



NATIONALE
VERSORGUNGS
LEITLINIEN

Nationale VersorgungsLeitlinie

Typ-2-Diabetes

Langfassung



Version 3.0

AWMF-Register-Nr. nvl-001

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2023 NVL-Programm



Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.leitlinien.de/diabetes zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de bzw. www.awmf.org enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des ÄZQ unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des ÄZQ reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

Informationen zur aktuellen Version

Die Überarbeitung der NVL Typ-2-Diabetes erfolgt modular. Die Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes beinhaltet folgende Kapitel:

- Epidemiologie
- Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen
- Screening und erhöhtes Diabetesrisiko
- Diagnostik
- Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

Sie ist Teil eines späteren Gesamtdokumentes. Weitere Themen werden im Rahmen der nächsten Versionen bearbeitet und veröffentlicht.

In der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [1] waren die Kapitel Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen und Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels veröffentlicht worden. Während der Vorbereitung der Version 3 hat die Leitliniengruppe diese Kapitel überprüft und bestätigt. Anpassungen, die sich aus der Prüfung ergeben haben, sind im Anhang des [Leitlinienreports](#) zu finden [2].

Was gibt es Neues?

Im Rahmen der Aktualisierung der Kapitel zu den Themenbereichen Epidemiologie und Diagnostik wurde die Aktualität aller entsprechenden Empfehlungen der vorherigen NVL überprüft [1,3–7].

Das Kapitel Epidemiologie wurde grundlegend überarbeitet. Es erfolgte eine gezielte Suche nach epidemiologischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext, deren Aussagekraft und mögliche Verzerrungen kritisch diskutiert wurden.

Die Aktualität der Empfehlungen des Kapitels Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen aus der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [1] wurde durch die Leitliniengruppe bestätigt. Hier erfolgten lediglich redaktionell strukturelle Anpassungen, um der aktuellen NVL-Methodik zu entsprechen.

Im neu erstellten Kapitel Screening und erhöhtes Diabetesrisiko setzt sich die Leitliniengruppe mit dem übergeordneten Ziel des Screenings und der Diagnostik auseinander und beschreibt das Vorgehen bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko. Grundlage der Empfehlungen bildete eine strukturierte Recherche nach aggregierter Evidenz.

Das Kapitel Diagnostik wurde auf Basis der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 neu erstellt [3]. Anders als im bisherigen Diagnose-Algorithmus fordert die Leitliniengruppe zwei Laborwerte im pathologischen Bereich, um die Diagnose Diabetes zu bestätigen. Leitend ist dabei das prioritäre Ziel, durch eine Kombination von unterschiedlichen Messwerten deren jeweilige Limitationen auszugleichen und so das Risiko für Über- und Unterdiagnostik zu reduzieren. Divergierende Positionen der Fachgesellschaften zu den verschiedenen Laborparametern, der Indikation für und dem Umfang der Diagnostik sind im Hintergrundtext der Leitlinie dargestellt. In neuen Empfehlungen geht die Leitliniengruppe auf die Kommunikation der Diagnose, das Vorgehen bei symptomatischen Personen und die Überprüfung der Diagnose im Verlauf ein.

Die Empfehlungen zu den Screeningintervallen und -untersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen wurden unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz diskutiert. Das zuvor jährliche Screening auf eine diabetische Neuropathie für alle Menschen mit Diabetes, wird nun risikoadaptiert alle ein bis zwei Jahre empfohlen. Aus pathophysiologischen Überlegungen empfiehlt die Leitliniengruppe, zur neurologischen Testung im Screening mindestens einen Großfasertest und einen Kleinfasertest zu kombinieren. Für die Prüfung des Achillessehnenreflexes sieht sie wegen der hohen Variabilität bzw. geringen Zuverlässigkeit aus ihrer klinischen Erfahrung keinen Stellenwert in diesem geforderten „Minimalprogramm“ mehr. Zur Einschätzung des Risikos und der risikoadaptierten Wahl des Screeningintervalls auf Fußläsionen soll neben der diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie nun auch eine eventuell bestehende pAVK mit herangezogen werden.

Die Leitliniengruppe bestätigt die Gültigkeit der Empfehlungen, Abbildungen und Tabellen aus dem Kapitel Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels aus der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes aus 2021 [1]. Neue Literatur stützt die bisherigen Empfehlungen und wird ergänzend im Hintergrundtext dargestellt (siehe auch Anhang 3 Formale Prüfung der bestehenden Empfehlungen im [Leitlinienreport](#) [2]). Nach Einschätzung der Leitliniengruppe hat die Literatur keinen ändernden Einfluss auf die Algorithmen und Empfehlungen des Kapitels.

Übersicht noch ausstehender Themen (Änderungen vorbehalten)

- Definition
- Nicht-medikamentöse Therapie, z. B.:
 - Schulung
 - Gewichtsmanagement
 - Ernährungstherapie
 - Körperliche Aktivität durch strukturierte Bewegungsprogramme
- Folge- und Begleiterkrankungen, diabetische Erkrankungen, z. B.:
 - Diabetisches Fußsyndrom
 - Neuropathie
 - Netzhautkomplikationen
 - Nierenerkrankungen und Begleitstörungen
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Psychische Symptome und Störungen
- Therapieplanung/Monitoring
- Versorgungskoordination
- Rehabilitation
- Weitere, unter anderem:
 - Hypoglykämie
 - Akute hyperglykämische Entgleisungen
 - Perioperatives Management

Impressum

HERAUSGEBENDE

- Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern
www.baek.de
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)
www.kbv.de
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
www.awmf.org

sowie*

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG SELBSTHILFE)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)
- Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRÄEC)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCh)
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. (DGfW)
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
- Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.
- Deutscher Verband für Podologie e. V. (ZFD)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

- Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)
- Verband Deutscher Podologen e. V. (VDP)
- Verband medizinischer Fachberufe e. V. (VMF)

*Die hier aufgeführten Fachgesellschaften/Organisationen waren an der Bearbeitung der Version 3 der NVL (insbesondere Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko sowie Diagnostik) und der Prüfung der bereits bestehenden Kapitel aus der 2. Auflage [1] beteiligt. Die Fachgesellschaften/Organisationen, die an der Erstellung der anderen Kapitel mitgewirkt haben, sind im Leitlinienreport der 2. Auflage [8] gelistet.

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Bei der Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes handelt es sich um eine Teilpublikation. Die Bearbeitung der weiteren Kapitel folgt sukzessive im Anschluss an die Veröffentlichung.

Diese Leitlinie wurde am 15. Mai 2023 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis zum 15. Mai 2028 gültig.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (Evidenz und weitere Erwägungen) – das vorliegende Dokument;
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabellen;
- Patientenleitlinie;
- weitere Materialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.leitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. 2023 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000503. www.leitlinien.de/diabetes.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org.

AUTOR*INNEN DER VERSION 3

Die hier aufgeführten Autor*innen waren an der Bearbeitung der Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko, Diagnostik und an der Prüfung der bereits bestehenden Kapitel aus der 2. Auflage [1] beteiligt. Die Autor*innen der Kapitel der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes sind im [Leitlinienreport, 2. Auflage \[8\]](#) gelistet.

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Manfred Krüger	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
Prof. Dr. Martin Schulz	
Prof. Dr. Ulrich Alfons Müller	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Dr. Andreas Klinge	
Hannelore Loskill	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE)
Elke Brückel	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE) /
Dr. Albrecht Dapp	Deutsche Diabetes Föderation e. V. (DDF)
Helene Klein	
Jörg Westheide (bis 12/2022)	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE) /
Ümit Sahin	Deutsche Diabetes-Hilfe — Menschen mit Diabetes e. V. (DDH-M)
Prof. Dr. Joachim Dissemont	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)
Prof. Dr. Sigrid Karrer	
Prof. Dr. Rüdiger Landgraf	Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)
Prof. Dr. Jens Aberle	
Prof. Dr. Andreas Fritzsche	
Prof. Dr. Bernhard Kulzer	
Dr. Ludwig Merker	
Dr. Stephan Morbach	
Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland	
Prof. Dr. Dan Ziegler	
PD Dr. Mojtaba Ghods	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRÄC)
Univ.-Prof. Dr. Adrien Daigeler	
Dr. Til Uebel	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
Sabina Bülders	
Dr. Günther Egidi	
Dr. Stephan Fuchs (seit Juni 2022)	
Dr. Kai Florian Mehrländer	
Dr. Uwe Popert	
Dr. Holger Lawall	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)
Prof. Dr. E. Sebastian Debus	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCh)
Dr. Holger Diener	
Hon.-Prof. Dr. Martin Merkel	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
Univ.-Prof. Dr. Knut Mai	
Prof. Dr. Diana Rubin	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
PD Dr. Jutta Keller	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)
Univ.-Prof. Dr. Elke Roeb	
Prof. Dr. Gerhard Rümenapf	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. (DGG)
Prof. Dr. Martin Storck	
PD Dr. Dr. Univ. Rom Andrej Zeyfang	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
PD Dr. Anke Bahrmann	
Prof. Dr. Horst Harald Klein	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Marx	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
Prof. Dr. Michael Lehrke	
Prof. Dr. Peter Rene Mertens	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)
Prof. Dr. Tobias B. Huber	
Prof. Dr. Helmar C. Lehmann	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
Prof. Dr. Susanne Grundke	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Univ.-Prof. Dr. Johannes Kruse	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
Prof. Dr. Frank Petrk	
Dr. Peter Hübner	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
Univ.-Prof. Dr. Christoph Schöbel	Deutsche Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
Prof. Dr. Dr. Christine Joisten	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
Prof. Dr. Ruth Kirschner-Hermanns	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
Prof. Dr. Andreas Maier-Hasselmann	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (DGfW)
Prof. Dr. Marion Burckhardt	
PD Dr. Klaus Dieter Lemmen	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)
Prof. Dr. Hansjürgen Agostini	
Prof. Dr. Bernd Bertram	
Prof. Dr. Jörg Barkhausen	Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
Prof. Dr. Michael Uder	
Jun.-Prof. Dr. Elena Enax-Krumova	Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.
Andreas Fründ	Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.
Dipl. Geogr. Reina Tholen, † 2022	
Martina Schmidt	Deutscher Verband für Podologie e. V. (ZFD)
Prof. Dr. Frank Petrk	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
Univ.-Prof. Dr. Johannes Kruse	
Prof. Dr. Jost Langhorst	Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
Dr. Petra Klose	
Doris Schöning	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)
Dr. Nicola Haller	
PD Dr. Nicolle Müller	
Tatjana Pfersich	Verband Deutscher Podologen e. V. (VDP)
Monika Rueb	Verband medizinischer Fachberufe e. V. (VMF)
Jutta Hartmann	

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Die hier aufgeführten Personen waren an der Aktualisierung der Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko und Diagnostik beteiligt. Die methodische Begleitung und Koordination der anderen Kapitel ist im Leitlinienreport, 2. Auflage [8] dargestellt.

- Prof. Dr. Ina Kopp; Dr. Monika Nothacker, MPH
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Dr. Christina Brockamp; Dr. Natascha Einhart (bis September 2018); Dr. Juliane König (ab April 2021); Katrin Krueger; Peggy Prien; Dr. Susanne Schorr (bis Juli 2019); Sabine Schüler; Isabell Vader, MPH (bis Januar 2021); Corinna Schaefer
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Inhaltsverzeichnis

Informationen zur aktuellen Version	3
Was gibt es Neues?.....	3
Übersicht noch ausstehender Themen (Änderungen vorbehalten).....	4
Impressum	5
Inhaltsverzeichnis	9
I Einführung	11
II Zielsetzung	12
III Organisation und methodisches Vorgehen.....	13
1 Epidemiologie	14
1.1 Kritische Bewertung der Daten.....	14
1.2 Prävalenz und Altersabhängigkeit.....	14
1.3 Altersstruktur und Versorgungssituation der Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland.....	15
1.4 Unerkannter Diabetes mellitus	16
1.5 Diabetesbedingte Mortalität.....	16
1.6 Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen	16
1.6.1 Diabetische Neuropathie.....	17
1.6.2 Diabetische Fußläsionen.....	17
1.6.3 Nephropathie bei Diabetes.....	18
1.6.4 Diabetische Retinopathie	18
1.6.5 Depressive Störungen.....	18
1.6.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen	19
2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen	20
2.1 Einleitung und Evidenzgrundlage	20
2.2 Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele	20
2.3 Risikokommunikation zu Diagnose und Therapieoptionen	24
2.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF)	25
2.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung.....	28
2.5.1 Diabetes und sozioökonomischer Status	29
2.6 Therapieadhärenz	30
3 Screening und erhöhtes Diabetesrisiko.....	37
3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko	37
3.2 Therapeutische Konsequenzen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos	41
4 Diagnostik.....	45
4.1 Diagnose des Typ-2-Diabetes	45
4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen.....	46
4.1.2 Labordiagnostik	49
4.1.3 Vorgehen bei symptomatischen Personen	58
4.1.4 Differentialdiagnose des Typ-2-Diabetes	59
4.2 Kommunikation der Diagnose	61
4.3 Überprüfung der Diagnose	61

4.4 Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen	62
4.4.1 Screeningintervalle	63
4.4.2 Screeninguntersuchungen	69
5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels	75
5.1 Einleitung und Evidenzgrundlage	75
5.2 Allgemeine Therapieprinzipien für nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie ..	75
5.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes	77
5.4 Rationale für den Algorithmus	79
5.4.1 Stellenwert der nicht-medikamentösen Therapie	79
5.4.2 Priorisierung des Therapieziels auf Basis des persönlichen Risikoprofils	79
5.4.3 Patientengruppen	79
5.4.4 Wirkstoffwahl	80
5.5 Wirkstoffe (Evidenzbeschreibung)	85
5.5.1 Metformin	85
5.5.2 Kombinationstherapie	86
5.5.3 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)	87
5.5.4 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)	93
5.5.5 Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid)	100
5.5.6 DPP-4-Hemmer	101
5.5.7 Insuline	102
5.6 Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	109
5.7 Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe	110
5.8 Spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel, Gewicht und Bluthochdruck	110
5.9 HbA1c-Zielkorridor	111
Anhang	114
Anhang 1 Vorbereitung für das Gespräch mit der Ärztin/dem Arzt	114
Anhang 2 Umsetzungs-Barrieren auf Seite der Behandelnden	115
Anhang 3 Durchführung und Auswertung neurologischer Tests	117
Anhang 4 Dokumentationsbögen Retinopathie	119
Anhang 5 Diagnosekriterien metabolisches Syndrom	122
Anhang 6 Beispiele für Testverfahren des geriatrischen Assessments	123
Anhang 7 WHO-5-Fragebogen und Zwei-Fragen-Test	124
Anhang 8 Risikosituationen für Gliflozin-assoziierte diabetische Ketoazidosen	125
Anhang 9 Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften	126
Tabellenverzeichnis	138
Abbildungsverzeichnis	139
Glossar	139
Abkürzungsverzeichnis	140
Patientenblätter	144
Literaturverzeichnis	145

I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes konsentiert. Die Beteiligung von Patient*innen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE) gewährleistet.

