbst gemischt und sorgfältig resuspendiert werden, um eine zuverlässig reproduzierbare Insulinwirkung zu erzielen. Zudem sollte es möglichst in den langsam resorbierenden Oberschenkel gespritzt werden, was insbesondere bei Männern aufgrund eines häufig geringen Anteils an subkutanem Fettgewebe meist unbeliebt ist.

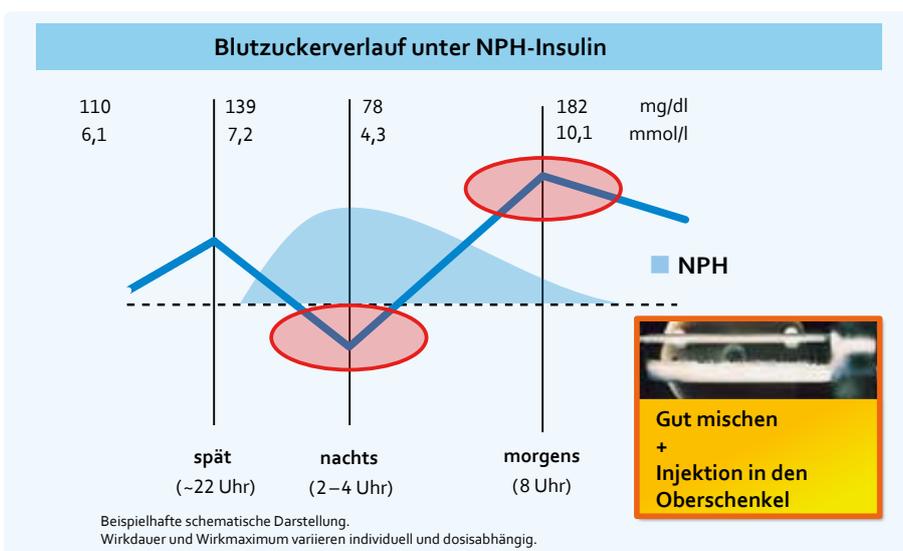


Abbildung 4

Kontrolle des Nüchtern-Blutzucker durch zugrundeliegendes Basalinsulin verbessert das gesamte Blutzucker-Profil. Adaptiert nach [22]

Abbildung 5

Beispielhafte schematische Darstellung eines Blutzuckerlaufes unter NPH-Insulin. Das nächtliche Hypoglykämie-Risiko ist erhöht, die Nüchternblutzucker-Kontrolle unzureichend. Wirkdauer und Wirkmaximum variieren individuell und dosisabhängig. Daten nach [26]

