



Therapie des Typ-2-Diabetes in der hausärztlichen Praxis

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

Zusammenfassung

Die Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus steigt stetig. Eine möglichst frühzeitige Diagnose ist entscheidend, um durch Einsatz moderner Therapieoptionen die Stoffwechsellage zu stabilisieren und Folgeerkrankungen zu vermeiden. Dabei hat sich bezüglich der Pharmakotherapie in den letzten Jahren, auch aufgrund moderner Wirkstoffe, zunehmend ein patientenorientierter Ansatz durchgesetzt. Insbesondere die Reduktion kardiovaskulärer und renaler Risiken stehen heute bei der Festlegung der Therapieziele und der Wirkstoffwahl neben der Blutzuckersenkung im Fokus.

Erfahren Sie hier, unter anderem anhand von vier Fallbeispielen, welche Risikofaktoren und Komorbiditäten bei der Therapieplanung eines Patienten mit Typ-2-Diabetes beachtet und welche Behandlungsstrategie je nach Risikoprofil leitliniengerecht umgesetzt werden sollten.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ Verdachtsmomente für ein Diabetes-Screening,
- ✓ Therapieempfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Therapieintensivierung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes,
- ✓ die Effekte einer Behandlung mit GLP-1-RA und SGLT2-Inhibitoren,
- ✓ Zeitpunkt und Effekte einer Therapie mit modernen Basalinsulinen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-aufzeichnung bzw. zum Download in Textform 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 2 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.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



Derzeit sind in Deutschland etwa 8,5 Millionen Menschen von einem Diabetes mellitus betroffen, das heißt, die Inzidenz für diese Erkrankung liegt schon heute bei etwa 10 % – und jährlich kommen etwa eine halbe Million neu diagnostizierte Fälle hinzu [1]. Bis zum Jahr 2040 ist daher bei gleichbleibender Entwicklung zu erwarten, dass in Deutschland etwa 12,3 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein werden. Dabei handelt es sich in der überwiegenden Mehrheit der Fälle um einen Typ-2-Diabetes. Auch wenn die Quote eines unbekanntes Diabetes an der Gesamtprävalenz rückläufig ist, ist nach wie vor von einer relativ hohen Dunkelziffer auszugehen [2]. So wird vermutet, dass in Deutschland etwa zwei Millionen Menschen mit einem (noch) nicht diagnostizierten Diabetes mellitus leben.

VERSORGUNG VORWIEGEND IN HAUSÄRZTLICHER PRAXIS

Angesichts dieser Fallzahlen wird deutlich, dass die breite Masse der Patienten mit Diabetes nicht in diabetologischen Schwerpunktpraxen versorgt werden kann, sondern zweifellos hausärztlich begleitet werden muss. Aktuell werden etwa 80 bis 90 % der Menschen mit Diabetes in Haus- oder Allgemeinarztpraxen betreut [1]. Umgekehrt bedeutet dies, dass im Durchschnitt jeder Hausarzt oder jede Hausärztin ca. 100 Patienten mit Diabetes betreut, darunter zwei bis fünf Menschen mit Typ-1-Diabetes. Dementsprechend erfolgen Erstdiagnose eines Diabetes und Therapiebeginn sowie oftmals auch eine langjährige Betreuung in der Regel in der hausärztlichen Praxis. Etwa die Hälfte der Patienten mit Typ-2-Diabetes wird in Deutschland mit oralen Antidiabetika behandelt, etwa eineinhalb Millionen Patienten mit Insulin.

KARDIOVASKULÄRE VERÄNDERUNGEN UND MULTIMORBIDITÄT

Allerdings vergehen im Mittel noch etwa acht Jahre zwischen dem ersten Auftreten pathologischer Blutzuckerwerte und einer Diagnosestellung – mit weitreichenden Folgen für den Patienten. Denn schon ein Prädiabetes kann zu einem chronischen Entzündungsstatus führen – häufig über Jahre hin unbemerkt – und in der Folge mikro- und makrovaskuläre Schäden hervorrufen [3, 4]. Zudem können auch bereits zugrunde liegende Schlüsselfaktoren des metabolischen Syndroms wie Adipositas, mangelnde Bewegung, hohe Blutfettwerte und arterielle Hypertonie langfristig das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, atherosklerotische Erkrankungen sowie auch mikrovaskulärer Komplikationen steigern. Aufgrund des ungünstigen Einflusses einer länger währenden Glukosestoffwechselstörung auf verschiedene Organsysteme, insbesondere auf das Herz-Kreislauf- und das Nervensystem, weisen Diabetespatienten im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes ein erhöhtes Risiko für Multimorbidität auf.

MÖGLICHT FRÜHZEITIGE DIAGNOSESTELLUNG – FOLGEERKRANKUNGEN VERMEIDEN

Eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung eines Diabetes ist daher wünschenswert, um durch ein frühes Eingreifen mit modernen Therapieoptionen den Diabetes gut zu behandeln und idealerweise das Auftreten weiterer Komplikationen und Folgeerkrankungen hinauszuzögern oder gar zu verhindern. Allerdings wird ein Diabetes oftmals erst durch die Diagnose von Folgeerkrankungen wie Augenerkrankungen, Nierenerkrankungen, polyneuropathischen Erkrankungen und vor allem Makroangiopathien entdeckt – und zwar dann, wenn mikro- und makrovaskuläre Schädigungen schon vorangeschritten sind. Umgekehrt ist dementsprechend bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes unbedingt zu beachten, dass diese deutlich häufiger Mikro- und Makroangiopathien aufweisen als Menschen

ohne Diabetes. So leiden 40 % der Patienten mit Diabetes an kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen, während dies nur bei 24 % der Menschen ohne Diabetes der Fall ist. Auch Nierenerkrankungen treten bei Patienten mit Diabetes deutlich häufiger auf als bei Menschen ohne Diabetes (16 % vs. 5 %) (● **Abb. 1**) [5].

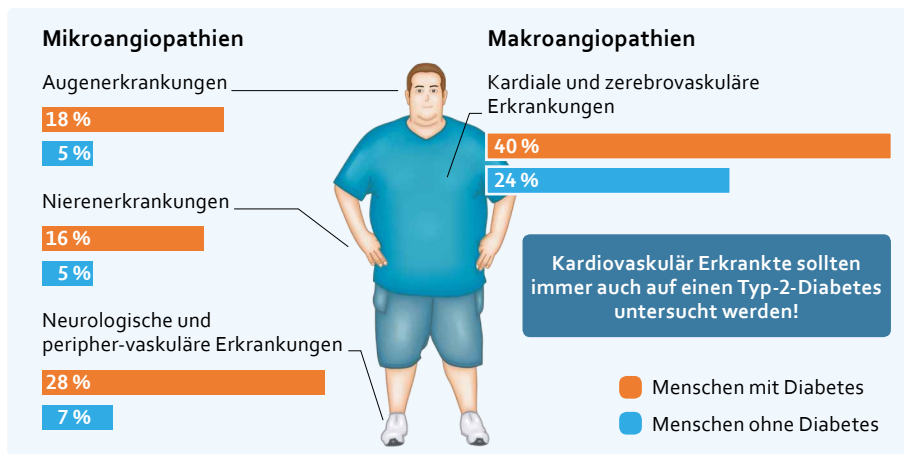


Abbildung 1
Typische Folgeerkrankungen eines Diabetes mellitus. Daten nach [5]