Im Jahr 2004 war die 1. Auflage der NVL Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht worden [9]. In den darauffolgenden Jahren erfolgte eine Ausdifferenzierung zu verschiedenen Themenschwerpunkten, so dass zum Themenbereich Diabetes mellitus sechs separate Leitlinien zur Verfügung standen. Die Träger des NVL-Programms haben in der Fachbeiratssitzung NVL am 21.12.2016 beschlossen, diese NVL wieder in eine Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes zusammenzuführen. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes orientieren sich die Expert*innen an den Ausführungen der jeweils vorangegangenen Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [3], NVL Diabetes Strukturierte Schulungsprogramme [10], NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [4], NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes [5], NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [6] und NVL Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [7].

Die neue NVL Typ-2-Diabetes soll die Diagnostik und Behandlung des Typ-2-Diabetes vollständig abbilden sowie alle für die Primärversorgungsebene relevanten Empfehlungen zu Screening und Diagnostik von Folge- und Begleiterkrankungen. Empfehlungen zur Behandlung von Folge- und Begleiterkrankungen werden Eingang in die neue NVL finden, soweit sie alle Versorgungsebenen betreffen (auch Primärversorger*innen).

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [11].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der bei der jeweiligen Patientin beziehungsweise dem jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [12].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung von Patient*innen Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [13,14].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [11].

Empfehlungsgrade

Das in Tabelle 1 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation), modifiziert nach [13,14]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑
B	Positiv-Empfehlung	sollte	↑
0	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen folgt, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [15], dem AWMF-Regelwerk Leitlinien [14] und dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen [16,17]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielgruppe, individuelle Präferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [12].

II Zielsetzung

Nationale VersorgungsLeitlinien sollen die Versorgung von Patient*innen in Deutschland verbessern durch aktuelle wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation sowie zu einem strukturierten und optimierten Management der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere auch eine verbesserte Kommunikation zwischen den Behandelnden über alle Sektoren- und Fächergrenzen hinaus sowie der Einbezug der Patient*innen in alle Behandlungsentscheidungen.

Darüber hinaus erhoffen sich die Autor*innen und die herausgebenden Organisationen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes konkret:

- Verbesserung der Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit und Therapieadhärenz von Menschen mit Typ-2-Diabetes durch die Einbindung der Betroffenen in wichtige diagnostische und therapeutische Entscheidungen und die Vereinbarung individueller Therapieziele, die bestmöglich der persönlichen Lebenssituation (Kontextfaktoren) entsprechen;
- Stärkung der Patientenautonomie und Förderung der Fähigkeit zum Selbstmanagement durch das Angebot adäquater Beratungs- und Schulungsprogramme;
- Unterstützung von Ärzt*innen und Patient*innen bei der gemeinsamen Auswahl der Behandlungsoptionen, die den individuellen Therapiezielen angemessenen sind, durch transparente Kommunikation von Nutzen und Schaden der einzelnen Interventionen;
- Senkung der Morbidität und Mortalität durch eine adäquate Diagnostik und den Einsatz von im Nutzen belegten Therapien;
- Verbesserung der Langzeitversorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes im Rahmen der eng verzahnten multidisziplinären und multiprofessionellen Zusammenarbeit durch die Festlegung wichtiger professions- und sektorenübergreifender Kommunikations-, Dokumentations- und Überweisungsanforderungen.

III Organisation und methodisches Vorgehen

Nationale VersorgungsLeitlinien erfüllen alle Anforderungen an S3-Leitlinien gemäß AWMF-Regelwerk Leitlinien [14]. Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess. Detaillierte Angaben zu dem methodischen Vorgehen sowie zu der Organisation des NVL-Programms sind im Leitlinienreport zur Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes beschrieben [2] (abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport). Der Report, welcher einen essentiellen Bestandteil dieser Leitlinie darstellt, gibt darüber hinaus Informationen zur Beteiligung von Patient*innen sowie zu Verbreitungs- und Implementierungsstrategien [2].

Hinter jeder Empfehlungsnummer ist vermerkt, ob die Empfehlung auf der kritischen Bewertung der Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche beruht oder konsensbasiert ausgesprochen wurde (e oder k). Des Weiteren ist ersichtlich, ob die Empfehlung neu formuliert wurde, eine zuvor bestehende Empfehlung geprüft und angepasst („modifiziert“) wurde, oder nach Prüfung durch die Leitliniengruppe ohne Änderungen aus der vorherigen Auflage bzw. Version übernommen wurde („bestätigt“).

1 Epidemiologie

Die Aussagen dieses Abschnitts beruhen auf einer gezielten Suche nach epidemiologischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext. Berücksichtigt wurden dabei insbesondere die Ergebnisse großer bevölkerungsbezo- gener Studien und Auswertungen von Versorgungsdaten.

1.1 Kritische Bewertung der Daten

Die Zuverlässigkeit der dargestellten epidemiologischen Daten wird durch verschiedene Umstände limitiert. Beeinflussende Faktoren sind beispielsweise die Art der Erhebung, die betrachtete Population (z. B. altersgruppenab- hängige Auswertung) und der Zeitpunkt der Erhebung (epidemiologische Entwicklungen, Änderungen von Diagno- sekriterien). Daten aus Gesundheitssurveys beruhen zum Teil auf Selbstangaben und Schätzungen.

Die ICD-10-basierte Auswertung von Routinedaten ist von der Qualität der Kodierung abhängig. Während für einige Erkrankungen, wie Diabetes, Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Erkrankungen laut Robert Koch-Institut (RKI) eine gute Übereinstimmung zwischen Abrechnungsdiagnose und klinischer Diagnose bekannt ist und diese Daten dadurch belastbar erscheinen, werden Risikofaktoren wie Übergewicht und Adipositas im Vergleich mit den Anga- ben in Untersuchungssurveys seltener angegeben [18]. Zu Verzerrungen kann es zudem kommen, wenn bei multimorbid Patient*innen nicht alle konkurrierenden Diagnosen aufgeführt werden. Im Vergleich mit Survey-Daten haben Abrechnungsdaten den Vorteil, dass sie unabhängig von der Teilnahmebereitschaft routinemäßig erhoben werden. Es können aber nur Aussagen über eine Teilpopulation der Gesamtbevölkerung gemacht werden, wie beispielsweise über alle gesetzlich Krankenversicherten, die im Erhebungszeitraum ärztlich vorstellig wurden. Per- sonen mit privater Krankenversicherung und Leistungen außerhalb der gesetzlichen Abrechnungssystematik wer- den hierbei nicht erfasst und von schätzungsweise 12,2% der Bevölkerung liegen bei diesen Auswertungen keine Informationen zum Krankheitsgeschehen vor ([19] zitiert nach [18]).

Zur Beschreibung der Versorgungssituation wurden zum Teil stellvertretend die Qualitätssicherungsberichte der KV-Region Nordrhein, oder die auf der Ebene des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen aggregierte Darstellung zu den DMP-Ergebnissen aus den beiden KV-Regionen Nordrhein und Westfalen-Lippe herangezogen [20]. In diesen beiden Regionen werden die Daten bei einem überwiegenden Teil der gesetzlich versicherten Personen mit Typ-2-Diabetes erfasst. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Daten in anderen KV-Regionen abweichen kön- nen und regionale Unterschiede nicht abgebildet werden. Zudem ist die Art der Datenerhebung bei der Interpreta- tion zu berücksichtigen.

Die DMP-Dokumentation zur diabetischen Retinopathie wird beispielsweise nicht von den betreuenden Augen- ärzt*innen vorgenommen, sondern von den Hausärzt*innen bzw. Diabetolog*innen. Eine Angabe dazu, ob eine augenärztliche Untersuchung stattgefunden hat, ist in der DMP-Dokumentation verpflichtend („Untersuchung durchgeführt/veranlasst/nicht erfolgt“). Die Angabe, ob eine diabetische Retinopathie als Spätfolge vorliegt, ist al- lerdings optional [21]. Die Anzahl der Personen mit fundoskopisch nachgewiesener und im DMP dokumentierter diabetischer Retinopathie und/oder Makulopathie wird im Qualitätssicherungsbericht zu der Gesamtheit aller im DMP eingeschriebenen Personen ins Verhältnis gesetzt. Durch die optionale Erfassung bleibt unklar, ob die ver- bleibenden Personen augenärztlich untersucht wurden, ob eine Retinopathie beschrieben wurde oder nicht. Für den vertraglich definierten Qualitätsindikator einer mindestens alle zwei Jahre erfolgten ophthalmologischen Netz- hautuntersuchung wird dabei nur das Dokumentationsfeld „Untersuchung durchgeführt“ (Zähler) ausgewertet. Die Anzahl dieser Fälle wird in das Verhältnis zu allen DMP-Patient*innen mit mindestens zweijähriger Teilnahmedauer (Nenner) gesetzt. Beide Quoten, also der Anteil von Patient*innen im DMP mit einer dokumentierten diabetischen Retinopathie und der Anteil von Patient*innen mit einer durchgeführten Netzhautuntersuchung, sind dabei vollkom- men unabhängig voneinander. Es kann also aus der DMP-Dokumentation nicht abgeleitet werden, ob eine Retino- pathie bei der augenärztlichen Untersuchung festgestellt worden ist [21].

1.2 Prävalenz und Altersabhängigkeit

In der bundesweiten Befragungsstudie Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA 2019/2020-EHIS) des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden zwischen April 2019 und September 2020 Daten zur selbsteingeschätzten Gesundheit von 22 708 Erwachsenen (ab 18 Jahren) erhoben [22]. 8,9% der Befragten (95% KI 8,4; 9,5) geben an, dass innerhalb der letzten 12 Monate ein bekannter Diabetes mellitus (ohne Schwangerschaftsdiabetes) vorlag (Frauen 8,2% (95% KI 7,5; 9,1), Männer 9,6% (95% KI 8,8; 10,5)). In der Altersgruppe unter 45 Jahren liegt die 12-Mo- natsprävalenz für beide Geschlechter unter 3,5%, steigt mit zunehmendem Alter an und erreicht das Maximum in der Altersgruppe von ≥ 80 Jahren (Frauen 17,9% (95% KI 14,4; 22,0), Männer 22,3% (18,1; 27,2)). Nach den

vorliegenden Ergebnissen berichtet im Altersbereich von 45 bis 64 Jahren fast jede zehnte und ab 65 Jahren jede fünfte Person von einem bekannten Diabetes mellitus. Bei Frauen ist ein Bildungsgradient mit mehr als vierfach höherer Prävalenz in der unteren Bildungsgruppe (13,5% (95% KI 11,0; 16,4)) als in der oberen Bildungsgruppe (3,9% (95% KI 3,4; 4,5)) zu beobachten. Bei Männern ist dieser Gradient weniger stark ausgeprägt, die Prävalenz in der unteren, mittleren und obere Bildungsgruppe liegt bei 8,8%, 10,8% und 7,6% [22].

In der Analyse des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten (Generalauftrag, GA16-03 [23]) wurden nicht nur dokumentierte Diagnosen, sondern auch Daten zur antidiabetischen Medikation genutzt, um Betroffene aus den DaTraV-Versorgungsdaten des DIMDI aus 2013 aufzugreifen und einem Diabetestyp zuzuordnen. Rund 67,2 Millionen Personen bildeten nach der Analyse die Grundgesamtheit der Versicherten. Von diesen wurden rund 6,6 Millionen zur Grundgesamtheit Diabetes mellitus gerechnet und hiervon 6,2 Millionen zur Grundgesamtheit Typ-2-Diabetes (92,88%). Die DaTraV-Versorgungsdaten umfassen Informationen zu Diagnosen und Verordnungen aller gesetzlich Versicherten in Deutschland [23].

Nach Auswertungen des Robert Koch-Instituts ist die Prävalenz des bekannten Diabetes innerhalb der letzten Dekaden gestiegen. Lag sie in der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung auf Datengrundlage der Bundes-Gesundheitssurvey zwischen 1997 und 1999 (BGS98) bei 5,2%, wurde sie zwischen 2008 und 2011 in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) mit 7,2% berechnet und in der Querschnittsstudie GEDA 2019/2020-EHIS mit 8,9% (selbstberichtete Gesundheit; Diabetes, ohne Schwangerschaftsdiabetes) angegeben [22,24]. Diese Zunahme der Prävalenz ist nach Einschätzung des RKI neben der demografischen Alterung der Bevölkerung auch auf andere Einflussfaktoren wie veränderte Diagnosekriterien, eine Abnahme des unbekannten Diabetes zugunsten des bekannten Diabetes, als auch auf die bessere Versorgung des diagnostizierten Diabetes zurückzuführen [24,25]. Modellierungen legen einen weiteren Anstieg der Prävalenz in den kommenden Jahren nahe [26].