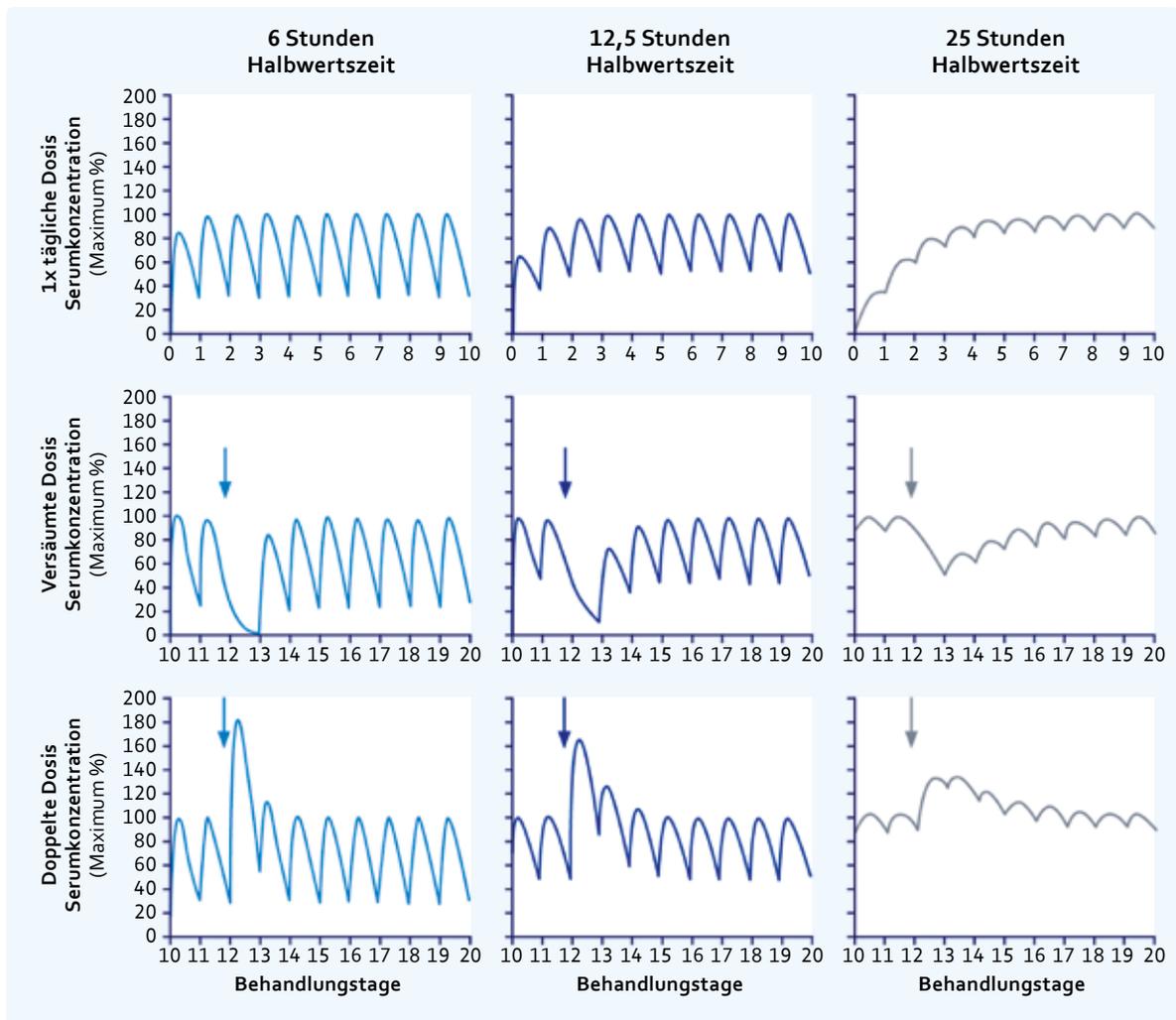
Abkürzung
NPH = Neutrales Protamin Hagedorn

BASALINSULINE DER 2. GENERATION – SICHERER UND EINFACHER ANWENDBAR

Um bei gleicher Effektivität mehr Sicherheit und eine bessere Anwenderfreundlichkeit zu ermöglichen, wurden daher lang wirkende Insulinanaloga entwickelt – und die Entwicklung geht weiter zu noch länger wirkenden Basalinsulinen. Ziel ist, das nächtliche Hypoglykämierisiko sowie Basalinsulinlücken über den Tag zu vermeiden und die Handhabung im Alltag zu vereinfachen. Lang wirkende Basalinsuline erreichen flachere und weniger variable Wirkprofile mit längerer Wirkdauer, wobei zu differenzieren ist zwischen den – mittlerweile 20 Jahre alten – Insulinen der „1. Generation“ (Insulin glargin 100 E/ml, Insulin detemir) und den moderneren Basalinsulinen der 2. Generation wie Insulin degludec oder Insulin glargin 300 E/ml, die noch flachere und stabile Wirkprofile über 24 Stunden aufweisen [25, 27, 28]. Ein weiterer Aspekt ist eine gute Reproduzierbarkeit des Wirkprofils von Tag zu Tag, wie für Insulin degludec in pharmakologischen Studien gezeigt [29]. Neben einem reduzierten Hyperglykämierisiko bedeutet dies für die Patienten, dass die Therapie einfacher an die Lebenssituation angepasst angewendet werden kann und zudem mögliche Anwendungsfehler eher verziehen werden. So kommt es bei einem Insulin mit einer relativ kurzen Halbwertszeit von etwa sechs Stunden (vergleichbar etwa einem NPH-Insulin) zu deutlichen Schwankungen des Insulinserumspiegels im Tagesverlauf. Eine vergessene Dosis führt zu einem deutlichen Abfall, eine versehentlich doppelt gespritzte Dosis praktisch zu einer Verdopplung des Insulinserumspiegels (● Abb. 6, linke Spalte) [30]. Stabiler stellt sich die Situation unter modernen Basalinsulinen der 1. Generation wie etwa Insulin glargin 100 E/ml mit einer Halbwertszeit von ca. 12,5 Stunden dar. Dennoch wirken sich mögliche Injektionsfehler immer noch spürbar auf den Insulinserumspiegel aus