WICHTIG: VERDACHTSMOMENTE ERNST NEHMEN

Um die möglichst frühzeitige Diagnose eines Diabetes sicherzustellen, empfiehlt es sich, Befunde in der täglichen Praxis, die auf einen Diabetes hindeuten können, ernst zu nehmen und ein Screening auf einen Typ-2-Diabetes einzuleiten (● **Abb. 2**) [6]. Dazu zählen etwa manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder das Vorliegen von Übergewicht in Kombination mit weiteren Risikofaktoren wie z. B. Hypertonie oder Fettstoffwechselstörungen. Wesentliche Hinweise für ein hohes Diabetesrisiko kann auch eine positive Familienanamnese liefern. Zunehmend häufiger ist auch ein Gestationsdiabetes zu beobachten, der ein sehr hohes Progressionsrisiko zum manifesten Typ-2-Diabetes hat. Auch Patientinnen mit einem Polyzystischen Ovarsyndrom (PCO) haben ein höheres Risiko für einen Typ-2-Diabetes. Ebenso sollten plötzlich auftretende Sehstörungen als Hinweis für einen zugrunde liegenden Diabetes ernst genommen werden und ein Diabetes-Screening nach sich ziehen.

Diabetes-Screening: Verdachtsmomente

- Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen
- Vorliegen von Übergewicht mit weiteren Risikofaktoren, wie etwa Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeride, erhöhtes LDL-Cholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin)
- Positive Familienanamnese (Typ-2-Diabetes)
- Gestationsdiabetes
- Polyzystisches Ovarsyndrom (PCO)
- Plötzliche Sehstörungen

Abbildung 2
Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes [6]

PHARMAKOTHERAPIE – VOM GLUKOZENTRISCHEN ZUM PATIENTEN-ORIENTIERTEN ANSATZ

Hinsichtlich der Ziele einer Pharmakotherapie hat sich im letzten Jahrzehnt ein Wandel vollzogen, weg von einer ausgeprägten Fokussierung auf eine Blutzuckersenkung hin zu einem Ansatz, der zunehmend den gesamten Patienten im Blick hat.

So wurden zunächst die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme als wichtige Therapieziele neben der Blutzuckersenkung in die internationalen Leitlinien integriert. In den letzten Jahren wurde der Fokus – auch aufgrund der positiven Datenlage großer Studien zu modernen Wirkstoffen – noch weiter verbreitert und zunehmend auf die Einbeziehung von Komorbiditäten gelenkt [7]. Insbesondere die kardiovaskuläre und die renale Situation des Patienten sollten neben der Blutzuckersenkung bei der Wirkstoffwahl und der Festlegung der Therapieziele berücksichtigt werden, um dem metabolischen Strudel, in den der Patient aufgrund der komplexen Pathophysiologie der Erkrankung hineingerät, entgegenzuwirken.

THERAPIEZIELE JE NACH RISIKOFAKTOREN FESTLEGEN

Dies hat auch Eingang in die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes gefunden, die vorsieht, dass – nach Ausschöpfen und unter Beibehaltung der nicht medikamentösen Basistherapie – eine Pharmakotherapie unter Berücksichtigung individueller Therapieziele erfolgen soll [7]. Dazu gilt es in der Praxis, den gesamten Patienten im Blick zu haben, einschließlich vorliegender Komorbiditäten und Risikofaktoren (● **Abb. 3**). Bei der Festlegung der Therapie ist zunächst eine Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse vorzunehmen. Zur Risikoeinschätzung werden z. B. das (biologische)

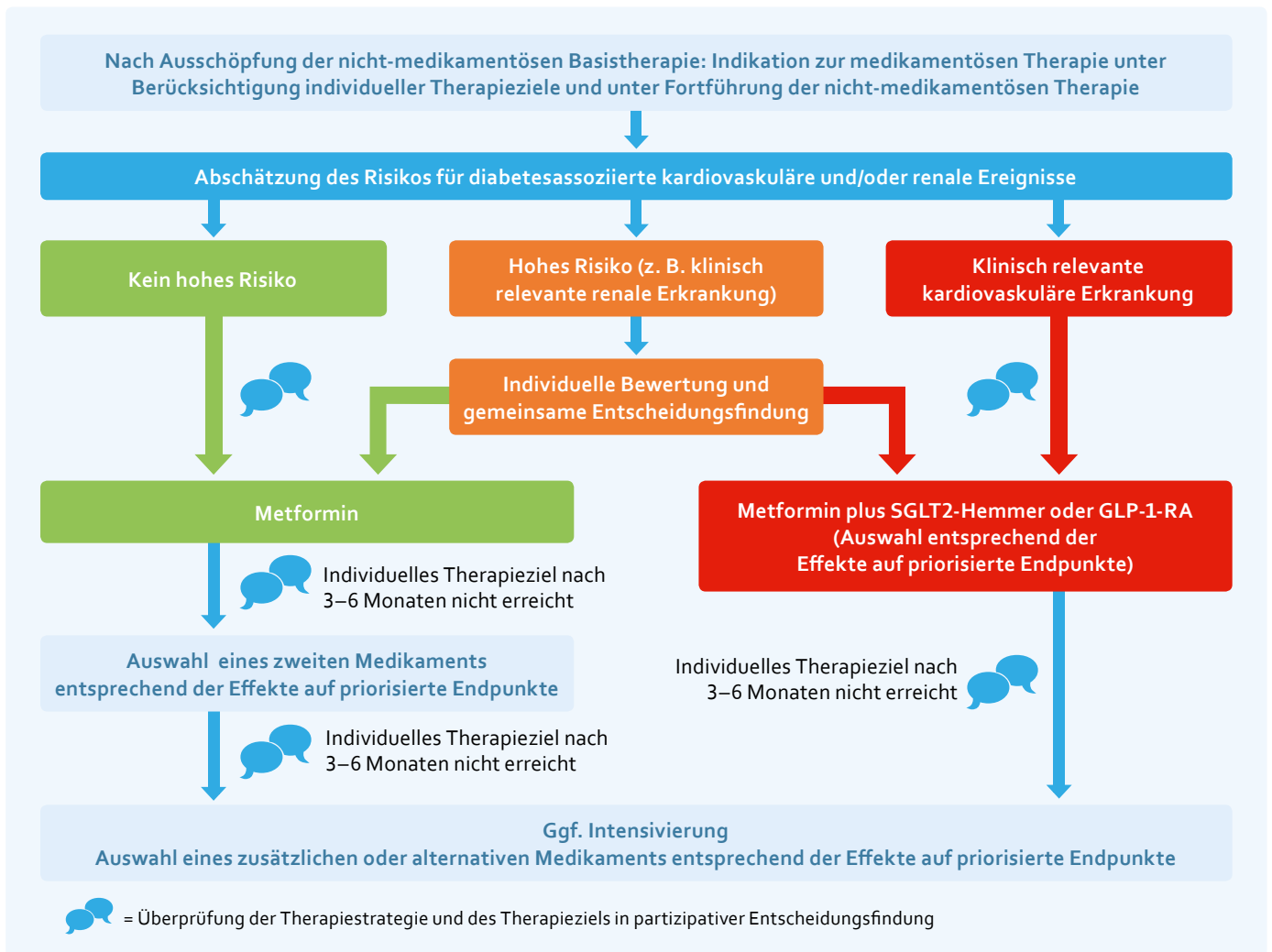
Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren

- (biologisches) Alter
- Geschlecht (männlich > weiblich)
- Diabetesdauer
- Lebensstil/Ernährung/Bewegungsmangel
- familiäre/genetische Disposition
- Hypertonie
- Dyslipidämie
- Adipositas
- Niereninsuffizienz
- Albuminurie
- Raucherstatus
- starke Stoffwechsellinstabilität und schwere Hypoglykämien
- linksventrikuläre Hypertrophie
- subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung

Abbildung 3

Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren, die bei der Festlegung des Therapiezieles und der Wirkstoffwahl gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes berücksichtigt werden sollten [7]

Lebensalter, Geschlecht, die Diabetesdauer, Lebensstil/Ernährung/Bewegung und eine familiäre/genetische Disposition herangezogen, wie auch die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas. Weiterhin sehr wichtig ist die Berücksichtigung der renalen Situation. Eine sinkende geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated Glomerular Filtration Rate“, eGFR) ist ein kardinaler Risikoindikator, da diese Patienten ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben [7]. Gleiches gilt für eine Albuminurie sowie auch für kardiologische Veränderungen wie etwa eine linksventrikuläre Hypertrophie, bekannte oder manifeste Atherosklerose und subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen. Je nach Vorliegen dieser Risikofaktoren wird folgender Therapiealgorithmus empfohlen (● **Abb. 4**):



Für Patienten ohne hohes Risiko erfolgt der Therapieeinstieg mit Metformin als Monotherapie. Ein typisches Beispiel aus dem klinischen Alltag wären etwa Frauen unter 60 Jahren mit einer Diabetesdauer von fünf bis zehn Jahren, ohne weitere Organmanifestation und einem geringen kardiovaskulären Risiko. Bei Patienten mit einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung, wie z. B. einer zerebralen Ischämie, muss Metformin immer mit einem risikoreduzierenden weiteren Wirkstoff, d. h. einem „Glucagon-like-peptide-1“-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) oder einem „Sodium-dependent-glucose-co-transporter-2“-Inhibitor (SGLT2-Inhibitor) kombiniert werden. Bei Patienten mit hohem Risiko, aber ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, ist abzuwägen, ob Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA eingesetzt werden soll. So haben bestimmte Präparate aus den Wirkstoffklassen der GLP-1-RA und SGLT2-Inhibitoren in kardiovaskulären Outcome-Studien eine umfassende Evidenz zur Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse geliefert (● **Abb. 5**) [7–15]. GLP-1-RA und SGLT2-Inhibitoren fußen auf unterschiedlichen Wirkmechanismen, wobei beide Therapieprinzipien neben einer effektiven Blutzuckersenkung auch das Gewicht senken und einen positiven Effekt auf den Blutdruck haben. Beide Therapieprinzipien zeigten neben kardioprotektiven auch positive renale Effekte, dabei insbesondere die SGLT2-Inhibitoren auf harte renale Endpunkte bzw. die Reduktion der schweren Nierenerkrankung. Wie diese Erkenntnisse im Praxisalltag umgesetzt werden können, verdeutlichen einige Fallbeispiele.

Abbildung 4
Algorithmus der medikamentösen Therapie eines Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung individueller kardiovaskulärer und renaler Risikofaktoren gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie [7]

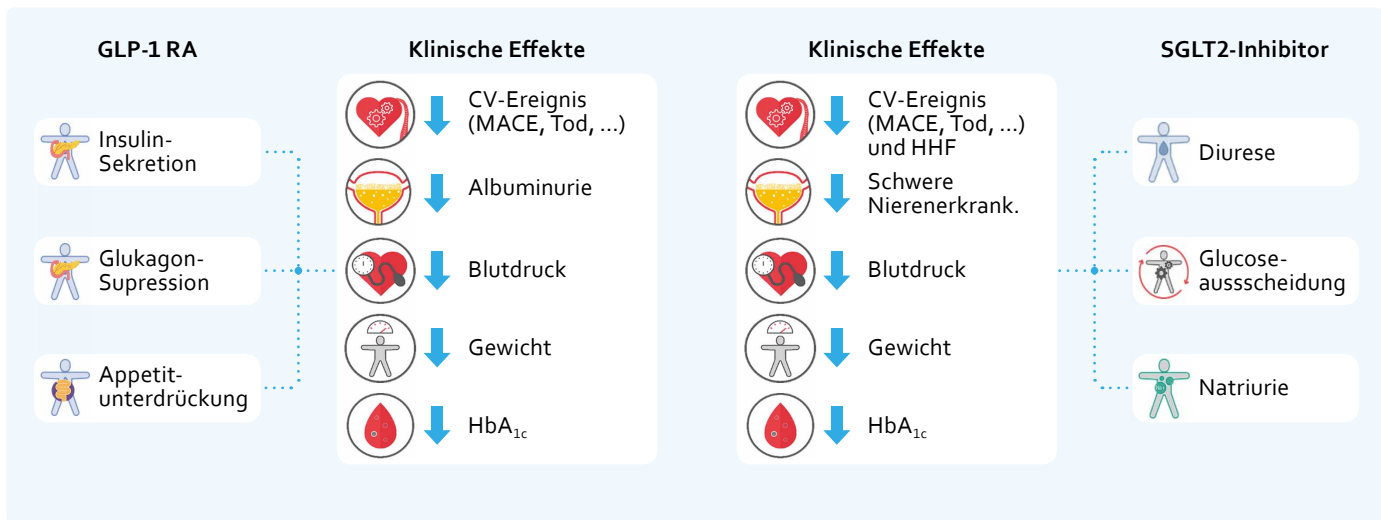


Abbildung 5
Kardiorenale und metabolische Effekte von GLP-1 RA und SGLT2-Inhibitoren. Daten nach [8–15]

Abbildung 6
Fallbeispiel 1: Doris D., 75 Jahre, Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Risiken erschweren die Betreuung ihrer Enkel (fiktives Patientenbeispiel)