1.3 Altersstruktur und Versorgungssituation der Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland

Im Jahr 2020 wurden 571 338 Menschen in der KV-Region Nordrhein im DMP Diabetes mellitus Typ 2 betreut. Dies machte etwa einen Anteil von 89–97% aller mutmaßlich Betroffenen gesetzlich krankenversicherten Personen aus. 556 010 (97,3%) hatten eine aktuelle Folgedokumentation. Auf diese Teilgruppe beziehen sich alle folgenden Angaben. 91,3% der Menschen wurden hausärztlich betreut, das mittlere Alter lag bei $68,6 \pm 12,7$ Jahren. 39,2% waren jünger als 65 Jahre, 26,9% in der Altersgruppe von 66 bis 75 Jahren und 33,9% 76 Jahre oder älter. Die durchschnittliche Betreuungsdauer im DMP lag bei $8,6 \pm 5,3$ Jahren, jeweils ca. ein Drittel wurde bis zu 5 Jahren (31,9%), 5 bis 11 Jahre (32,2%) bzw. über 11 Jahre (35,9%) betreut [27].

Etwa ein Drittel der Betroffenen erhielt im Jahr 2020 keine medikamentöse antidiabetische Therapie (30,8%), knapp die Hälfte (47,5%) wurden mit oralen Antidiabetika und 21,7% mit Insulin/oralen Antidiabetika behandelt. Bei der Betrachtung von Längsschnittdaten des DMP zeigt sich, dass bei Betroffenen, die 2014 noch keine medikamentöse antidiabetische Therapie erhielten, die Verordnungsrate von Metformin und anderen oralen antidiabetischen Medikamenten über die Zeit deutlich zunahm. Die Verordnungsrate von Insulin stieg nur langsam. Bei Betroffenen, die 2014 bereits medikamentös antidiabetisch behandelt wurden sanken die Verordnungsichten von Metformin und Glibenclamid, während die von Insulin und anderen Antidiabetika anstiegen [27].

Bei knapp 60% der Betroffenen wurde der HbA1c-Zielwert erreicht und bei knapp 90% lag der HbA1c-Wert $\leq 8,5\%$ (69 mmol/mol). 36,8% der Menschen im DMP-Programm hatten einen HbA1c-Wert unter 6,5% (48 mmol/mol), in der Altersgruppe über 70 Jahre waren es fast 40% der Betroffenen. Der mittlere HbA1c aller Patient*innen im DMP lag bei $7,01 \pm 1,24\%$. Schwere Hypoglykämien und stationäre Diabetesbehandlungen konnten in 99,6% bzw. 99,8% der Fälle vermieden werden.

Die Qualitätsziele zur Beurteilung der Versorgungsqualität im DMP-Programm wurden überwiegend erreicht. Der Fußstatus wurde bei den meisten Betroffenen (83,3%) komplett untersucht und die Füße regelmäßig inspiziert (95,6%). Bei bestehendem Ulkus wurde der Pulsstatus überprüft (89,9%), aber in weniger als der Hälfte der Fälle (44,5%) wurde ein Ulkus adäquat versorgt [27].

Die Netzhaut wurde nach Angaben der im DMP dokumentierenden Ärzt*innen in 62,4% der Fälle zweijährlich untersucht. Hier zeigte sich eine große Schwankungsbreite der Zielerreichung pro Praxis. Die Nierenfunktion wurde in knapp 90% der Fälle jährlich überprüft.

Knapp der Hälfte der Teilnehmenden im DMP-Programm (44,2%) wurde im DMP-Verlauf eine Diabetes-Schulung empfohlen und 54,5% haben die empfohlene Schulung wahrgenommen [27].

1.4 Unerkannter Diabetes mellitus

Daten aus der Nationalen Diabetes-Surveillance des Robert Koch-Instituts legen nahe, dass Diabetes bei einem Teil der Betroffenen zunächst unbemerkt verläuft. Im Jahr 2010 (DEGS1-Studie, 2008–2011) betrug die geschätzte Gesamtprävalenz der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung 9,2% (95% KI 8,3; 10,3). Davon hatten 7,2% (95% KI 6,5; 8,0) einen bekannten Diabetes, 2,0% (95% KI 1,5; 2,7) waren von einem bislang unerkannten Diabetes ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ bzw. 48 mmol/mol) betroffen [25,28]. In der Auswertung der Daten zur Mortalität des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 im Verlauf zeigten Personen mit unbekanntem Diabetes ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ bzw. 48 mmol/mol) im altersadjustierten Vergleich zu Personen ohne einen Diabetes ein höheres Sterberisiko (altersadjustierte HR 1,9) [24]. Das Sterberisiko im Vergleich zu Personen ohne Diabetes lag damit in einer ähnlichen Größenordnung wie das beobachtete Sterberisiko der Personen mit bekanntem Diabetes (1,7-fach). Als methodische Einschränkung ist unter anderem die limitierte Datenlage, die für die Schätzungen zur Verfügung steht, zu berücksichtigen [24,25]. Die Prävalenz des unerkannten Diabetes hat zwischen dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) und der DEGS1-Studie abgenommen. Ob sich dieser Trend in den darauffolgenden Jahren fortgesetzt hat, ist aktuell nicht bekannt. Bevölkerungsweite Untersuchungssurveys hierzu stehen aktuell noch aus [18].

1.5 Diabetesbedingte Mortalität

Die Exzess-Mortalität von Menschen mit Diabetes wurde auf Basis von Versorgungsdaten von 47,3 Millionen gesetzlich Krankenversicherten ≥ 30 Jahre (2013/2014) berechnet (DaTraV-Datensatz). Die altersadjustierte Sterberate lag bei Menschen ab 30 Jahren mit Diabetes (ICD-10: E10–E14) 1,54-fach höher als bei Personen ohne Diabetes [25,29]. Mit zunehmendem Alter sank die Exzessmortalität ab. In der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen betrug sie für Frauen das 6,76-fache (95% KI 4,99; 9,15) und für Männer das 6,87-fache (95% KI 5,46; 8,64), in der Gruppe der 60- bis 64-Jährigen das 2,14- (Frauen) bzw. 1,85-fache (Männer) und bei den über 95-Jährigen das 1,13- (Frauen) bzw. 1,11-fache (Männer) [25,29].

1.6 Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen

In einer aktuellen Querschnittsstudie auf Basis ambulanter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2019 wurde die Prävalenz von Begleiterkrankungen (Adipositas, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Depression) bei Personen mit (ICD-10: E10–E14) und ohne Diabetes berechnet [18]. Hierzu wurde ein Fall-Kontroll-Design gewählt und das Prävalenz-Risiko (PR) als Quotient ermittelt. Grundlage der Analyse waren die bundesweiten krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten des Jahres 2019 aller gesetzlich Krankenversicherten, sofern sie mindestens einen ambulanten Arztkontakt hatten ($n = 56\,648\,639$ Erwachsene) [18]. Für Adipositas und Bluthochdruck zeigten sich die größten relativen Unterschiede in der Gruppe der 18- bis 29-Jährigen (Adipositasprävalenz: Frauen mit Diabetes 30,7%, ohne Diabetes 4,0%; Männer mit Diabetes 17,1%, ohne Diabetes 2,8%; Prävalenz des Bluthochdrucks: Frauen mit Diabetes 12,6%, ohne Diabetes 1,6%; Männer mit Diabetes 14,3%, ohne Diabetes 3,0%). Für die koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und Depressionen zeigten sich in der Altersgruppe der 30- bis 59-Jährigen die größten relativen Unterschiede. Mit zunehmendem Alter verringerten sie sich.

Über alle Altersgruppen hinweg waren Menschen mit Diabetes häufiger von Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Depressionen betroffen und zeigten im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes eine 1,4- bis 1,9-fach höhere Prävalenz (z. B. Bluthochdruck: Frauen mit Diabetes 80,7%, ohne 56%; Männer mit Diabetes 79%, ohne 55,1%; siehe auch Kapitel 1.6.5 Depressive Störungen und 1.6.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen). Bezogen auf die Adipositas lag die Prävalenz 3,8- bzw. 3,7-fach höher als ohne Diabetes (Prävalenz: Frauen mit Diabetes 34,2%, ohne 9,1%; Männer mit Diabetes 30,2%, ohne 8,1%). Als Limitationen der Studie sind unter anderem die fehlende Erfassung von Daten privat Krankenversicherter, stationärer Diagnosen und Personen ohne ärztlichen Kontakt zu berücksichtigen. Leistungen, die außerhalb der gesetzlichen Abrechnungssystematik erbracht werden, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Von den Autor*innen der Studie wird zudem diskutiert, dass zu einigen beeinflussenden Faktoren eine Adjustierung nicht stattfand, da entsprechende Daten nicht vorlagen (z. B. Erhebung der sozialen Lage). Über weite Bereiche wird von den Studienautor*innen eine gute Übereinstimmung der berechneten Häufigkeiten mit den Ergebnissen der bevölkerungsrepräsentativen DEGS1-Studie berichtet. Als Gründe für die im Vergleich zur DEGS1-Studie erhobenen höheren Prävalenz des bekannten Diabetes (Frauen 8,5%, Männer 10,5%) wird neben der reinen Zunahme der Prävalenz auch die Abnahme des unerkannten Diabetes diskutiert (siehe auch Kapitel 1.4 Unerkannter Diabetes mellitus) [18].

Laut dem Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zur Indikation Diabetes (Berichtszeitraum 2003 bis 2019) liegen bei einem Teil der Personen bei Eintritt in das DMP-Programm bereits diabetesspezifische Komplikationen und/oder kardiovaskuläre Begleiterkrankungen vor (im Beitrittshalbjahr: diabetische Neuropathie 10,34%, diabetische Nephropathie 5,18%, diabetische Retinopathie 3,09%, koronare Herzkrankheit 16,44%). Insgesamt wurden 11 773 687 Patient*innen bzw. Fälle ausgewertet [30]. Ähnliche Hinweise ergeben sich aus dem Qualitätsbericht des DMP-Nordrhein von 2009, in dem nicht das Beitrittsjahr in das DMP-Programm, sondern die Erkrankungsdauer (als klinisch bekannter Diabetes) betrachtet wurde. Von den Betroffenen mit einer Erkrankungsdauer ≤ 6 Jahren war bei 83,6% der Frauen und 81,4% der Männer eine Hypertonie bekannt, bei 19,0 und 28,7% eine koronare Herzkrankheit und bei 11,7 bzw. 13,9% lag nach Kenntnis des betreuenden Arztes/der betreuenden Ärztin eine diabetische Neuropathie vor. Eine diabetische Nephropathie wurde bei 5,8 bzw. 7,5%, eine diabetische Retinopathie bei 5,1 bzw. 4,9% der weiblichen bzw. männlichen Teilnehmenden berichtet [31]. Einschränkungen bei der Datenerhebung sind bei der Interpretation zu berücksichtigen (siehe Kapitel 1.1 Kritische Bewertung der Daten). Für Betroffene, die ab dem 01. Juli 2008 in das DMP-Nordrhein eingeschrieben wurden, liegen keine Angaben zur Erkrankungsdauer vor, da diese als Dokumentationsparameter entfallen ist. In nachfolgenden Berichten wurde daher weitgehend auf erkrankungsdauerbezogene Darstellungen verzichtet [32]. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen Alter und Erkrankungsdauer der Menschen mit Typ-2-Diabetes im DMP halten die Autor*innen des Qualitätssicherungsberichtes 2010 eine altersabhängige Darstellung der Ergebnisse als Ersatz für die weggefallene Erkrankungsdauer für durchaus angemessen. Fast 60% der Patient*innen im Alter bis zu 65 Jahren seien bis zu maximal sechs Jahre an Diabetes erkrankt [32].

Nach den Ergebnissen der Disease-Management-Programme aus Nordrhein-Westfalen für das Jahr 2020 waren bei 45,8% der Menschen im DMP Diabetes mellitus Typ 2 keine oder andere Komorbiditäten bekannt, bei 17% bestanden nach Kenntnis des betreuenden Arztes/der betreuenden Ärztin kardiovaskuläre Erkrankungen, bei 19,9% diabetische Folgeerkrankungen und bei 17,3% lagen sowohl kardiovaskuläre als auch diabetische Folgeerkrankungen vor. Die Häufigkeit des Auftretens von Folge- und Begleiterkrankungen stieg mit zunehmendem Alter an [20].

Bei Betrachtung der zeitlichen Entwicklung der Inzidenzen von Endstadien der Folgeerkrankungen (z. B. Erblindung, Amputation, Schlaganfall, terminale Niereninsuffizienz) auf Basis von Krankenkassendaten und populationsbezogenen Registern ist insgesamt eine Reduktion zu beobachten. Die Inzidenz der jeweiligen Erkrankung blieb im Vergleich zu Personen ohne Diabetes erhöht [33–37].

1.6.1 Diabetische Neuropathie

Zur Epidemiologie der diabetischen Neuropathie liegen zahlreiche unterschiedliche Daten vor. Die geringe Übereinstimmung der Ergebnisse kann durch unterschiedliche diagnostische Kriterien und Untersuchungsmethoden sowie Unterschiede der untersuchten Populationen erklärt werden. Laut Angaben des RKI variieren die Prävalenzschätzungen aus Routine- und Surveillance-Daten zwischen 14 und 28% und für weitere Studien außerhalb Deutschlands zwischen 8–51% [38]. Viele Studien sind klinik- oder zentrumsbasiert und die Population mithin selektiert.