Abbildung 6

Hypothetische Beispiele von Insulinprofilen mit unterschiedlichen Halbwertszeiten sowie Auswirkungen von Anwendungsfehlern auf die Insulinserumspiegel. Modifiziert nach [30]



(● **Abb. 6**, mittlere Spalte). Noch stabilere Insulinserumspiegel werden mit lang wirkenden Basalinsulinen der 2. Generation erreicht, deren Halbwertszeit je nach Präparat bis zu 25 Stunden beträgt (Insulin glargin 300 E/ml: 18 bis 19 Stunden, Insulin degludec: 25 Stunden) und dadurch auch bei möglichen Anwendungsfehlern geringere Auswirkungen auf den Insulinserumspiegel entstehen (● **Abb. 6**, rechte Spalte, Mitte und unten) [30]. Aufgrund dieser hohen Stabilität der Wirkspiegel kann die Insulininjektion von Insulin degludec bei Bedarf auch verschoben werden (Mindestabstand zwischen den Injektionen acht Stunden), was die Handhabbarkeit im Alltag für die Patienten deutlich erleichtern kann und eine Anpassung an individuelle Lebenssituationen ermöglicht [27, 31].

PATIENTEN INVOLVIEREN UND MOTIVIEREN

Viele Patienten haben Bedenken und Ängste bezüglich einer Insulintherapie. Diese gilt es, im Gespräch herauszufinden und ernst zu nehmen sowie gleichzeitig die Notwendigkeit, aber auch die Möglichkeiten einer zusätzlichen Therapie mit Basalinsulin zu verdeutlichen. Auch unsere Patientin Lieselotte machte sich Sorgen um eine mögliche Gewichtszunahme, über mögliche Einschränkungen ihrer Reisen zu ihrer Tochter in die USA sowie um das Risiko vor allem nächtlicher Hypoglykämien als Alleinlebende. Wir konnten ihr – auch anhand ihrer Laborwerte – vermitteln, dass ihre derzeitige moderne Pharmakotherapie keine weiteren Eskalationsmöglichkeiten mehr bietet. Daher sei nun der richtige Zeitpunkt für den Einstieg in die Insulintherapie. Aufgrund ihrer Lebenssituation entschieden wir uns für die Therapie mit Insulin degludec, einem lang wirksamen Basalinsulin der 2. Generation. Lieselotte war sehr froh zu erfahren, dass aufgrund des flachen und stabilen Wirkprofils die Anwendung sehr einfach und mahlzeitenunabhängig erfolgen kann und Glukosemessungen über den Tag nicht nötig sind. Weiterhin konnten wir sie beruhigen, dass sie durch die Fortführung ihrer bisherigen Pharmakotherapie mit SGLT-2i und GLP-1-RA auch weiterhin zwei zusätzliche Medikamente erhält, die sich günstig auf ihr Gewicht und ihr kardiovaskuläres Risiko auswirken. Auch das verhältnismäßig geringe Hypoglykämierisiko stellte eine große Beruhigung für sie dar und trug deutlich zur Akzeptanz der Insulintherapie bei. Ein entscheidender Aspekt für Lieselotte war zudem die Verschiebbarkeit der Injektionszeit, die ihr auch weiterhin ein Reisen über Zeitzonen hinweg komfortabel ermöglicht, als dies bei kürzer wirkenden Insulinen der Fall ist. Zudem trägt es oftmals zur Akzeptanz sowie zur regelmäßigen Umsetzung der Insulintherapie bei, dass mit lang wirkendem Basalinsulin die tägliche Injektionszeit entsprechend den Bedürfnissen der Patienten gewählt werden kann – während z. B. NPH-Insulin zur Nacht gegeben werden soll. Wie das Gespräch mit Lieselotte ergab, bevorzugt sie eine Insulingabe im Rahmen der morgendlichen Routine, sodass sie die Injektion im weiteren Tagesverlauf nicht vergessen kann und das Insulin bei etwaigen Unternehmungen nicht mitnehmen muss.