FALLBEISPIEL 1: Doris D., 75 Jahre

Vor zwölf Jahren erhielt Doris D., 75 Jahre, die Diagnose Typ-2-Diabetes. Sie hat das Rauchen aufgegeben, ist allerdings bewegungsarm und verbringt ihre Tage gern auf dem Sofa. Zusätzlich zum Diabetes weist die Patientin zwar keine wesentlichen renalen Risikofaktoren, aber ein umfangreiches kardiovaskuläres Risikoprofil auf (Abb. 6): Eine seit längerem bestehende Hypertonie und eine Hyperlipidämie werden medikamentös behandelt und sind gut eingestellt. Müdigkeit und Brustschmerz seit sechs Monaten deuten zudem auf eine Atherosklerose hin; ihre Mutter verstarb mit 81 Jahren an einem Schlaganfall. Zur Therapie des Typ-2-Diabetes erhält die Patientin Metformin und Sitagliptin. Doch obwohl sie sich an ihren Medikationsplan hält, ist ihr HbA_{1c}-Wert weiter angestiegen und liegt derzeit bei 8,8 %. Die Patientin fühlt sich nicht wohl, ihr Alltag gestaltet sich zunehmend schwer, und sie spürt einen typischen Leistungsknick, der die Betreuung ihrer drei Enkel erschwert. Außerdem macht sie sich Sorgen um den ansteigenden HbA_{1c}-Wert.

Anamnese

- Typ-2-Diabetes seit 12 Jahren
- bewegungsarm, Ex-Raucherin
- Hypertonie und Hyperlipidämie, Anzeichen einer Atherosklerose (Brustschmerz, Müdigkeit in den letzten 6 Monaten)
- Bedenken der Patientin: Typ-2-Diabetes und die kardiovaskuläre Erkrankung, Medikationsplan mit mehreren Medikamenten, Schwierigkeiten bei der Betreuung der Enkel
- Mutter verstarb mit 81 Jahren an einem Schlaganfall



Aktuelle Medikation

- Metformin 1000 mg, 2 x täglich
- Sitagliptin 100 mg, 1 x täglich
- Lisinopril 20 mg, 1 x täglich
- Atorvastatin 40 mg, 1 x täglich

Labor

- HbA_{1c}: 8,8 %
- BMI: 31,2 kg/m²
- eGFR: 73 ml/min

Doris D. ist sehr verunsichert, die Gesamt-Umstände gestalten ihren Alltag zunehmend schwer. Obwohl sie sich an ihren Medikationsplan hält, steigt ihr HbA_{1c}-Wert weiter an.

Wie sollte nun fortgefahren werden?

Therapieziele nach Leitlinie:

- HbA_{1c} senken
- kardiovaskuläres Risiko adressieren

Wie könnte die Therapie leitliniengerecht angepasst werden?

Aufgrund des hohen HbA_{1c} -Wertes ist bei der inzwischen 75-jährigen Patientin eine weitere Therapieintensivierung erforderlich. Dabei stehen zwei Ziele im Vordergrund – und zwar

- 1) eine bessere glykämische Einstellung zu erreichen und
- 2) das kardiovaskuläre Risiko zu adressieren.

Um diese Therapieziele zu erreichen, sollte aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos gemäß Leitlinie der Einsatz eines SGLT2-Inhibitors oder GLP-1-RA angeboten und mit der Patientin erörtert werden. Ein zentrales Thema kann für die Patientin dabei die Abwägung einer subkutanen Injektionstherapie (GLP-1-RA) einmal wöchentlich im Vergleich zu einem weiteren, täglich einzunehmenden, oralen Antidiabetikum (SGLT2-Inhibitor) sein. Dies sollte mit der Patientin besprochen werden, wobei eine positive Haltung des Arztes bei vielen Patienten dazu beitragen kann, anfängliche Bedenken und Ängste gegenüber einer Injektionstherapie zu zerstreuen. In diesem Zusammenhang ist auch zu verdeutlichen, dass der Schritt hin zu einer Injektionstherapie nicht gleichbedeutend ist mit einer Insulintherapie und dass eine Injektionstherapie mit GLP-1-RA eine andere Dynamik hinsichtlich Glukosesenkung, Gewichtsabnahme und Reduktion des kardiovaskulären Risikos aufweist.

Wesentlich für die Patientin ist, dass sowohl mit SGLT2-Inhibitor als auch mit GLP-1-RA das kardiovaskuläre Risiko adressiert wird [7]. Zudem kann in beiden Fällen eine Gewichtsreduktion in Aussicht gestellt werden, die wiederum die Aktivität und Lebensqualität der Patientin im Alltag verbessern kann. Zu Bedenken und mit der Patientin zu besprechen ist die Tatsache, dass mit einer GLP-1-RA-Injektionstherapie eine etwas stärkere Reduktion des HbA_{1c} erreicht werden kann als mit oraler SGLT2-Inhibitorgabe. Sofern es unwahrscheinlich erscheint, dass die Patientin durch weitere Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen zusätzlich zu einer Senkung des HbA_{1c} beitragen kann, wäre in diesem Fall möglicherweise die etwas stärkere Blutzuckersenkung mit einem GLP-1-RA zu erwägen, um den HbA_{1c} -Zielbereich zu erreichen. Zudem besteht auch die Möglichkeit, die beiden Therapiestrategien – zusätzlich zu Metformin – zu kombinieren und so additive Effekte auf Gewichtsabnahme und Blutzuckersenkung zu erreichen.

FALLBEISPIEL 2: Karl M., 74 Jahre

Bei Karl M. wurde die Diagnose eines Typ-2-Diabetes bereits vor 15 Jahren gestellt. Zudem liegt als typische Komplikation des Diabetes eine chronische Nierenerkrankung Stadium 3b vor (● **Abb. 7**). Die Familienanamnese ergab ebenfalls eine Diabeteserkrankung beim Vater, der mit 77 Jahren an Herzversagen verstarb. Die Mutter leidet an Hypertonie. Der Patient bewegt sich regelmäßig und geht einmal pro Woche schwimmen. In der Vergangenheit wurde die Metformin-Dosis mit zweimal 500 mg bereits an die Nierenfunktion angepasst, allerdings verbesserte sich auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff die glykämische Situation langfristig nicht. Karl M. fühlt sich müde und schlapp und hat Bedenken wegen seines inadäquaten HbA_{1c} -Wertes von 7,3 %.

Wie könnte nun fortgefahren werden?