Im Rahmen der Diabetes-Surveillance des RKI wurde der Anteil an Personen mit Diabetes, bei denen eine diabetische Polyneuropathie dokumentiert ist, auf Basis von Versorgungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten geschätzt. Im Jahr 2013 betrug er 13,5% (Frauen 12,7%, Männer 14,4%). Einschränkend sind die variierenden Dokumentations- und Diagnosestandards zu berücksichtigen, die einen Vergleich mit anderen Studien und Datenquellen erschweren [25]. Nach Ergebnissen des DMP Nordrhein-Westfalen (für das Jahr 2020) lag die Häufigkeit der diabetischen Neuropathie in der Gruppe der unter 66-Jährigen bei 16,9% (weiblich) bzw. 18,7% (männlich), in der Altersgruppe über 75 Jahre bei 38,4 bzw. 41,6% und für die Gesamtgruppe bei 28,6% [20].

1.6.2 Diabetische Fußläsionen

Der Anteil an Menschen mit Diabetes, bei denen im Jahr 2013 ein diabetisches Fußsyndrom dokumentiert wurde, beträgt nach Angaben des RKIs 6,2% (Frauen 5,7%, Männer 6,6%) [38]. Grundlage der Erhebung waren die GKV-Versichertendaten der Berichtsjahre 2012 und 2013. Die geschätzte Prävalenz steigt annähernd linear mit dem Alter an. Nach Daten des DMP Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2020 hatten 9,6% der Betroffenen einen auffälligen Fußstatus. In der Altersgruppe unter 66 Jahren war der Fußstatus bei 7,0% (weiblich) und 7,6% (männlich) auffällig, in der Altersgruppe über 75 Jahre bei 12,2 bzw. 11,9% [20]. Im zeitlichen Verlauf lässt sich ein Anstieg der Häufigkeit in Versichertendaten zwischen 2010 (WIdO) 2,7% und 2015 (DAK) 10,9% feststellen. Ein möglicher Grund hierfür kann eine geänderte Rahmenempfehlung zur Verordnung podologischer Leistungen sein, welche die Dokumentation des diabetischen Fußsyndroms seit 2011 voraussetzt [25,38].

1.6.3 Nephropathie bei Diabetes

Nach Daten des RKI lag der Anteil an gesetzlich krankenversicherten Personen mit Diabetes, bei denen eine chronische Niereninsuffizienz dokumentiert wurde im Jahr 2013 insgesamt bei 15,1% [25]. Sowohl in diesen DaTraV-Daten von 2013 (Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten) als auch in den Daten des DMP-Programms aus Nordrhein und Nordrhein-Westfalen zeigt sich ein altersabhängiger Anstieg der Nephropathie-Rate (z. B. DaTraV-Daten: 50–59 Jahre 6,0%; 70–79 Jahre 18,3%; ≥ 90 Jahre 30,2%) [20,25,27]. Studien und Register, welche die Nierenfunktion mittels Laborwerten abschätzen, geben höhere Raten an, was zum Teil über den Anteil unerkannter Fälle erklärt werden kann [25].

Nach der auf der Ebene des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen aggregierten Darstellung zu den DMP-Ergebnissen aus den beiden KV-Regionen Nordrhein und Westfalen-Lippe lag der Anteil an Personen im DMP Typ-2-Diabetes mit Dialysetherapie für das Jahr 2022 bei 0,6%. Bei relativ stabiler absoluter Anzahl an Patient*innen mit Dialysebehandlung in den Jahren 2011 bis 2020, nahm der relative Anteil bezogen auf die im DMP eingeschriebenen Personen mit der Zeit ab (2011: 21,09 pro 10 000 Patient*innen; 2020: 16,07 pro 10 000 Patient*innen) [20].

1.6.4 Diabetische Retinopathie

Angaben zur Prävalenz der diabetischen Retinopathie schwanken stark in Abhängigkeit der untersuchten Stichprobe. Nach Daten aus dem Qualitätsbericht des DMP Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2020 (insgesamt 970 423 Personen mit Typ-2-Diabetes) war den betreuenden Ärzt*innen bei 7,4% der Frauen und 8,0% der Männer in der Altersgruppe der 66- bis 75-Jährigen eine diabetische Retinopathie bekannt und wurde dokumentiert [20]. In der Altergruppe ab 75 Jahren waren es 10,6% (Frauen) bzw. 11,4% (Männer) und insgesamt über alle Altersgruppen 7,3% für beide Geschlechter [20]. Zu den Einschränkungen der Datenerhebung siehe Kapiel 1.1 Kritische Bewertung der Daten.

In deutschen Studien lagen die Retinopathieraten zwischen 10,3% und 15,7% (DETECT-Studie (2003-2007) 10,3% [39,40], Studie der Deutschen BKK (2002-2004) 10,6% [41], KORA-Studie (2000) 13% [42], Wolfsburg-Studie (1997-2000) 15,7% [43], alle zitiert nach [5]). Höhere Retinopathieraten wurden in der Gutenberg Health Study [44] gemessen. In dieser bevölkerungsbasierten Studie wurden 15 010 Personen im Alter von 35 bis 74 Jahren untersucht. 7,5% der Personen in der Kohorte (1 124/15 010) waren von einem Diabetes betroffen, 27,7% der Erkrankungen waren bis zur Studienteilnahme unerkannt. Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie (Diagnose anhand einer Fundusfotografie) betrug 21,7%, eine diabetische Makulopathie trat in 2,3% der Fälle auf [44].

Die schwankenden Prävalenzangaben sind neben der gewählten Stichprobe auch auf den Zeitpunkt der Erhebung zurückzuführen. Die Wahrscheinlichkeit, eine Retinopathie zu entwickeln, hat in den letzten Jahrzehnten abgenommen. Nach Daten des DMP Nordrhein lag die Retinopathierate im Jahr 2009 bei 11,4%, (n = 423 518 Personen im DMP Diabetes mellitus Typ 2) [31], im Jahr 2013 bei 9,2% (503 885 Menschen mit Typ-2-Diabetes) [45] und 2018 bei 7,6% (n = 558 954 Personen im DMP Diabetes mellitus Typ 2) [46]. Als mögliche Gründe hierfür werden die parallel hierzu im Durchschnitt niedrigeren HbA1c-Werte und die vorgezogene Diagnosestellung diskutiert [5].

Die tatsächlichen Retinopathieraten werden im DMP-Programm möglicherweise unter anderem dadurch unterschätzt, dass nicht bei allen Menschen mit Diabetes eine augenärztliche Untersuchung entsprechend der Leitlinienempfehlungen erfolgt. Das Qualitätsziel, die Netzhaut regelmäßig (zweijährlich) untersuchen zu lassen, wurde im Jahr 2020 – soweit es den im DMP dokumentierenden Personen (Hausärzt*innen, Diabetolog*innen) bekannt war – von 66,7% (558 092/837 153) der im DMP Nordrhein-Westfalen eingeschriebenen Personen erreicht, wobei ein Anteil von mindestens 90% anzustreben ist [20]. Bis 2016 war zur Erreichung des Qualitätsziels eine Netzhautuntersuchung innerhalb der letzten 12 und nicht 24 Monate notwendig gewesen, weswegen die Daten im Zeitverlauf nur eingeschränkt vergleichbar sind [20].

1.6.5 Depressive Störungen

Nach dem bundesweiten RKI-Befragungssurvey (GEDA 2014/2015-EHIS) lag eine depressive Symptomatik bei 15,4% (Frauen 19,2%, Männer 12,3%) der Menschen mit Typ-2-Diabetes vor. Altersadjustiert fiel zwischen den Gruppen die Chance auf Vorliegen einer depressiven Symptomatik bei Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mehr als doppelt so hoch aus (OR gesamt 2,20; Frauen 2,47; Männer 2,06) [25]. Auch in einer aktuellen Querschnittsstudie auf Basis ambulanter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2019 lag bei Menschen mit Diabetes häufiger eine Depression vor als bei Menschen ohne Diabetes (Frauen mit Diabetes 26,9%, ohne 19,8%; Männer mit Diabetes 15,9%, ohne 11,4%) [18]. Die höheren Werte dokumentierter Diagnosen im Vergleich zu Daten aus einem Befragungssurveys sind nach Angaben des RKI bekannt und werden andernorts diskutiert (siehe [18]).

1.6.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen

In einer aktuellen Querschnittsstudie auf Basis ambulanter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2019 waren Menschen mit Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes häufiger von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Schlaganfall betroffen (koronare Herzkrankheit: Frauen mit Diabetes 20,7%, ohne 10,6%; Männer mit Diabetes 31,2%, ohne 17,8%; Herzinsuffizienz: Frauen und Männer mit Diabetes 20,2%, ohne 10,8%; Schlaganfall: Frauen mit Diabetes 6,8%, ohne 3,9%; Männer mit Diabetes 8,0%, ohne 4,9%) [18] (zur Studienbeschreibung siehe auch Kapitel 1.6 Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen). In der Altersgruppe der 30- bis 59-Jährigen zeigten sich die größten relativen Unterschiede, mit zunehmendem Alter verringerten sie sich.

Nach Daten der DEGS1-Studie lag der Anteil von kardiovaskulären Erkrankungen im Jahr 2010 bei Menschen mit Typ-2-Diabetes über alle Altersgruppen (45 bis 79 Jahre) bei 37,1% und in der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen bei 46,2% [25]. Ähnliche Angaben macht das Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung (Zi) über die Ergebnisse der Disease-Management-Programme in Nordrhein-Westfalen. Für das Jahr 2020 bestanden bei insgesamt 34,3% der Menschen im DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach Kenntnis des betreuenden Arztes/der betreuenden Ärztin entweder kardiovaskuläre Folgeerkrankungen alleine (17%), oder es lagen sowohl kardiovaskuläre als auch diabetische Folgeerkrankungen vor (17,3%) [20].

2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

2.1 Einleitung und Evidenzgrundlage

Die partizipative Entscheidungsfindung (englisch auch Shared Decision Making, SDM) hat sich in den letzten Dekaden als anzustrebende Form der Interaktion zwischen Ärzt*innen und Patient*innen etabliert. Das Konzept begründet sich in erster Linie auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge.

Zusätzlich zu diesen ethischen Prinzipien beruht das Kapitel auf einer selektiven Recherche nach Modellen, die das Konzept der PEF veranschaulichen.

Zur Wirksamkeit der partizipativen Entscheidungsfindung in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche nach systematischen Übersichtsarbeiten [8]. Das Unterkapitel zu Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung beruht auf guter klinischer Praxis, der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO [47] und epidemiologischen Daten des Robert Koch-Instituts und der Gesundheitsstudie NAKO (Nationale Kohorte). Grundlage für den Abschnitt zur Therapieadhärenz bildeten eine selektiv eingebrachte Arbeit von Petrak et al. [48], die Erfahrungen der beteiligten Autor*innen sowie gute klinische Praxis.

Auch in anderen international beachteten Diabetes-Leitlinien nimmt die Vereinbarung individueller Therapieziele, die Berücksichtigung von Kontextfaktoren und die partizipative Entscheidungsfindung einen immer größeren Stellenwert ein. Während sich der häufig zitierte „Decision Cycle“ aus dem Konsensus-Dokument der ADA und EASD mit dem Entscheidungszyklus auf einer höheren Abstraktionsebene befasst, sollen in dem folgenden Kapitel einzelne Aspekte detaillierter betrachtet werden [49].

2.2 Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele

Empfehlung

2-1 | k | bestätigt 2023

Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihre Ärztin/ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbaren und priorisieren.



Rationale

Den Nutzen der individuellen Zielvereinbarung sieht die Leitliniengruppe in der plausiblen Chance, durch eine an den individuellen Bedürfnissen ausgerichtete Therapie die Zufriedenheit mit der Behandlung und die Adhärenz zu erhöhen, das Vertrauensverhältnis zwischen Patient*in und Ärzt*in zu verbessern und die Vereinbarkeit der Therapie mit dem Alltag zu ermöglichen sowie die Belastung durch die Therapie („treatment burden“) für die Betroffenen möglichst gering zu halten. Daneben spricht auch das ethische Prinzip der Patient*innenautonomie für dieses Vorgehen. Dass eine individuelle Zielvereinbarung mehr Zeit in der Konsultation beansprucht, lässt sich mit direkter Evidenz nicht widerlegen. Es gibt aber belastbare Daten für den Einsatz von Entscheidungshilfen und partizipativer Entscheidungsfindung, dass diese Interventionen meist nicht mit mehr Zeitaufwand verbunden sind [50,51]. Dies scheint auf die Situation der Zielvereinbarung teilweise extrapoliert. Auf Basis dieser Abwägung von Nutzen und Schaden und da die Leitliniengruppe ein Versorgungsproblem wahrnimmt, spricht sie konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf einem Expert*innenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis. Auf eine Recherche nach Evidenz wurde verzichtet, da aussagekräftige Vergleichsstudien zu dieser Fragestellung unter ethischen Gesichtspunkten nicht zu erwarten sind. Basierend auf klinischer Erfahrung nimmt die Leitliniengruppe als Versorgungsproblem wahr, dass die Therapieziele zu selten individuell an die Situation der Patient*innen angepasst werden.

Erwägungen, die die Empfehlungen begründen

Die Wahl der individuell angemessenen Behandlung setzt voraus, dass Patient*in und Ärztin/Arzt zunächst gemeinsam realistische Ziele festlegen, die bestmöglich der Lebenssituation und den Bedürfnissen der/des Erkrankten entsprechen. Die individuellen Therapieziele können dabei von medizinisch idealen Zielen abweichen.

Beeinflussende Faktoren bezüglich der individuellen Therapieziele sind neben dem Alter und der Lebenserwartung die Wertvorstellungen und Lebenssituation der/des Betroffenen. Auch die Änderung der Lebensqualität durch die Art der Therapie, mit der das Ziel erreicht werden kann (z. B. Injektionstherapie statt oraler Medikation), und individuelle Kompetenzen und Barrieren (z. B. kognitive Fähigkeiten) sind wichtige Faktoren (siehe auch Kapitel 2.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung und Kapitel 5.9 HbA1c-Zielkorridor). Daher ist in Zusammenhang mit der Therapiezielvereinbarung auch wichtig, deren konkrete Umsetzung durch mögliche therapeutische Maßnahmen zu thematisieren (siehe Empfehlung 2-5).