INJEKTIONSTECHNIK SCHULEN

Auch wenn möglicherweise bereits ein GLP-1-RA injiziert wird, so ist es trotzdem wichtig, bei Beginn einer Insulintherapie die korrekte Injektionstechnik zu schulen, die Dosistitration zu erläutern und darüber aufzuklären, wie Hypoglykämien erkannt werden und was in diesem Falle zu tun ist. Trotz des relativ geringen Hypoglykämierisikos der lang wirkenden Basalinsuline sollten die Patienten dennoch darauf hingewiesen werden, dass sie während der Titrationsphase der Therapie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen dürfen. Hilfreich kann dabei ein Merkblatt der Leitlinie „Diabetes und Straßenverkehr“ der Deutschen Diabetesgesellschaft sein, das die Thematik patientengerecht erläutert und unterschrieben zur Dokumentation der erfolgten Aufklärung dienen kann [32]. Weiterhin gilt es, die korrekte

Injektionstechnik zu vermitteln. Wesentlich ist, dass die Insulininjektion (wie auch die GLP-1-RA-Injektion) senkrecht zur Hautoberfläche in das Unterhautfettgewebe erfolgt. Dazu sollte je nach Nadellänge ggf. eine Hautfalte gebildet werden, wobei bei kürzeren Nadeln (4 mm bis 6 mm) meist keine Hautfaltenbildung erforderlich ist. Zudem sollte die Injektion nicht in ungeeignete, geschädigte Hautstellen erfolgen. Zu diesen zählen blaue Flecken, Dehnungstreifen, Narben, aber auch Tattoos (● **Abb. 7**). Des Weiteren ist ein konsequenter Wechsel der Injektionsstelle sowie der Injektionsnadeln entscheidend, um die Gabe der korrekten Dosis zu gewährleisten, unnötige Schmerzen und das Auftreten von Gewebeeränderungen (Lipodystrophien) zu vermeiden. Dabei handelt es sich meist um Gewebeerweiterungen oder -verhärtungen (seltener Gewebeerlust), die die Insulinaufnahme negativ beeinflussen und zu einer unkalkulierbaren Insulinwirkung führen können.

Abbildung 7

Für Insulin-Injektion *ungeeignete* Hautstellen



Blaue Flecken



„Schwangerschaftsstreifen“



Narben



Tattoos

ZIELWERTORIENTIERTE DOSISTITRATION

Lang wirkende Insuline müssen zunächst einen konstanten Wirkspiegel (Steady state) aufbauen, um die volle Wirksamkeit zu erreichen. Eine zielwertorientierte Titration der Insulindosis anhand des Zielparameters Nüchternblutzucker ist erforderlich, um die Dosis individuell anzupassen. In der Regel kann die Dosis Titration – nach Erläuterung und Verständnis der Anleitung – von vielen Patienten selbst übernommen werden. Dazu wird zunächst ein individueller Zielwertbereich der Nüchternplasmaglukose (NPG) festgelegt. Begonnen wird mit einer gewichts- und blutzuckerabhängigen Startdosis. Im Praxisalltag hat sich bei eher schlanken Menschen eine Startdosis von sechs oder acht Einheiten als guter Kompromiss erwiesen, bei höherem Blutzucker oder höherem BMI kann auch mit acht oder zehn Einheiten gestartet werden. Wird der Zielwertbereich des Nüchternblutzuckers erreicht, wird diese Dosis beibehalten. Ansonsten wird die Insulindosis angepasst. Bei lang wirkenden Insulinen ist eine Anpassung frühestens nach drei Tagen, mindestens aber einmal wöchentlich, zu empfehlen. Wesentlich ist, Patienten darüber zu informieren, dass im Falle eines Wertes unterhalb des NPG-Zielbereiches die Dosis um vier Einheiten zu reduzieren und ggf. die Praxis zu kontaktieren ist. Liegt der erzielte Nüchternblutzucker noch oberhalb des Zielwertbereiches, so wird die Insulindosis konsequent um zwei Einheiten erhöht, bis der Zielwertbereich erreicht ist. Im Anschluss kann das Erstellen eines Tagesprofils hilfreich sein, um die Blutzuckereinstellung unter der ermittelten Dosis zu kontrollieren. Solche Tages-