Auch bei diesem Patienten ist eine Therapieintensivierung erforderlich, wobei die zusätzlich bestehende chronische Nierenerkrankung mit einer eingeschränkten eGFR und einer pathologischen Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin

Abbildung 7

Fallbeispiel 2: Karl M., 74 Jahre, Typ-2-Diabetes und chronische Nierenerkrankung (fiktives Patientenbeispiel)

Anamnese

- Typ-2-Diabetes seit 15 Jahren
- chronische Nierenerkrankung (Stadium 3b)
- geht 1 x pro Woche schwimmen
- Bedenken des Patienten: Entwicklung des HbA_{1c}-Wertes, Einfluss der Müdigkeit auf seine Lebensqualität
- Vater hatte ebenfalls Typ-2-Diabetes und starb mit 77 Jahren an Herzversagen, Mutter hat Bluthochdruck



Aktuelle Medikation

- Metformin 500 mg, 2 x täglich*
- Glimperid 2 mg, 1 x täglich
- Lisinopril 20 mg, 1 x täglich
- Atorvastatin 40 mg, 1 x täglich

Labor

- HbA_{1c}: 7,3 %
- BMI: 27,3 kg/m²
- eGFR: 39 ml/min/1,73 m²
- UACR: 86 mg/g

* Die Metformin-Dosis wurde in der Vergangenheit an die Nierenfunktion angepasst, doch auch in Kombination mit Glimperid verbesserte sich die glykämische Lage langfristig nicht.

Wie sollte die Therapie bei inadäquat hohem HbA_{1c}-Wert und abnehmender Nierenfunktion angepasst werden?

Therapieziele nach Leitlinie:

- renale Prävention
- Verbesserung der Blutzucker-Stoffwechsellage
- Gewichtsreduktion

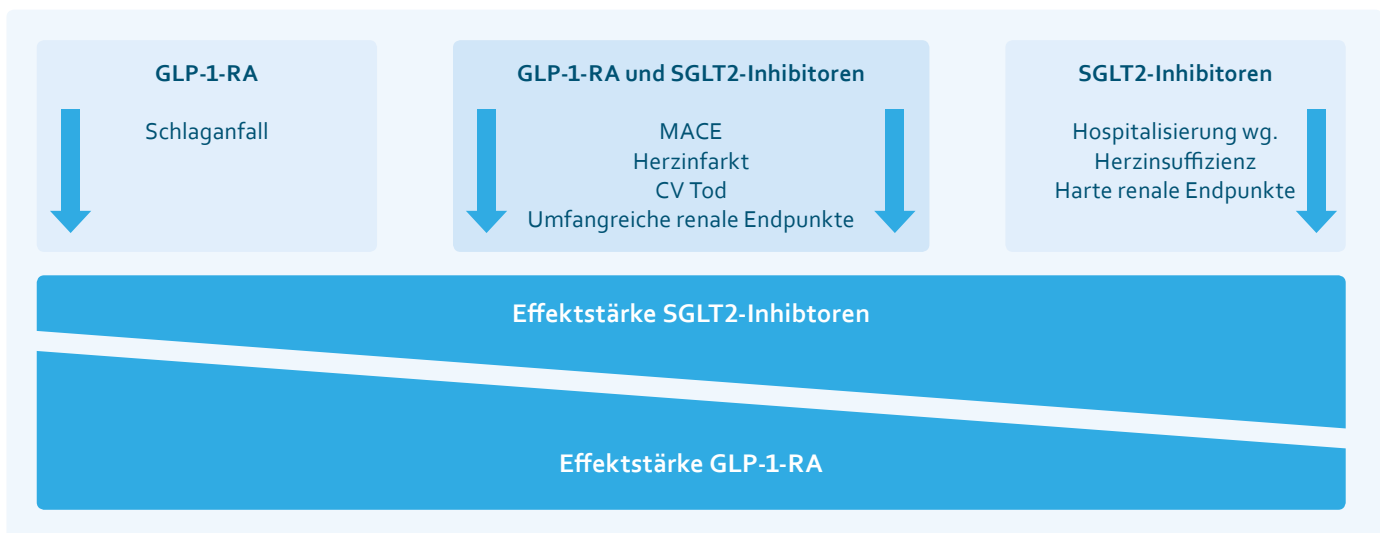
(UACR) zu berücksichtigen ist. Wesentliche Therapieziele umfassen daher bei diesem Patienten:

1. Renale Prävention
2. Verbesserung der Blutzuckerstoffwechsellage
3. Gewichtsreduktion

Gemäß Leitlinie sollte aufgrund des deutlich erhöhten renalen Risikos der Einsatz von SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA angeboten und mit dem Patienten erörtert werden. Beide Therapiestrategien wirken renoprotektiv, senken den Blutzucker und tragen zur Gewichtsreduktion bei. Aktuelle Erkenntnisse legen nahe, dass SGLT2-Inhibitoren eine größere Effektstärke hinsichtlich der Reduktion renaler Endpunkte und Herzinsuffizienz aufweisen, während GLP-1-RA eine größere Effektstärke im Hinblick auf die Endpunktreduktion im Bereich zerebraler Ischämien bieten (● **Abb. 8**) [16, 17, 18]. Vor diesem Hintergrund wäre bei diesem Patienten eher die zusätzliche Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor zu erwägen.

Abbildung 8

Kardio- und renoprotektive Effekte moderner Therapien mit GLP-1 RA und SGLT2-Inhibitoren. Daten nach [16, 17, 18]



AKTUELLE BEHANDLUNGSRREALITÄT IN DEUTSCHLAND

Insgesamt kann somit festgehalten werden, dass Menschen mit Diabetes und einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung gemäß Leitlinie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA angeboten werden soll, sofern sie nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind. Zudem gibt die Leitlinie beim Einstieg in eine Injektionstherapie einer GLP-1-RA-Therapie „Vorfahrt“ vor einer Insulintherapie [7]. Allerdings spiegelt sich dies in der aktuellen Behandlungsrealität in Deutschland bislang noch nicht vollständig wider: So wurden im 3. Quartal 2021 noch über zwei Drittel der Patienten (69,5 %) primär auf ein Basalinsulin eingestellt, wenn die erste injektierbare Therapie zum Einsatz kam. Nur knapp ein Drittel erhielt als erste Injektionstherapie GLP-1-RA. Dies ist aufgrund der Datenlage und auch der Empfehlung der Leitlinie zumindest kritisch zu hinterfragen. Einer der Gründe dafür könnte die Angst vor kostenintensiven Verordnungen im Hinblick auf die Arzneimittelbudgets sein. Weiterhin ist zu beachten, dass wir als Ärzte gehalten sind, leitliniengerecht zu behandeln und unsere Wirkstoffwahl begründen zu können. Dem kommen wir durch eine indikationsgerechte sowie durch Datenlage und Leitlinien zu begründende Wahl von Wirkstoffen nach, für die im Rahmen eines Nutzwertbewertungsverfahrens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ein Erstattungsnachweis verhandelt wurde.