Weiterführende Informationen: Ziel-Kategorien

Die Leitliniengruppe schlägt vor, die Ziele zur besseren Übersicht gemäß Elwyn et al. [52] in drei Kategorien einzuteilen und zu priorisieren:

- Übergeordnete Lebensziele
- Funktionsbezogene Ziele
- Krankheitsbezogene Ziele

Häufig führen krankheitsbezogene (z. B. Schmerzen lindern) oder funktionsbezogene Ziele (z. B. Gehstrecke verbessern, Treppensteigen können) zur Konsultation der Ärztin/des Arztes. Bei der Vereinbarung individueller Therapieziele ist es oftmals günstig, mit den übergeordneten Lebenszielen zu beginnen, da sie die funktions- und krankheitsbezogenen Ziele beeinflussen („Top-down-Ansatz“). Falls es den Betroffenen schwerfällt, übergeordnete Lebensziele zu formulieren, können auch konkretere, funktionsbezogene und krankheitsbezogene Ziele gemeinsam erarbeitet werden. Darauf aufbauend kann es dann leichter fallen, übergeordnete Lebensziele daraus abzuleiten („Bottom-up-Ansatz“). Während der Vereinbarung von Therapiestrategien kann sich die Priorisierung der Ziele ändern, wenn potenzielle Konsequenzen der Therapie (z. B. bessere Stoffwechselkontrolle vs. Einschränkungen durch intensivierte Therapie) oder beeinflussende Kontextfaktoren (z. B. Essgewohnheiten in der Familie) deutlich werden. Bei konkurrierenden Zielen kann eine Abwägung notwendig sein. Einige Beispiele aus Sicht des Menschen mit Typ-2-Diabetes gibt Tabelle 2.

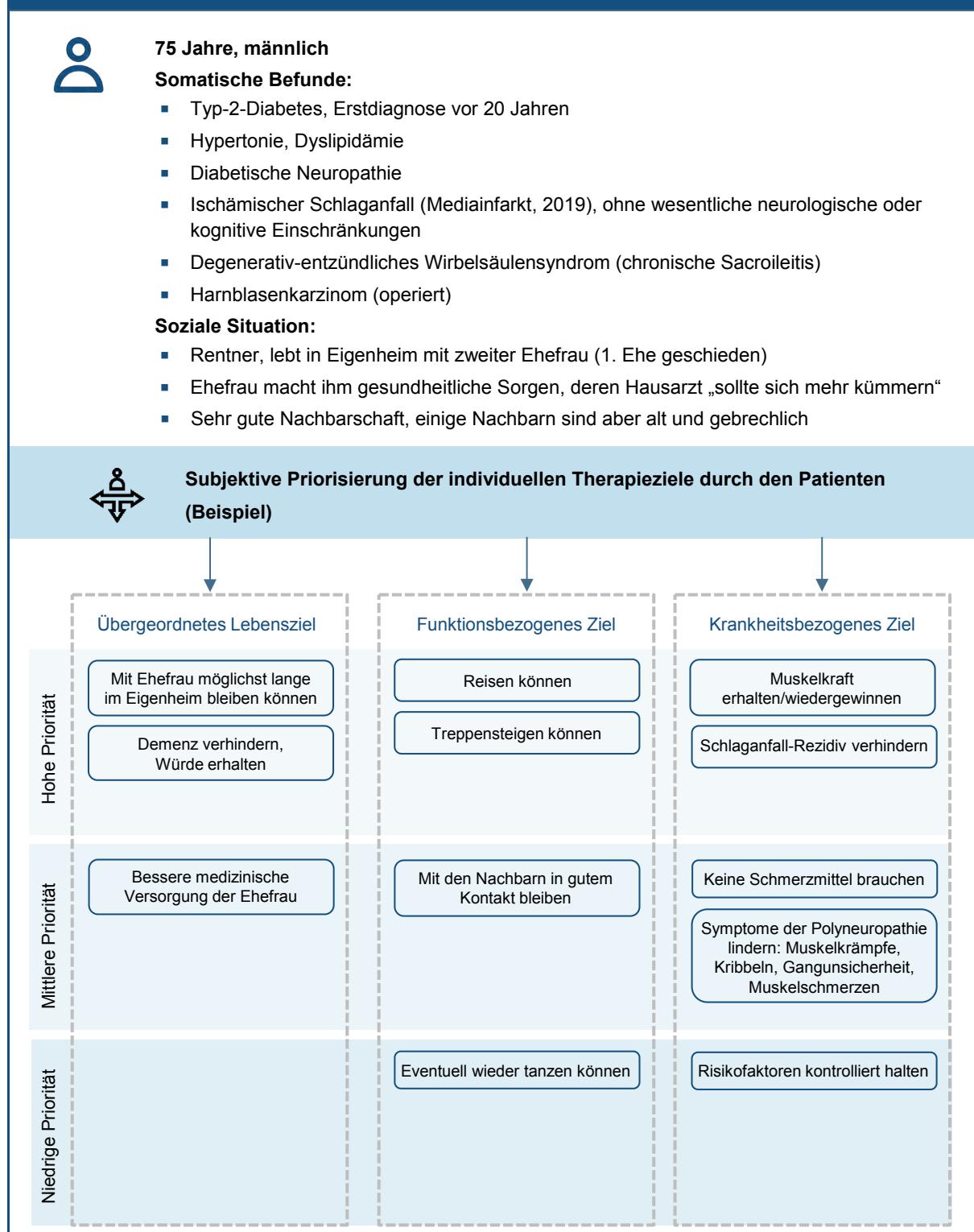
Tabelle 2: Ziel-Kategorien und Beispiele aus Sicht des Menschen mit Typ-2-Diabetes (modifiziert nach [52])

Ziel-Kategorien	beispielhaft ausgewählte Ziele*	mögliche ermutigende Fragen
Übergeordnete Lebensziele („fundamental goals“)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhalt und Wiederherstellung der Lebensqualität ▪ Teilhabe am Leben erhalten ▪ Unabhängigkeit erhalten ▪ Verhinderung vorzeitiger Mortalität 	„Wenn Sie an Ihren Diabetes denken, was ist Ihnen dann für Ihr Leben besonders wichtig?“
Funktionsbezogene Ziele („functional goals“)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sehkraft erhalten, Auto fahren ▪ Tätigkeiten alleine verrichten können (Gehstrecke erhalten) ▪ Arbeitsplatz erhalten ▪ Minimierung der Belastung und der Nebenwirkungen durch die Therapie ▪ Sexualität erhalten 	<p>„Wenn Sie an mögliche Einschränkungen durch Ihren Diabetes denken, was möchten Sie dann erreichen?“</p> <p>„Welche Aktivitäten möchten Sie gern weitermachen können?“</p>
Krankheitsbezogene Ziele („disease specific goals“)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzen lindern ▪ besser schlafen ▪ bessere Stoffwechsel-Kontrolle ▪ kein schlechtes Gewissen beim Essen ▪ Folgeschäden vermeiden (Nierenfunktion erhalten, Blasenfunktion erhalten, keine Vorlagen benötigen) 	„Wenn Sie an Ihren Diabetes denken: Welche Beschwerden oder Aspekte Ihrer Erkrankung möchten Sie verändern?“

* Die Tabelle erhebt keinen Anspruch darauf, alle potenziellen Krankheitsziele bei einer komplexen Erkrankung wie Diabetes abzubilden.

Anhand eines Fallbeispiels aus der Praxis (siehe Abbildung 1) soll das Modell der individuellen Therapiezielfindung nach Elwyn et al. [52] und die Nutzung einer Visualisierung veranschaulicht werden. Es handelt sich um einen realen Fall und die Festlegung und Priorisierung der Ziele beruhen auf der individuellen Einschätzung des Patienten. Viele weitere Aspekte und mögliche Ziele für andere Menschen mit Typ-2-Diabetes (z. B. eigenständiges Diabetesmanagement, keinen Herzinfarkt bekommen und weitere) sind in diesem Fallbeispiel nicht aufgeführt.

Abbildung 1: Darstellung individueller Patientenziele anhand eines realen Fallbeispiels, modifiziert nach Elwyn et al. [52]



Empfehlung

2-2 | k | bestätigt 2023

Individuell mit der Patientin/dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollen im Laufe der Behandlung regelmäßig und je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen weiter verfolgt oder angepasst werden.

↑↑

2-3 | k | bestätigt 2023

Die Ärztin oder der Arzt soll die individuellen Therapieziele und ggf. ihr begründetes Nicht-Erreichen – nachvollziehbar für die Patientin/den Patienten und betreuende Berufsgruppen – dokumentieren und zur Verfügung stellen.

↑↑

Dies gilt auch für die Evaluation der Therapiezielerreichung.

Rationale

Indem Therapieziele regelmäßig überprüft werden, lässt sich die Therapie an wechselnde Bedürfnisse und Kontextfaktoren anpassen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Sicherstellung der unter Empfehlung 2-1 beschriebenen Prinzipien. Da die Leitliniengruppe auch bei dieser Empfehlung großes Potenzial für Nutzen und keine Hinweise auf Schäden sieht und zudem von einem Versorgungsproblem ausgeht, spricht sie starke konsensbasierte Empfehlungen aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expert*innenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis, siehe auch Empfehlung 2-1. Auf eine Recherche nach Evidenz wurde verzichtet, da aussagekräftige Vergleichsstudien zu dieser Fragestellung unter ethischen Gesichtspunkten nicht zu erwarten sind. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass Therapieziele, selbst wenn sie vereinbart wurden, zu selten regelmäßig überprüft und an veränderte Lebenssituationen angepasst werden.

Erwägungen, die die Empfehlungen begründen

Therapieziele können sich im Verlauf der Erkrankung ändern, etwa, weil sich Lebensumstände oder der Gesundheitszustand (z. B. Multimorbidität) verändert haben. Daher erscheint die regelmäßige Überprüfung der Ziele wichtig, um Therapieanpassungen vornehmen zu können. Unter „regelmäßig“ versteht die Leitliniengruppe, Therapieziele prinzipiell in jeder Konsultation anzusprechen. Dabei wird dies nicht immer in derselben Ausführlichkeit erforderlich sein und kann in den Hintergrund treten, wenn ein akuter oder sehr spezifischer Beratungsanlass vorliegt. Mindestens einmal im Jahr ist ein ausführliches Gespräch über Therapieziele sinnvoll. Ein Beispiel für unterstützende Materialien zur Vorbereitung auf das Gespräch mit der Ärztin/dem Arzt befindet sich im Anhang 1.

Die Dokumentation der Therapieziele soll sicherstellen, dass diese nicht nur angesprochen wurden, sondern Patient*innen und weitere betreuende Berufsgruppen (wie z. B. Apotheker*innen, Physiotherapeut*innen, Diabetesberater*innen) sie nachvollziehen, überprüfen und sich im weiteren Verlauf daran orientieren können. Mit der Dokumentation von Zielen sind im Kontext dieser Empfehlung das Festhalten übergeordneter Ziele wie auch die regelmäßige Erfassung anzustrebender Ergebnisse von Mess- und Labor-Parametern gemeint. Wichtig ist, Patient*innen diese Ziele in einfacher schriftlicher Form auszuhändigen (z. B. als Ausdruck, Notiz oder Eintrag im Gesundheitspass Diabetes). Dies gilt auch, wenn Patient*in und Ärztin/Arzt im Verlauf der Behandlung feststellen, dass sich Ziele geändert haben. Zum weiteren Vorgehen bei Nicht-Erreichen von vereinbarten Therapiezielen siehe auch Kapitel 2.6 Therapieadhärenz.

In wie weit digitale bzw. telemedizinische Anwendungen das Monitoring von Therapiezielen unterstützen können, wird im noch zu erstellenden Kapitel „Nicht-medikamentöse Therapie“ systematisch geprüft werden.

2.3 Risikokommunikation zu Diagnose und Therapieoptionen

Empfehlung

2-4 | k | bestätigt 2023

Bei der Aufklärung über Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten des Typ-2-Diabetes sollen die unterschiedlichen Optionen mit ihren Vor- und Nachteilen umfassend und in verständlicher Form dargestellt werden.



Rationale

Die verständliche Kommunikation von Risiken hilft Menschen mit Typ-2-Diabetes darin, Nutzen und Risiken verschiedener Therapieoptionen besser einzuschätzen und informierte Entscheidungen treffen zu können. Dies ist im Sinne der Autonomie der Patient*innen geboten. Aus diesem Grund, und da die Leitliniengruppe hier auf Basis der klinischen Erfahrung ein Versorgungsproblem vermutet, spricht sie konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung entspricht einem Expert*innenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis. Sie beruht auf ethischen Überlegungen sowie auf einem konsentierten, anerkannten Standard für verlässliche Gesundheitsinformationen [53]. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, da aussagekräftige Vergleichsstudien zu dieser Fragestellung nicht zu erwarten sind. Ein selektiv eingebrochener Cochrane-Review zur Nutzung von Entscheidungshilfen [50] wurde nur ergänzend betrachtet und wird in Kapitel 2.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) beschrieben.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die angemessene Kommunikation von Risiken trägt zu einer realistischen Abschätzung von Optionen und zur Entscheidzungsfriedenheit bei. Deshalb hält die Leitliniengruppe die verständliche Risikokommunikation zwischen den Behandelnden und Patient*innen für eine zentrale Voraussetzung bei der Abwägung von Therapiezielen und Behandlungsoptionen. Wenn immer sinnvoll, möglich und gewünscht, ist es hilfreich, auch An- und Zugehörige mit einzubeziehen.