profile sind – in Ergänzung zum HbA_{1c}-Wert – auch als Therapieverlaufskontrolle in regelmäßigen Abständen sinnvoll. Patienten, die eine Dosistitration nicht selbst leisten können, können einmal pro Woche zur Dosistitration in die Praxis einbestellt werden. Unsere Patientin Lieselotte hat unter Beibehaltung ihrer vorbestehenden Pharmakotherapie eine Dosistitration für Insulin degludec in Eigenregie durchgeführt. Nach einem halben Jahr war der HbA_{1c} von 8,5 % auf 6,6 % gesunken, daneben hatten sich auch die Nierenwerte wieder leicht verbessert.

BLICK IN DIE ZUKUNFT – WÖCHENTLICHE INSULINGABE

Wie bereits erläutert, geht die Entwicklung hin zu noch länger wirksamen Insulinen, die einmal wöchentlich injiziert werden. Während sich einige Wirkstoffkandidaten derzeit (Stand August 2023) noch in präklinischen oder Phase-I-Studien befinden, sind einzelne Präparate schon in der Phase IIIa oder haben diese bereits durchlaufen [33, 34, 35]. Insgesamt zeigen die bisherigen Studiendaten, dass einmal wöchentliche Basalinsuline bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mindestens vergleichbar wirksam den HbA_{1c}-Wert senken können wie aktuelle moderne Basalinsulinanaloge und ein ähnliches Sicherheitsprofil aufzuweisen scheinen [36]. Möglicherweise können diese Insuline zukünftig die Akzeptanz unserer Patienten mit Typ-2-Diabetes gegenüber einer Insulintherapie erhöhen und die Therapieadhärenz steigern, wenn sich die täglichen Injektionen einer Basalinsulintherapie auf eine einmal wöchentliche Injektion reduzieren.

FAZIT

- Die Diagnose Typ-2-Diabetes erfolgt unter Berücksichtigung der Anamnese, der klinischen Befunde und auf Basis von standardisierten Laborwerten.
- Zur Diagnosestellung ist gemäß aktualisierten Kriterien das Vorliegen von *mindestens* zwei Parametern im pathologischen Bereich erforderlich.
- Bei der Beurteilung des HbA_{1c}-Wertes sind mögliche Störfaktoren und Einflussgrößen zu berücksichtigen.
- Bei Patienten mit kardiovaskulären und/oder renalen Risikofaktoren kann eine Therapieintensivierung mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zusätzlich zu Metformin erwogen werden, bei Patienten mit klinisch manifesten kardiovaskulären und/oder renalen Erkrankungen ist sie obligat.
- Beim Nichterreichen der Therapieziele ist nach Ausschöpfung der Basismaßnahmen und der oralen Antidiabetika einschließlich GLP-1-RA die Indikation zur Insulintherapie gegeben.
- Lang wirkende Basalinsuline eignen sich gut zum Therapieeinstieg in die Insulintherapie, da sie aufgrund ihres flachen und stabilen Wirkprofils und der längeren Wirkdauer den Insulinbedarf gut abdecken und gut von den Patienten anwendbar sind.
- Derzeit befinden sich einmal wöchentlich zu injizierende Basalinsuline in der Entwicklung; für einen ersten Kandidaten liegen bereit Ergebnisse aus Phase-III-Studien vor.

LITERATUR

1. idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures (Zugriff: August 2023)
2. Heidemann C et al. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit* 2021;6:3–27
3. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Version 3.0. AWMF-Register Nr. nvl-001. Stand 2023
4. Landgraf R et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabet Stoffw* 2022;17(S 02):S98–S110
5. Buzetti R et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* 2020; 69:2037–2047
6. Drucker DJ et al. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018;27:740–756
7. Rizzo M et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864:2814–2821
8. Greco EV, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina* 2019; 55:233
9. Zelniker TA et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031
10. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128
11. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323–334
12. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60: 215–225
13. Heise T et al. Pharmacodynamic Effects of Single and Multiple Doses of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2016;38:2265–2276
14. Nauck MA et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism* 2021;46: doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102
15. Fachinformation Ozempic®, aktueller Stand
16. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844
17. Rakipovski G et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE-/- and LDLr-/- Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Trans Science* 2018;3:844–857
18. Nauck MA, 58. Meeting der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2022 (Link: VMX (easd.org)), Claude Bernard Lecture am 20.09.2022 („An updated incretin concept for tomorrow“)
19. Sattar N et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–662
20. Salah MH et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2021;232:10–22
21. Goldenberg RM et al. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. *Stroke* 2022;53:1813–1822.