FALLBEISPIEL 3: Manfred F., 54 Jahre*

Der 54-jährige Manfred F., von Beruf Investmentbanker, leidet seit vier Jahren an einem Typ-2-Diabetes. Sein Hauptproblem stellt der stetige Kampf mit seinem Gewicht dar; vor allem die Gewichtszunahme im letzten Jahr setzt ihm zu. Er versucht zwar, sich an die mediterrane Diät zu halten, ist allerdings auch ein Genießer und schlägt immer mal wieder über die Stränge. Zwar fährt er einmal pro Woche mit dem Rad zur Arbeit und spielt Golf, dennoch weist er einen Body-Mass-Index (BMI) von 34 kg/m² auf, der ihn sehr belastet. Unter der aktuellen Medikation mit Metformin und einem DDP-4-Inhibitor Sitagliptin liegt der HbA_{1c} bei 8,3 %. Der Patient ist auch aufgrund seiner familiären Vorgeschichte und des zu hohen HbA_{1c}-Wertes sehr besorgt. Bei diesem Patienten steht neben einer besseren glykämischen Kontrolle primär die Senkung des Körpergewichtes im Vordergrund, die dem Patienten selbst sehr wichtig ist. Auch in diesem Fall erscheint es daher sinnvoll, dem Patienten zusätzlich einen SGLT2-Inhibitor oder einen GLP-1-RA anzubieten, um ihn bei der Gewichtsabnahme zu unterstützen und gleichzeitig eine stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes zu erreichen. Vor dem Hintergrund des stärker gewichtsreduzierenden Effektes einer einmal wöchentlichen GLP-1-RA-Injektionstherapie gegenüber einem oralen SGLT2-Inhibitor ist die Therapiewahl gemeinsam mit dem Patienten abzuwägen [19].

*fiktives Patientenbeispiel

... UND WANN UND WIE INSULIN?

Werden nach Ausschöpfung der Basismaßnahmen und der oralen Antidiabetika einschließlich GLP-1-RA die individuellen Therapieziele nicht erreicht, so ist gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie die Indikation zur Insulintherapie gegeben [7, 20]. Auch bei Patienten mit entgleister Stoffwechsellage oder bei der Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei Trauma oder schweren Infekten ist eine Insulintherapie ebenso indiziert wie bei Patienten mit präterminaler oder terminaler Niereninsuffizienz, bei denen andere Therapieprinzipien nicht mehr ausreichend wirken. Ganz wesentlich in diesem Zusammenhang: Ist der Beginn einer Insulintherapie angezeigt, sollte diese ohne weitere Verzögerung begonnen und konsequent umgesetzt werden.

Dabei wird zum Einstieg zusätzlich zur bisherigen Therapie mit oralen Antidiabetika oder GLP-1-RA ein Basalinsulin empfohlen. Dies stellt eine gute Ergänzung der bestehenden Therapien dar und ist von den Patienten gut und unkompliziert umzusetzen. Zudem geht eine Basalinsulintherapie mit einem geringeren Hypoglykämierisiko und einem günstigeren Verlauf des Körpergewichtes einher als eine intensivierete Insulintherapie. Eine Insulintherapie mit Basal- und Bolusinsulin (oder Mischinsulin) soll erst zum Einsatz kommen, wenn unter einer Basalinsulintherapie das Therapieziel nicht erreicht wird [7]. Wann und wie eine Therapie mit Basalinsulin begonnen werden kann, demonstriert das nächste Fallbeispiel.

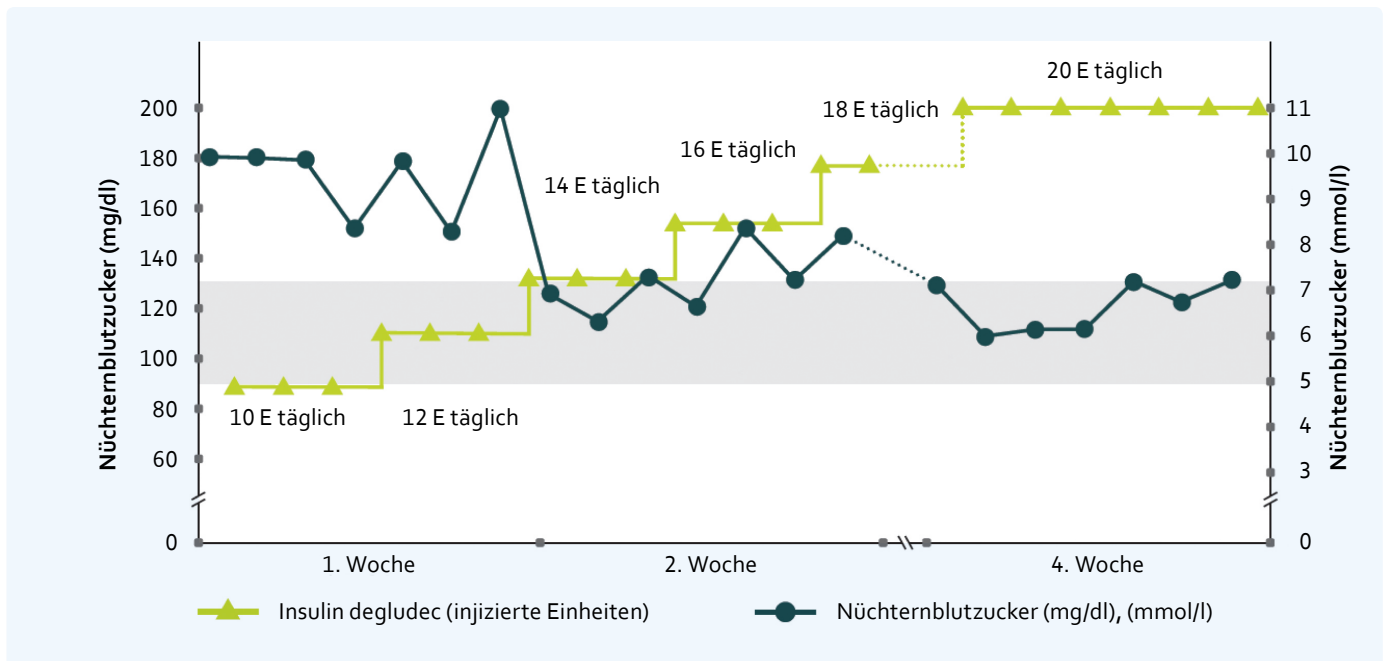
Abbildung 9

Fallbeispiel 4: Dosistitration durch den Patienten anhand der selbst gemessenen Nüchternblutzuckerwerte zu Beginn der Therapie mit Insulin degludec. Titrationsschema: ± 2 Einheiten (bei Hypoglykämiereduktion um vier Einheiten und Kontaktaufnahme mit Praxis); Dosisanpassung alle drei Tage.

*Es handelt sich um einen Patientenfall aus der diabetologischen Schwerpunktpraxis von Dr. med. Marcel Kaiser, der in der Praxis über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet wurde. In der randomisierten klinischen Studie DEVOTE, bei der Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko untersucht wurden, wurde mit Insulin degludec im medianen Verlauf von 1,9 Jahren eine durchschnittliche HbA_{1c}-Reduktion von 8,4 % auf 7,5 % und eine durchschnittliche Nüchternplasmaglukose von 128 ± 56 mg/dl erreicht [30].