Allgemeine Grundsätze zur Kommunikation von Risiken sind nach dem Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) [53]:

- die in Studien gefundenen Ergebnisse erlauben keine sichere Vorhersage über das Eintreten eines Ereignisses (Behandlungserfolg, Nebenwirkung etc.) im individuellen Fall;
- für die individuelle Entscheidung ist vor der Vermittlung von Risiken zunächst eine Bewertung der Gültigkeit (Validität) und Relevanz der entsprechenden Studienergebnisse nötig.

Anforderungen an eine gute Risikokommunikation mit Beispielen aus der Diabetestherapie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Risikokommunikation (modifiziert nach [53])

Grundsätze der Kommunikation von Zahlen und Wahrscheinlichkeiten	Beispiel Medikamentöse Diabetes-Therapie
Patientenrelevante Endpunkte: Vermittlung von Nutzen <i>und</i> Schaden anhand patientenrelevanter Endpunkte und priorisierter Therapieziele	z. B. Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, genitale Infektionen, Nierenschädigung, die eine Nierenerhaltstherapie erfordert
Fairer Vergleich: Darstellung aller indizierten Handlungsoptionen	z. B. SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA bei entsprechender Indikation

Grundsätze der Kommunikation von Zahlen und Wahrscheinlichkeiten	Beispiel Medikamentöse Diabetes-Therapie
<p>Absolute Risikomaße: Vermittlung in absoluten Ereignishäufigkeiten in den zu vergleichenden Gruppen relative Effektstärken können durch den Vergleich absoluter Ereignisraten ausgedrückt werden.</p>	<p>Beispiel Empagliflozin, primärer Endpunkt: <i>Von 1 000 Behandelten hatten nach 3 Jahren einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder waren an herzbedingten Ursachen gestorben:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 105, die mit Empagliflozin behandelt wurden ▪ 121, die ein Scheinmedikament erhalten hatten <p>Empagliflozin hat also 16 von 1 000 Menschen vor einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder herzbedingtem Tod bewahrt.</p>
<p>Relationen beachten: Vermittlung von Nutzen und Schaden mit denselben Bezugswerten</p>	<p>Beispiel Empagliflozin, Effektgrößen Gesamtmortalität/genitale Infektionen jeweils auf 1 000 Menschen berechnet: <i>16/1 000 werden innerhalb von 3 Jahren vor einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder Herztod bewahrt</i> <i>46/1 000 entwickeln innerhalb von 3 Jahren eine genitale Infektion</i></p>
<p>Nicht-Intervention als Option: Darstellung des Verzichts auf eine Maßnahme als Möglichkeit</p>	<p>Bei Medikamenten i. d. R. Placebo-Vergleich ausreichend; (bei Psychotherapie Vergleich mit Wartelisten-Gruppen oder „Attention Control Groups“, bei invasiven Interventionen Vergleich mit Scheinintervention, wenn Daten vorhanden)</p>
<p>Verzicht auf nicht belastbare Daten: Verzicht auf Zahlenangaben, die nicht ausreichend sicher sind</p>	<p>Trigger für Unsicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schlechte Evidenzqualität (verzerrte RCTs, Beobachtungsstudien) ▪ weite Konfidenzintervalle ▪ eingeschränkte Übertragbarkeit (unpassende Vergleiche oder Patientengruppen)
<p>Umgang mit Unsicherheit: Hinweis auf Unsicherheit und Evidenzlücken</p>	<p>Ob DPP-4-Hemmer oder Sulfonylharnstoffe diabetesbedingte Todesfälle verhindern können, ist nicht belegt.</p>

Zur Risikokommunikation können schriftliche, evidenzbasierte Informationen genutzt werden. Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen können das gemeinsame Gespräch unterstützen, indem sie Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen verständlich darstellen. Weitere Anforderungen an hochwertige evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier "Gute Praxis Gesundheitsinformation" des DNEbM formuliert [53] (siehe auch Tabelle 3).

Patientenmaterialien

Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen für spezifische klinische Entscheidungssituationen, die im Rahmen der NVL Typ-2-Diabetes erstellt wurden, finden sich unter Patientenblätter und unter www.patienten-information.de/themen/diabetes.

2.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF)

Empfehlung
<p>2-5 e bestätigt 2023</p> <p>Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen bezüglich des Typ-2-Diabetes soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen (siehe Abbildung 2).</p>

Rationale

Die in der strukturierten Recherche identifizierte Evidenz wird wegen der Limitationen nicht direkt als empfehlungsgründend herangezogen (AMSTAR-2-Kategorie critically low) [54]. Gleichwohl lassen sich daraus und indirekt aus der Evidenz zum Einsatz von Entscheidungshilfen (bei moderater Aussagesicherheit der Evidenz) Vorteile des Konzepts ableiten und es wurden keine Hinweise auf Schäden beschrieben [50]. Basierend der direkten und indirekten Evidenz sowie auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und der Fürsorge spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Patientenmaterialien

Zur Unterstützung der zielgerichteten Kommunikation stellt die NVL Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen für spezifische klinischen Entscheidungssituationen bereit (siehe auch Patientenblätter und unter www.patienten-information.de/themen/diabetes).

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf einer strukturierten Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Nutzen von Shared Decision Making sowie den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge. Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe wird das Konzept noch zu selten umgesetzt. Indirekte Evidenz zum Einsatz von Entscheidungshilfen wurde ebenfalls betrachtet.

Evidenzbeschreibung

Die strukturierte Literaturrecherche zur Wirksamkeit der partizipativen Entscheidungsfindung bei Typ-2-Diabetes erbrachte eine systematische Übersicht auf Basis von RCTs. Die Ergebnisse des Reviews von Saheb et al. [54] deuten darauf hin, dass eine positive Assoziation zwischen partizipativer Entscheidungsfindung (SDM) und Entscheidungsqualität, dem Wissen und der Risikoeinschätzung von Menschen mit Typ-2-Diabetes besteht. Die eingeschlossenen Studien waren in ihrem Design jedoch heterogen. Limitierend war zudem, dass die Operationalisierung von SDM zwischen den Studien variierte und einige Studien nicht validierte Methoden zur Evaluation der Entscheidungs-Partizipation nutzten oder diese nicht ausreichend berichteten. Für eine positive Assoziation zwischen SDM und Stoffwechselkontrolle, Zufriedenheit der Patient*innen, Lebensqualität, Adhärenz zur medikamentösen Therapie oder Vertrauen in die Behandelnden wurde wenig Evidenz identifiziert. In der Mehrzahl der Studien wurde keine positive Assoziation zwischen SDM und dem jeweiligen Endpunkt festgestellt bzw. waren die Effekte nicht deutlich.

In der Konsultationsphase zur 2. Auflage (2021) wurde selektiv eine weitere cluster-randomisierte Studie aus dem deutschen Versorgungskontext eingebbracht, die nach Ende des Suchzeitraums des systematischen Reviews erschienen war [55]. Diese bestätigt die Ergebnisse des Reviews. Durch Teilnahme an einem SDM-Programm (Entscheidungshilfe zur Herzinfarktprävention, Gruppenschulung, gemeinsame Vereinbarung spezifischer Therapieziele zu Bluthochdruck, HbA1c, Statineinnahme und Rauchstopp) ergab sich keine Verbesserung im primären Endpunkt (Medikamentenadhärenz). Wissen und Risikoverständnis wurden verbessert. In der Evaluation gaben MFAs der teilnehmenden Praxen an, der zeitliche und Ressourcen-Aufwand des Programms sei vergleichbar einer DMP-Schulung gewesen [55].

PEF ist in der klinischen Praxis oft, aber nicht zwingend, mit dem Einsatz von Entscheidungshilfen verbunden. Ein selektiv eingebrochener systematischer Cochrane-Review von Stacey et al. [50] deutet darauf hin, dass Entscheidungshilfen dazu beitragen, dass Patient*innen verstärkt Entscheidungen treffen, die mit ihren persönlichen Behandlungszielen übereinstimmen (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, mangelnde Präzision, Konsistenz und Direktheit), besser informiert sind (Aussagesicherheit der Evidenz hoch) und das Risiko realistischer einschätzen können (Aussagesicherheit der Evidenz moderat) [50].

Die Implementierung des Konzeptes der PEF und die Verwendung von Entscheidungshilfen ist zu einem großen Teil davon abhängig, wie diese von Behandelnden bewertet werden. Der erwartete zeitliche Mehraufwand scheint nach Einschätzung der Leitliniengruppe eine wichtige Rolle zu spielen. Eine systematische Übersichtsarbeit, die in der strukturierten Recherche identifiziert wurde und ihre Recherche auf dem oben genannten Cochrane-Review [50] aufbaute, untersuchte den Einfluss der Nutzung von Entscheidungshilfen in klinischen Konsultationen auf die Behandelnden und die Konsultationslänge [51]. Von 13 Studien, die die Konsultationslänge im ambulanten Bereich untersuchten, wurde in neun Studien kein Unterschied berichtet, in drei Studien war sie länger, in einer Studie kürzer [51].

Weiterführende Informationen: Konzept der Partizipativen Entscheidungsfindung

Das Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung beschreibt einen „Interaktionsprozess mit dem Ziel, unter gleichberechtigter aktiver Beteiligung von Patient und Arzt auf Basis geteilter Information zu einer gemeinsam verantworteten Übereinkunft zu kommen.“ [56].

Die einzelnen Handlungsschritte der partizipativen Entscheidungsfindung sind in Abbildung 2 dargestellt. Sie müssen nicht in einer festgelegten Reihenfolge erfolgen, sollten aber alle beachtet werden.

Abbildung 2: Prozessschritte zur Umsetzung von PEF (modifiziert nach [57–59])



Die partizipative Entscheidungsfindung ist ein kontinuierlicher Prozess, in den neben den Patient*innen unterschiedliche betreuende Berufsgruppen und – wann immer möglich und gewünscht – An- und Zugehörige einzubeziehen sind. Zentral für das Gelingen ist, das Gespräch den Bedürfnissen und Kompetenzen der betroffenen Person (z. B. kognitive Fähigkeiten, Sprachkenntnisse und Wissen) anzupassen, entsprechende Hilfestellungen und verständliche Informationen bzw. Entscheidungshilfen anzubieten sowie sicherzustellen, dass die Person die Informationen verstanden hat und für sich nutzen kann.

Schulungsprogramme für Menschen mit Typ-2-Diabetes bilden eine wichtige Grundlage, wohlüberlegte Entscheidungen in Bezug auf ihre Erkrankung treffen zu können. Hier wird neben dem Wissen über die Erkrankung, den Einfluss von Ernährung und Bewegung auch Hilfe zum Selbstmanagement und Motivation vermittelt (siehe auch (noch zu erststellendes Kapitel) Schulungen/Nicht-medikamentöse Therapie).

Patientenmaterialien

Um relevante Entscheidungen bei Typ-2-Diabetes und das Selbstmanagement der Betroffenen zu unterstützen, werden als integraler Bestandteil der NVL Typ-2-Diabetes Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen entwickelt (siehe Patientenblätter und unter www.patienten-information.de/themen/diabetes).

2.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung

Empfehlung

2-6 | k | bestätigt 2023

Bei der Vereinbarung und Priorisierung der individuellen Therapieziele und der Evaluation der Therapiestrategie sollen person- und umweltbezogene Kontextfaktoren berücksichtigt werden.



Die Auswirkungen auf die Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen sollen berücksichtigt werden.

Rationale

Kontextfaktoren bilden den gesamten Lebenshintergrund eines Menschen ab. Sie können erheblichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen haben, aber erfahrungsgemäß auch das Erreichen von vereinbarten Therapiezielen fördern oder erschweren. Daher hält die Leitliniengruppe deren Erfassung und Berücksichtigung für grundlegend bei der Therapieplanung und -steuerung und spricht hierfür konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf einem Expert*innenkonsens und entspricht guter klinischer Praxis. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, da aussagekräftige Vergleichsstudien zu dieser Fragestellung nicht zu erwarten sind. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass die Kontextfaktoren teilweise nicht ausreichend erfasst und berücksichtigt werden.

Weiterführende Informationen: Kontextfaktoren

Kontextfaktoren umfassen Umweltfaktoren und personbezogene Aspekte. Eine Übersicht gibt Tabelle 4.

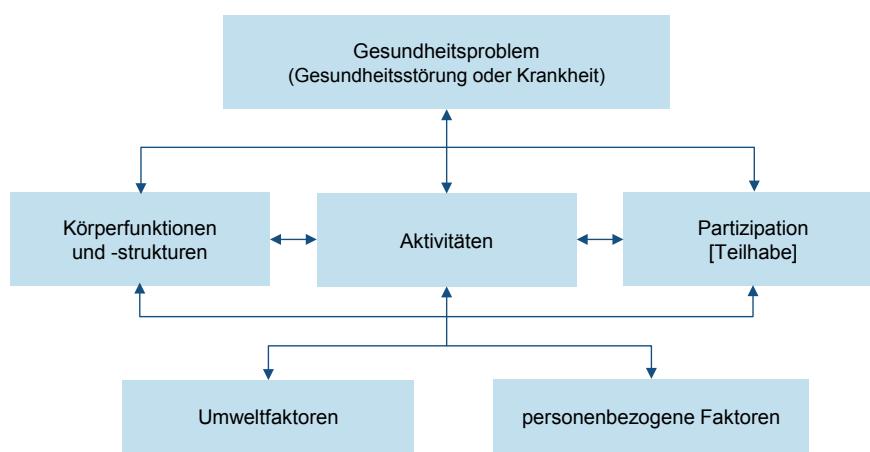
Tabelle 4: Kontextfaktoren

Kontextfaktoren (basierend auf [47])	
Personbezogene Kontextfaktoren	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter, Geschlecht/Gender ▪ Lebensstil, Gewohnheiten (Ernährung, Bewegung, Schlaf etc.) ▪ Gesundheitsstatus ▪ sozialer Hintergrund, Erziehung, Ausbildung, Beruf, ethnische Zugehörigkeit, Religion ▪ allgemeine Verhaltensmuster und Charakter ▪ vergangene und gegenwärtige Erfahrungen ▪ Bewältigungsstile, individuelles psychisches Leistungsvermögen
Umweltbezogene Kontextfaktoren	
Ebene des Individuums	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unmittelbare, persönliche Umwelt des Menschen (einschließlich häuslicher Bereich, Arbeitsplatz, Schule) ▪ persönlicher Kontakt zu Familie, Bekannten, Fremden
Ebene der Gesellschaft	<ul style="list-style-type: none"> ▪ formelle und informelle soziale oder staatliche Strukturen

Konkrete Beispiele für Kontextfaktoren als Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele sowie mögliche Unterstützungsangebote zeigen Tabelle 5 und Tabelle 6.