22. Hirsch IB et al. A Real-World Approach to Insulin Therapy in Primary Care Practice. *Clin Diabetes* 2005;23:78–86
23. Wajchenberg BL. β -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocrine Reviews* 2007;28: 187–218
24. Pennartz C et al. Chronic Reduction of Fasting Glycemia With Insulin Glargine Improves First- and Second-Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2048–2053
25. Meier JJ et al. Hyperglycaemia is associated with impaired pulsatile insulin secretion: effect of basal insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:258–263
26. Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications* 2007;21:196–204
27. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba®, Stand 11/2018
28. Sanofi. Toujeo® 300 Einheiten/ml. Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2020
29. Heise T et al. Day-to-Day and Within-Day Variability in Glucose-Lowering Effect Between Insulin Degludec and Insulin Glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A Comparison Across Studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):356–363
30. Heise T, Meneghini L. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences. *Endocr Pract* 2014;20:75–83
31. Haahr H et al. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:787–800
32. ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2017/Leitlinie (Zugriff: August 2023)
33. classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/ (Zugriff: August 2023)
34. Philis-Tsimikas A et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:331–341
35. Rosenstock J et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med* 2023;389(4):297–308
36. Karakasis P et al. Efficacy and safety of once-weekly versus once-daily basal insulin analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023 Sep 5

Referenten

Dr. med. Petra Sandow
Fachärztin für Allgemeinmedizin
Reichsstraße 81
14052 Berlin

Dr. med. Marcel Kaiser
Facharzt für Innere Medizin
Triebstraße 43
60388 Frankfurt am Main

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

NOVO NORDISK PHARMA GMBH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: David L/peopleimages.com – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Beenden Sie den Satz korrekt:

Ein Typ-2-Diabetes liegt gemäß aktualisierten Diagnosekriterien der NVL vor, wenn ...

- einmalig ein $HbA_{1c} > 7\%$ vorliegt.
- mindestens zwei Parameter aus NPG, HbA_{1c} und ggf. GPG im pathologischen Bereich liegen.
- mehrfach isoliert pathologisch erhöhte NPG bei gering erhöhtem HbA_{1c} gemessen wurden.
- ein Parameter aus NPG, HbA_{1c} und ggf. GPG im pathologischen Bereich liegt.
- kein Parameter aus NPG, HbA_{1c} und GPG im pathologischen Bereich liegen.

? Welche Aussage hinsichtlich des HbA_{1c} -Wertes ist korrekt?

- Ein HbA_{1c} -Wert von 6,5 % kann grundsätzlich nicht toleriert werden.
- Alter, Anämien oder Hämoglobinopathien haben keinerlei Einfluss auf den HbA_{1c} .
- Die Einnahme von Immunsuppressiva oder Proteaseinhibitoren kann zu falsch niedrigen HbA_{1c} -Werten führen.
- Die Einnahme von Erythropoetin oder Eisensupplementierung kann zu falsch hohen HbA_{1c} -Werten führen.
- Bei der Beurteilung des HbA_{1c} sollten mögliche Einflussgrößen wie das Alter oder mögliche Störfaktoren berücksichtigt werden.

? Welche Aussage zur medikamentösen Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes ist korrekt?

- Erst wenn durch Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen ein BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ erreicht wurde, darf die Pharmakotherapie begonnen werden.
- In jedem Fall muss ein $HbA_{1c} < 4\%$ erreicht werden.
- Die Therapiewahl ist individuell und vor dem Hintergrund einer Einschätzung kardiovaskulärer und renaler Risikofaktoren festzulegen.
- Bei einem $HbA_{1c} > 7\%$ ist unverzüglich eine Insulintherapie einzuleiten.
- Es dürfen keinesfalls mehrere Medikamente kombiniert werden.