FALLBEISPIEL 4: Herr B., 55 Jahre*

Bei Herrn B. besteht die Diabetesdiagnose seit 2011. Als Vertriebsmitarbeiter fährt er häufig Auto, übernachtet oft in Hotels und hat daher unregelmäßige Essenszeiten und wenig Gelegenheit zur Bewegung. Der Patient wies neben den üblichen Begleiterkrankungen einer arteriellen Hypertonie sowie Hyperlipidämie zudem eine manifeste koronare Herzkrankheit auf, die im Jahr nach Erstdiagnose des Typ-2-Diabetes mit einem Stent versorgt wurde. Die Diabetestherapie wurde mit Metformin, Empagliflozin als SGLT2-Inhibitor und Liraglutid als GLP-1-RA bereits intensiviert. Dennoch liegt der HbA_{1c} mit 7,9 % inadäquat hoch, der BMI beträgt 31 kg/m^2 . Um eine Verbesserung dieser Stoffwechsellage zu erreichen, wurde unter Beibehaltung der Vortherapie eine Insulintherapie mit einem lang wirksamen Basalinsulin (Insulin degludec) begonnen. Der Therapiebeginn erfolgte mit zehn Einheiten Insulin degludec, anschließend führte der Patient anhand der selbst gemessenen Nüchternblutzuckerwerte eine zielwertorientierte (Nüchternblutzucker 90 bis 130 mg/dl) Dosistitration um jeweils zwei Einheiten alle drei Tage durch. Bereits nach vier Wochen wurden mit 20 Einheiten Insulin degludec sehr gute Nüchternblutzuckerwerte erzielt (Abb. 9). Sechs Monate nach Beginn der Insulin-degludec-Therapie wies der Patient unter 22 Einheiten Insulin degludec, die abends verabreicht werden, einen HbA_{1c} von 6,2 % ohne Auftreten von Unterzuckerungen auf.



WARUM LANG WIRKENDE, MODERNE BASALINSULINE?

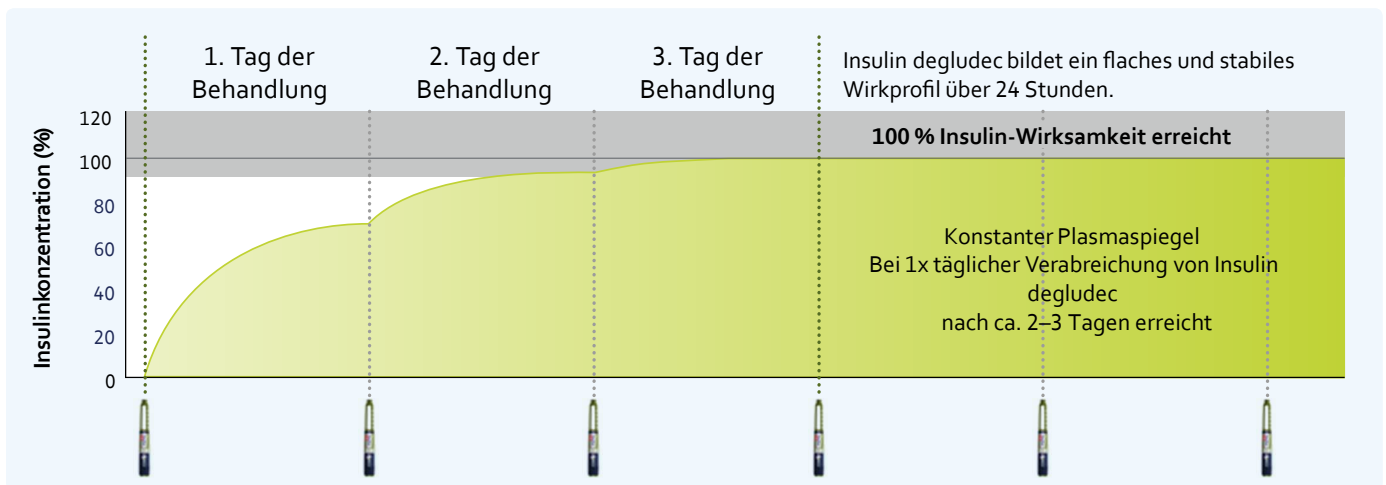
Eine länger bestehende Hyperglykämie kann die körpereigene Insulinsekretion beeinträchtigen. Es wird davon ausgegangen, dass die Basalinsulin-unterstützte antidiabetische Therapie zu einer Entlastung der Betazellen mit Verbesserung der körpereigenen Insulinsekretion führt und damit insgesamt zu einer Verbesserung des Blutzuckertagesprofils [21, 22, 23]. Lang wirkende Basalinsuline erreichen flachere und weniger variable Wirkprofile mit längerer Wirkdauer als kürzer wirkende Verzögerungsinsuline und verfolgen dabei maßgeblich das Ziel, bei gleicher Effektivität das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren und die Handhabbarkeit zu verbessern.

Die Entwicklung von lang wirksamen Basalinsulinen zielt darauf ab, eine langsame und gleichmäßige Freisetzung des Insulins aus dem subkutanen Depot zu erreichen [24, 25]. Erreicht wird dies durch unterschiedliche Verzögerungsmechanismen, wobei Insulin degludec lösliche stabile Multihexamerketten bildet und sich durch eine lange Wirkdauer, ein flaches und stabiles Wirkprofil über 24 Stunden und eine gute Reproduzierbarkeit der Wirkung von Tag zu Tag auszeichnet [26, 27]. Die Handhabbarkeit im Alltag wird unter anderem dadurch erleichtert, dass die Insulininjektion bei Bedarf auch im Tagesverlauf verschoben werden kann (Mindestabstand zwischen den Injektionen: acht Stunden) [26].

Lang wirkende Insuline müssen zunächst einen konstanten Wirkspiegel (Steady state) aufbauen, um die volle Wirksamkeit zu erreichen (● **Abb. 10**) [26, 28, 29]. Aus diesem Grund ist zu empfehlen, die Insulindosis anhand des Zielparameters Nüchternblutzucker frühestens nach drei Tagen zu erhöhen, üblicherweise einmal wöchentlich, um sicher und zielwertorientiert zu titrieren.

Abbildung 10

Flaches und stabiles Wirkprofil von Insulin degludec. Nach zwei bis drei Tagen wird ein konstanter Plasmaspiegel erreicht. Daten nach [26, 27]



KOOPERATION VON HAUSÄRZTEN UND DIABETOLOGEN WICHTIG

Wichtig im Sinne einer langfristig guten Versorgung unserer Patienten mit Typ-2-Diabetes ist aus unserer Sicht auch eine gute und dauerhafte Kooperation zwischen Hausarzt und Diabetologen. Diesbezüglich empfiehlt es sich, auch persönliche Netzwerke zu knüpfen. Eine strukturierte Zusammenarbeit von Hausärzten und Diabetologen, die definierte Behandlungsalgorithmen und festgelegte Kriterien für die Einbindung des Diabetologen ebenso vorsieht wie eine Abstimmung der durchzuführenden Diagnostik und Kontrollen zwischen beiden Fachgruppen, kann dazu beitragen, die Versorgung der Patienten, ihre Zufriedenheit und Therapietreue zu verbessern und Praxisressourcen zu schonen.