Diese Kontextfaktoren spielen eine zentrale Rolle für das bio-psycho-soziale Modell. Dieses verdeutlicht die komplexen Wechselwirkungen zwischen den Kontextfaktoren, der gesundheitlichen Situation sowie der Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Bio-psycho-soziales Krankheitsmodell (Wechselwirkungen zwischen Gesundheitsproblem und Kontextfaktoren [47])



2.5.1 Diabetes und sozioökonomischer Status

Das Robert Koch-Institut (RKI) hat die wechselseitigen Beziehungen zwischen dem sozioökonomischen Status und der Diabeteserkrankung untersucht [60–62]. Als Datengrundlage der Einschätzung diente unter anderem der Befragungs- und Untersuchungssurvey von 2008-2011 (DEGS1, Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) an 18- bis 79-jährigen Erwachsenen. Der Sozialstatus wurde mit Hilfe eines Index bestimmt, in den Angaben zur schulischen und beruflichen Ausbildung, beruflicher Stellung sowie das Haushaltsnettoeinkommen (bedarfsgewichtet) eingingen. Er wurde in drei Kategorien (niedrig, mittel, hoch) unterteilt. Die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes lag in der Gesamtgruppe bei 7,2% (95% KI 6,5; 8,0), während Menschen mit niedrigem Sozialstatus eine doppelt so hohe Lebenszeitprävalenz aufwiesen (10,9% (95% KI 8,8; 13,5)) wie Menschen mit einem hohen Sozialstatus (4,8% (95% KI 3,7; 6,0)) [60]. In der nach Bildung stratifizierten Auswertung war das 5-Jahres-Diabetesrisiko in der unteren Bildungsgruppe im Vergleich zur mittleren und oberen Bildungsgruppe deutlich höher (2,5% (95% KI 2,2; 2,7) vs. 0,7% (95% KI 0,6; 0,8) und 0,8% (95% KI 0,7; 1,0)) [61]. Für ausgewählte Versorgungsindikatoren (HbA1c-, Non-HDL-Cholesterin-, Blutdruck-Therapieziel erreicht, Blutzuckerselbstkontrolle, ärztliche Augenhintergrunduntersuchungen und Versorgung mit Statinen) ließen sich in der Gruppe der 45-79-Jährigen keine ausgeprägten Unterschiede zwischen der unteren und den höheren Bildungsgruppen feststellen [62]. Der Anteil von Menschen mit Typ-2-Diabetes, die in den letzten 12 Monaten eine ärztliche Fußuntersuchung hatten, lag in der unteren Bildungsgruppe im Vergleich zur mittleren und oberen Bildungsgruppe höher, „was auf die lediglich in der unteren Bildungsgruppe erfolgte Zunahme im Zeitverlauf zurückzuführen ist“ [62].

Bezogen auf Adipositas (definiert als BMI ab 30,0 kg/m²), einem wichtigen Risikofaktor für Diabetes, waren im Jahr 2010 Personen in der unteren Bildungsgruppe mehr als doppelt so häufig betroffen wie Personen in der oberen Bildungsgruppe (32,8% vs. 12,1%) [25]. In der Gesundheitsstudie NAKO (Nationale Kohorte) berichten die Autor*innen anhand der Daten zur Halbzeit (2014-2017) der Basiserhebung (n = 101 724) einen sozialen Gradienten mit höheren Anteilen an Adipositas und schlechter selbst berichteter Gesundheit unter Teilnehmenden mit niedriger Bildung sowie erwerbslosen Personen [63].

Neben dem Einfluss des sozioökonomischen Status auf die Entstehung der Diabeteserkrankung beeinflusst der Diabetes wiederum die Erwerbstätigkeit, die Teilhabe in relevanten Lebensbereichen, wie beispielsweise der Arbeitswelt und bei sozialen Aktivitäten, und ist häufig mit weiteren Erkrankungen assoziiert (siehe auch Kapitel 1.6 Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen). Einer Auswertung der deutschen Rentenversicherung zufolge lag die Anzahl von Erwerbsminderungsrenten mit einer Gewährungsdiagnose Diabetes je 100 000 aktiv Versicherter 2016 bei durchschnittlich 11,6 und zeigte auf Ebene der Bundesländer deutliche Unterschiede [25].

2.6 Therapieadhärenz

Empfehlung

2-7 | k | bestätigt 2023

Bei Nicht-Erreichung individueller Therapieziele, die nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung vereinbart wurden, soll nach Abbildung 4 und Abbildung 5 vorgegangen werden.



Rationale

Die Leitliniengruppe sieht Adhärenz zu den vereinbarten Therapiezielen als zentrale Herausforderung und als zentrales Versorgungsproblem bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes und hat deren Förderung auch als Ziel der NVL formuliert. Die Algorithmen und die dazugehörigen Tabellen bieten den Behandelnden eine Handlungsleitung bei Non-Adhärenz. Durch die strukturierte Analyse möglicher Faktoren lassen sich Barrieren identifizieren. Sind sie behebbar, können sie zu einer Verbesserung der Adhärenz führen. Sind sie nicht behebbar, wird das individuelle Therapieziel angepasst. Dieses Vorgehen bietet die Chance, dass Patient*innen und Behandelnde transparenter und verbindlicher mit Therapievereinbarungen umgehen. Die Leitliniengruppe sieht zudem kein Schadenspotenzial. Deshalb spricht sie konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

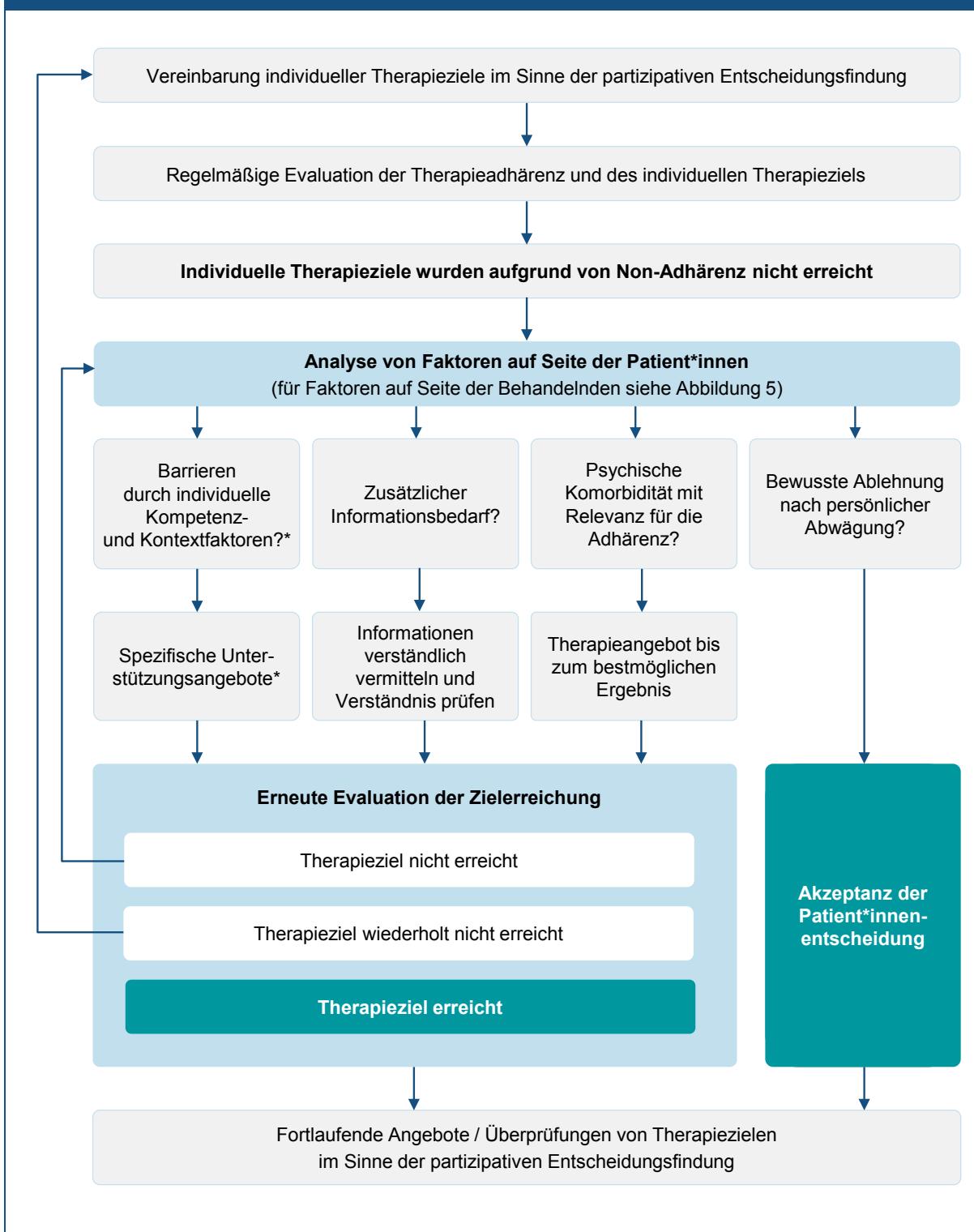
Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung entspricht einem Expert*innenkonsens und orientiert sich an dem Positionspapier von Petрак et al. 2019 [48]. Basierend auf der klinischen Erfahrung vermutet die Leitliniengruppe hier ein Versorgungsproblem, da die Therapiesteuerung zu selten beeinflussbare Faktoren aufseiten der Patient*innen und der Behandelnden berücksichtigt. Dieses Versorgungsproblem wird als besonders relevant erachtet, da Adhärenzprobleme für die Versorgung von Typ-2-Diabetes in der Literatur gut belegt sind, und gleichzeitig Non-Adhärenz mit einem erhöhten Risiko an Folgekomplikationen assoziiert ist ([64] zitiert nach [48]). Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, da aussagekräftige Vergleichsstudien zu dieser Fragestellung nicht zu erwarten sind.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Ist ein Therapieziel im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Patient*in und Ärztin/Arzt vereinbart worden, kann es aus unterschiedlichen Gründen vorkommen, dass Betroffene in ihrem tatsächlichen Verhalten von der Vereinbarung abweichen (Non-Adhärenz). Unter Therapieadhärenz oder Non-Adhärenz verstehen die Autor*innen der Leitlinie eine rein deskriptive Beschreibung, ob eine in partizipativer Entscheidungsfindung vereinbarte Therapiestrategie umgesetzt wird oder nicht. Damit ist keine Bewertung im Sinne einer Schuldzuweisung oder eines Scheiterns verbunden. Vielmehr geht es darum, potenziell behebbare Gründe zu identifizieren oder die gemeinsamen Ziele und Strategien auf Alltagstauglichkeit zu überprüfen (siehe auch [48]). Ergebnisse eines selektiv eingebrachten systematischen Reviews weisen bezüglich der Einnahme verordneter oraler Antidiabetika darauf hin, dass diese je nach Studie in 36-93% wie verordnet eingenommen wurden. Bezogen auf die Insulintherapie waren es 62-64% ([64] zitiert nach [48]). Es lässt sich vermuten, dass die Non-Adhärenz hinsichtlich der Diabetestherapie mit deutlich erhöhten Raten an Diabeteskomplikationen, Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Mögliche Gründe für ein Nicht-Erreichen von individuellen Therapiezielen können sowohl auf Seite der Patient*innen als auch auf Seite der Behandelnden liegen. In Abbildung 4 und Tabelle 5, sowie Abbildung 5 und Tabelle 6 sind einige potentielle Gründe für Non-Adhärenz und Möglichkeiten für das weitere Vorgehen dargestellt. Diese beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Der Umgang mit Non-Adhärenz auf Seite der Patient*innen orientiert sich an der Veröffentlichung von Petрак et al. Detaillierte Informationen sind in der Originalpublikation zu finden [48]. Im Rahmen der Leitlinienerstellung wurden auf Basis der klinischen Erfahrung Beispiele für mögliche Faktoren auf Seite der Behandelnden zusammengetragen. Diese sind in Abbildung 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Abbildung 4: Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Patient*innen, modifiziert nach Petрак et al. 2019 [48]



Für detaillierte Informationen und Erläuterungen siehe Algorithmus der Hauptpublikation:
 Petрак et al. DOI: [10.1055/a-0868-7758](https://doi.org/10.1055/a-0868-7758).