? Welche Effekte haben SGLT-2i und GLP-1-RA zusätzlich zur Blutzuckersenkung?

- Nur Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse
- Nur Reduktion renaler Endpunkte
- Nur Reduktion Albuminurie
- Nur Reduktion Gewicht
- Alle Antworten sind korrekt.

? Welche Antwort bezüglich der Wirkstoffklassen der SGLTi und GLP-1-RA ist korrekt?

- Alle Substanzen beider Wirkstoffklassen weisen vergleichbare kardio- und renoprotektive Effekte auf.
- Bestimmte Substanzen beider Klassen zeigen hohe Effektstärke auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Herzinfarkt, CV-Tod) und renale Endpunkte; SGLT-2i > harte renale Endpunkte und Herzinsuffizienz; GLP-1-RA > zerebrale Ischämien.
- Nur SGLT-2i haben kardio- und renoprotektive Effekte.
- Nur GLP-1-RA haben kardio- und renoprotektive Effekte.
- Bestimmte Substanzen beider Klassen zeigen hohe Effektstärke auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Herzinfarkt, CV-Tod) und renale Endpunkte; GLP-1-RA > harte renale Endpunkte und Herzinsuffizienz; SGLT-2i > zerebrale Ischämien.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Therapieanpassung ist zu erwägen? # 72-jährige Frau, Hypertonie, Eingefäßserkrankung und Stent; BMI 30; Pharmakotherapie mit SLGT-2i, GLP-1-RA, Metformin (jeweils max. Dosis)

- Gabe eines Sulfonylharnstoffes, bisherige Pharmakotherapie absetzen
- Beginn eines Basalinsulins zusätzlich zur bisherigen Pharmakotherapie
- Gabe eines DDP-4-Inhibitors zusätzlich zur bisherigen Pharmakotherapie
- Beginn mit Basalinsulin, bisherige Pharmakotherapie absetzen
- Intensivierte Insulintherapie, bisherige Pharmakotherapie absetzen

? Welche Therapie ist gemäß NVL empfohlen, wenn mittels Lebensstiländerung und oraler Antidiabetika und einem GLP-1-RA keine ausreichende Blutzuckerkontrolle mehr erfolgt?

- Basalbolus-Therapie
- Mischinsulin-Therapie
- Einsatz von prandialem Insulin
- Therapie mit Basalinsulin
- Basalinsulin und prandiales Insulin zu einer Mahlzeit

? Wodurch zeichnen sich lang wirksame Basalinsuline aus?

- Flaches und stabiles Wirkprofil über 24 Stunden, gute Handhabbarkeit
- Sie müssen nur einmal pro Monat verabreicht werden.
- Steiles Wirkprofil mit starken Insulinwirkgipfeln, vor allem nachts
- Ausgeprägte Hypoglykämien
- Die Dosis wird ausschließlich anhand des HbA_{1c}-Wertes festgelegt, keine Titration erforderlich.

? Worauf sollten Patienten zu Beginn einer Injektionstherapie u. a. hingewiesen werden?

- Es ist keine Schulung erforderlich.
- Für reproduzierbare Effekte muss immer in die gleiche Hautstelle injiziert werden.
- Die Injektion sollte senkrecht in das Unterhautfettgewebe erfolgen; Nadeln und Injektionsbereich sind konsequent zu wechseln.
- In Narben, Tattoos und Dehnungstreifen wird der Wirkstoff besonders gut resorbiert.
- Zur Schmerzreduktion sollte die Injektion schräg in den Muskel erfolgen.

? Was ist bei der Dosistitration von lang wirkenden Basalinsulinen zu beachten?

- Die Einheiten müssen täglich angepasst werden.
- Nichts Besonderes
- Eine Dosiserhöhung darf nur nach täglicher Messung des Nüchternblutzuckers durch den Arzt erfolgen.
- Eine Dosistitration ist nicht erforderlich.
- Eine zielwertorientierte Dosisanpassung erfolgt anhand der Nüchternblutzuckerwerte, üblicherweise nach einer Woche, frühestens nach drei Tagen.