FAZIT

- Die frühzeitige Diagnose und Behandlung eines Typ-2-Diabetes trägt zur Vermeidung von Folgeerkrankungen bei.
- Typische Verdachtsmomente für einen Typ-2-Diabetes sollten ein Screening nach sich ziehen (→ frühzeitige Diagnosestellung).
- Aktuelle Leitlinien empfehlen die Therapiewahl und Festlegung von Therapiezielen je nach individuellem Risikoprofil.
- Bei Patienten mit kardiovaskulären und/oder renalen Risikofaktoren kann eine Therapieintensivierung mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA zusätzlich zu Metformin erwogen werden, bei Patienten mit klinisch manifesten kardiovaskulären und/oder renalen Erkrankungen ist sie obligat.
- Zum Einstieg in die Injektionstherapie hat die Therapie mit GLP-1-RA „Vorfahrt“ vor einer Insulintherapie – dies ist in der Behandlungsrealität bislang unzureichend umgesetzt.
- Die Indikation zur Insulintherapie ist bei Nichterreichen der Therapieziele nach Ausschöpfung der Basismaßnahmen und der oralen Antidiabetika einschließlich GLP-1-RA 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 auch gut von den Patienten anzuwenden sind.

LITERATUR

1. https://www.diabetesde.org/system/files/documents/ddg_factsheet_stand_maerz_2022_f.pdf (letzter Zugriff 12.10.2022)
2. https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf (letzter Zugriff 12.10.2022)
3. Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care* 1999;26:771
4. Nathan DM et al. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342–1349
5. Köster I et al. Häufigkeit und Kosten der Komplikationen und Begleiterkrankungen des Diabetes – Ergebnisse der KoDiM-Studie 2010. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2013; Poster Nr. PO3-172
6. Hien P et al. Diabetes-Handbuch 2013; 7. Auflage: 203–205
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage, 1. Version 2021
8. Drucker DJ et al. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27:740–756.
9. 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
10. Greco EV et al. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina* 2019;55:233
11. 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
12. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128
13. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334
14. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60:215–225
15. 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
16. Nauck MA. 58. Meeting der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2022, Claude Bernard Lecture am 20.09.2022 („An updated incretin concept for tomorrow“)
17. 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 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–662
18. Salah HM 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
19. Davies M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022
20. Landgraf R et al. DDG-Praxisempfehlung. *Diabetologie* 2021;16(Suppl 2):S168–S206
21. Wajchenberg BL. β -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocr Rev* 2007;28(2):187–218
22. 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
23. Meier JJ et al. Hyperglycaemia is associated with impaired pulsatile insulin secretion: effect of basal insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:258–263
24. Heise T, Meneghini LF. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences. *Endocr Pract* 2014;20:75–83

25. Heise T et al. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:3–12
26. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba®, Stand 11/2018
27. Haahr H et al. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:787–800
28. Sanofi-Aventis. Fachinformation Toujeo®
29. Sanofi-Aventis. Fachinformation Lantus®
30. Marso SP et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–732

Autoren

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, Bruchhausen

Fortbildungspartner

NOVO NORDISK PHARMA GMBH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: ©Alexander Raths – 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 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Beenden Sie den Satz korrekt:
In Deutschland sind derzeit ...**

- 8,5 Mio. Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt, >80 % werden in Hausarztpraxen versorgt.
- 12,3 Mio. Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt, >80 % werden in Hausarztpraxen versorgt.
- 40 Mio. Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt, >80 % werden in Hausarztpraxen versorgt.
- 12,3 Mio. Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt, >80 % werden beim Diabetologen versorgt.
- 8,5 Mio. Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt, >80 % werden beim Diabetologen versorgt.

? Welche Erkrankung ist *keine* typische Folgeerkrankung des Typ-2-Diabetes?

- Kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Hypothyreose
- Retinopathie
- Nephropathie
- Neuropathie

? Welcher Befund gehört *nicht* zu den Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes?

- Familiäre Vorgeschichte für Typ-2-Diabetes
- Zustand nach Gestationsdiabetes oder Polyzystisches Ovarialsyndrom
- Manifeste, kardiovaskuläre Erkrankungen
- Übergewicht in Kombination mit Hypertonie, Dyslipidämie
- Familiäre Vorgeschichte für Typ-1-Diabetes

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

- Erst wenn durch Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen ein BMI <25 kg/m² erreicht wurde, darf die Pharmakotherapie begonnen werden.
- In jedem Fall muss ein HbA_{1c} <5 % 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-2-Inhibitoren und GLP-1-RA zusätzlich zur Blutzuckersenkung?

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

? Bestehen Unterschiede zwischen SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA hinsichtlich ihrer kardio- und renoprotektiven Effektstärke?

- Nein
- Beide haben eine hohe Effektstärke auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Herzinfarkt, CV-Tod) und renale Endpunkte; SGLT2-Inhibitoren > renale Endpunkte und Herzinsuffizienz; GLP-1-RA > zerebrale Ischämien.
- Nur SGLT2-Inhibitoren haben kardio- und renoprotektive Effekte.
- Nur GLP-1-RA haben kardio- und renoprotektive Effekte.
- Beide haben eine hohe Effektstärke auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Herzinfarkt, CV-Tod) und renale Endpunkte; GLP-1-RA > renale Endpunkte und Herzinsuffizienz; SGLT2-Inhibitoren > zerebrale Ischämien.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**? Welche Therapieanpassung ist zu erwägen?
61-jähriger Mann, Schlaganfall vor einem Jahr,
HbA_{1c} 7,9 %; derzeitige Therapie: Metformin
(1000 mg, zweimal täglich)**

- Gabe eines SGLT2-Inhibitors oder GLP-1-RA zusätzlich zu Metformin
- Gabe eines Sulfonylharnstoffes zusätzlich zu Metformin
- Beginn einer BOT
- Gabe eines DDP-4-Inhibitors zusätzlich zu Metformin
- Dreifach-Kombinationstherapie aus SGLT2-Inhibitor, GLP-1-RA und Metformin

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

- Therapie mit Basalinsulin
- Basal-Bolus-Therapie
- Mischinsulintherapie
- Einsatz von prandialem Insulin
- Basalinsulin und prandiales Insulin zu einer Mahlzeit

**? Welche Eigenschaften haben lang wirksame
Basalinsuline?**

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

**? Was ist bei der Dosistrierung von Basalinsulin
zu beachten?**

- Die Einheiten sollten täglich angepasst werden.
- Gar nichts
- Eine Dosiserhöhung darf nur nach Messung des Nüchternblutzuckers durch den Arzt erfolgen.
- Eine Dosistrierung ist nicht erforderlich.
- Eine zielwertorientierte Dosisanpassung erfolgt anhand der an mehreren Tagen gemessenen Nüchternblutzuckerwerte.