* siehe Tabelle 5

Tabelle 5: Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele auf Patient*innen-seite und mögliche Lösungsansätze

 Körperliche Funktion	
Beispiele für Barrieren	Mögliche Lösungsansätze
Motorische Defizite bei Handhabung von Spritzen und Hilfsmitteln	Schulung, Training, Einbeziehung von An- und Zugehörigen, Umstellung der Therapie, Versorgung durch einen Pflegedienst
Schmerzen bei Steigerung der körperlichen Aktivität	Besserung der körperlichen Beschwerden (Technikschulung, Einlagen, unterstützende Produkte, Analgetika), Umsteigen auf andere Form der Bewegung (z. B. Schwimmen, Radfahren)
Sehbehinderung (Makulopathie, Retinopathie)	Hilfen für Sehbehinderte (Lupe, Geräte mit speziellem Display), Fremdhilfe (z. B. podologische Therapie (medizinische Fußbehandlung), Haushaltshilfe, Pflegedienst), Reha für Sehbehinderte (Training), bei Berufstätigen evtl. Umschulung
Kognitive Einschränkungen	Situation erfassen (Assessments), An- und Zugehörige einbeziehen und schulen, Therapieanpassung, ggf. Pflegedienst
Polymedikation bei Multimorbidität	Therapieziele priorisieren, Unterstützung durch Apotheker*in (Medikationsanalyse und Medikationsmanagement), Hilfsmittel
 Soziale Kontextfaktoren	
Beispiele für Barrieren	Mögliche Lösungsansätze
Psychosoziale Belastungen im Umfeld	Unterstützungsangebote (z. B. psychosomatische Grundversorgung, Eheberatung, Mediation, Schuldnerberatung)
Essgewohnheiten der Familie	Ernährungsberatung; realistische Abwägung zwischen Nutzen der Maßnahmen und Einschränkung der Lebensqualität, Berücksichtigung kultureller Faktoren
Sprache	Vermeidung medizinischer Fachsprache, Verwendung „leichter Sprache“; Bei anderer Muttersprache: Dolmetscher*in, Hilfe durch An- und Zugehörige, Patienteninformationen in Muttersprache
Verkehrsungünstige Wohnsituation	Aktivierung von Nachbarschaftshilfe, Anlieferung von Lebensmitteln, Verbesserung der individuellen Mobilität, ggf. Umzug
Akzeptanz der Erkrankung im Umfeld	Aufklärung unter Einbeziehung der An- und Zugehörigen, betriebliches Gesundheitsmanagement, Aushändigung von Informationsmaterial
Krankheitsunangemessener Arbeitsplatz	Veränderung von Arbeitsbedingungen oder Arbeitsplatz, andere Beschäftigung innerhalb oder außerhalb des Betriebes.
Ungünstige Arbeitszeiten	Veränderung von Arbeitszeit oder -platz (Einbeziehung von betriebsärztlichem Dienst und betrieblichem Gesundheitsmanagement), Umschulung oder andere Fördermaßnahmen, Unterstützung bei Suche nach neuem Arbeitsplatz
Armut	Information über die verfügbaren finanziellen und sozialen Unterstützungs möglichkeiten (VdK, Selbsthilfegruppen, Sozialamt, Krankenkasse), Verringerung von Ausgaben (z. B. Miete), ggf. Schuldnerberatung

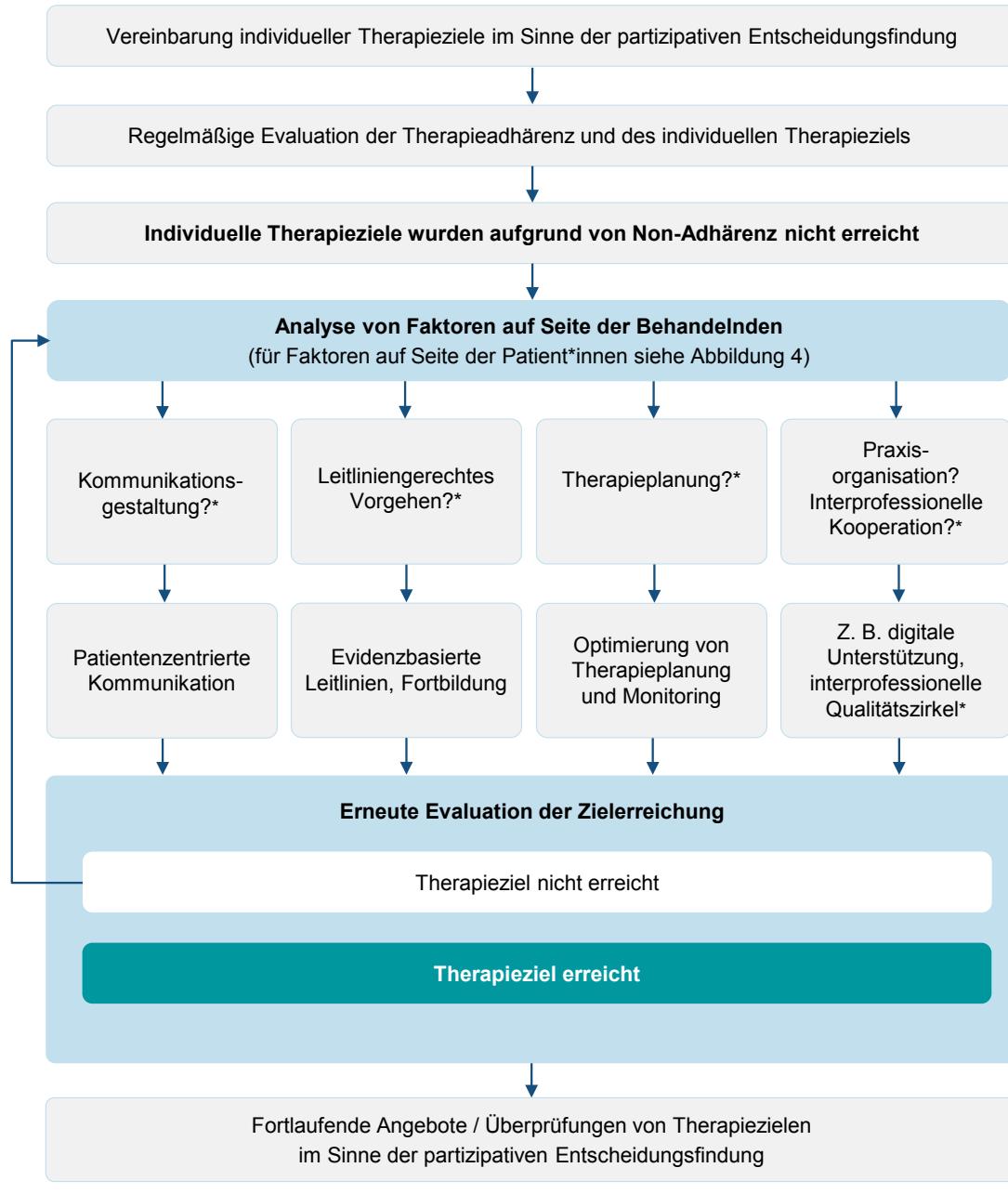
**Kontextfaktor medizinische Versorgung**

Beispiele für Barrieren	Mögliche Lösungsansätze
Mangelnde Erreichbarkeit von Spezialisten	Nachbarschaftshilfe, „Taxischein“, evtl. Reha, evtl. Wechsel des Wohnortes

**Personbezogene Kontextfaktoren**

Beispiele für Barrieren	Mögliche Lösungsansätze
Zeitmanagement	Unterstützungsangebote, Schulungen, Strategien zur Umsetzung entwickeln, konkrete, messbare und machbare Ziele (SMART), Strukturierung des Tagesablaufs
Mangel an krankheitsbezogenem Wissen	Ursachenanalyse, Angebote für Schulung und Training, evtl. Krankschreibung oder Reha bei sehr ungünstigen Arbeits- oder Lebensbedingungen zur Möglichkeit der Wahrnehmung von Schulung und Beratung
Krankheitsunangemessenes Verhalten	Ursachenanalyse, Veränderung negativ beeinflussender Kontextfaktoren (Arbeitsbedingungen, familiäre Stresssituation, Behandlung ggf. bestehender psychischer Erkrankungen, z. B. einer Depression)

Abbildung 5: Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Behandelnden



* siehe Tabelle 6

Tabelle 6: Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele auf Seite der Behandelnden und mögliche Lösungsansätze

(für ausführliche Informationen siehe auch Anhang 2)

 <h3>Kommunikationsgestaltung</h3> <ul style="list-style-type: none"> - Besteht eine vertrauliche Beziehung zu der Patientin/dem Patienten? - Wird sie/er ausreichend in die Therapieentscheidung einbezogen? 	
<p>Erkennen von Barrieren</p> <p>Reflektion der eigenen Kommunikationsgestaltung: Habe ich Aspekte einer positiven Kommunikation mit der Patientin/dem Patienten genutzt? Z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ akzeptierende, wertschätzende Haltung deutlich machen ▪ passende Gesprächssituation wählen, Zeit einplanen ▪ Sprache den Bedürfnissen anpassen ▪ Anliegen und Erwartung erfragen und darauf eingehen ▪ konkrete, messbare und machbare Etappenziele vereinbaren (SMART) ▪ Feedback der Behandelten erfragen, ggf. Fragebögen einsetzen ▪ für weitere Aspekte siehe auch Anhang 2 	<p>Lösungsansätze</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortbildung für kommunikative Kompetenzen ▪ Nutzung von Unterstützungsangeboten (z. B. Dolmetscher*in bei Sprachbarrieren)
 <h3>Therapieplanung</h3> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitgerechte Initiierung oder Anpassung der Therapie („clinical inertia“)? - Ausreichende Berücksichtigung person- und umweltbezogener Kontextfaktoren? 	
<p>Erkennen von Barrieren</p> <p>Kritische Reflexion der eigenen Maßnahmen zur adäquaten Therapieplanung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Besteht die Gefahr, dass die Therapie zu spät initialisiert oder angepasst wird? ▪ Berücksichtigung aller wichtiger Informationen und Kontextfaktoren im Behandlungsverlauf? (siehe auch Kapitel 2.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung) 	<p>Lösungsansätze</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsroutinen ▪ gezielte Konsultationsplanung ▪ digitale Unterstützung zum Monitoring des Therapieverlaufs und der Behandlungserfolge ▪ Qualitätsmanagement
 <h3>Leitliniengerechtes Vorgehen</h3> <ul style="list-style-type: none"> - Kenntnisse und Umsetzung aktueller leitliniengerechter Therapieempfehlungen? 	
<p>Erkennen von Barrieren</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibt es aktuelle leitliniengerechte Therapieempfehlungen und wurden diese bei der Therapieplanung berücksichtigt? ▪ Ist die Anwendbarkeit evidenzbasierter Therapieempfehlungen im individuellen Fall unklar? 	<p>Lösungsansätze</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortbildungen, Fachzeitschriften, wissenschaftliche Veranstaltungen, kollegialer Austausch ▪ Portale: www.leitlinien.de, www.awmf.org



Praxisorganisation und interprofessionelle Kooperation

- Zeitmanagement oder andere organisatorische und strukturelle Barrieren?

Erkennen von Barrieren

Reflektion der Praxisorganisation und Kooperation:

- Besteht eine transparente Struktur mit eindeutiger Aufgabenteilung?
- Gibt es übersichtliche digitale Unterstützungssysteme (Patient*innenorganisation, Therapieplanung, -entscheidung, Dokumentation)?
- Wie ist das Klima im Team? Kommunikation im Team?
- Werden die Möglichkeiten der interprofessionellen Kooperation ausgeschöpft?

Lösungsansätze:

- Praxisstrukturen optimieren
- Einbezug von Unterstützungssystemen (z. B. digitale Routinen)
- Teambesprechungen, -fortbildungen, gemeinsame interprofessionelle Leitlinien, strukturierte und transparente interprofessionelle Kommunikation (z. B. formale Mitteilungsbögen, Nutzung der EPA)
- Interprofessionelle QM-Zirkel

Die interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperation und deren Abstimmung wird zusätzlich in einem eigenen noch zu erarbeitenden Kapitel (Versorgungskoordination) behandelt werden. Hierunter versteht die Leitliniengruppe nicht nur organisatorische Strukturen, sondern auch die interprofessionelle Kommunikation mit verantwortlicher Rückmeldung zwischen den beteiligten Berufsgruppen (z. B. Apotheker*in und Ärztin/Arzt).

3 Screening und erhöhtes Diabetesrisiko

Vorbemerkung

Übergeordnetes Ziel des Screenings und der Diagnostik ist die Erkennung von Stoffwechselstörungen, deren Therapie zu einer relevanten Reduktion von Folgeerkrankungen und Verlängerung der Lebenszeit führt und die Lebensqualität erhält oder verbessert.

Bezogen auf die Screening- bzw. Diagnostik-Situation werden in dieser Leitlinie folgende Personengruppen unterschieden:

- Allgemeinbevölkerung (populationsbezogenes Screening)
- Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes (z. B. erhoben durch Risikoscores), siehe Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko
- Personen mit Verdacht auf Diabetes (z. B. durch diabetesspezifische Symptome, Auftreten von diabetesassoziierten Erkrankungen, erhöhte Blutglukose- oder HbA1c-Werte, die im Rahmen einer anderen Untersuchung erhoben wurden), siehe Kapitel 4 Diagnostik

Die Einschätzung, bei welchen diabetesassoziierten Erkrankungen und in welchem Umfang der Ausschluss eines Diabetes bzw. eine diagnostische Abklärung empfohlen wird, divergiert zwischen den Fachgesellschaften. Die abweichenden Einschätzungen sind in Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, im Kapitel 4.1.2.1 Diagnosealgorithmus und im Anhang 9 dargestellt.

Das Screening der Allgemeinbevölkerung wurde nicht im Rahmen der Leitlinienarbeit diskutiert. Informationen hierzu sind im Folgenden zusammengefasst.

Hinweis: Populationsbezogenes Screening auf (Typ-2-) Diabetes

Gesetzlich Krankenversicherte haben ab Vollendung des 35. Lebensjahres alle drei Jahre Anspruch auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung. Diese beinhaltet unter anderem die Erhebung der Eigen-, Familien und Sozialanamnese, einschließlich der Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils, die klinische Untersuchung zur Erhebung des Ganzkörperstatus und die Erhebung der Nüchternplasmaglukose und des Lipidprofils [65]. Versicherte ab Vollendung des 18. Lebensjahres können die Gesundheitsuntersuchung einmal bis zum Ende des 35. Lebensjahres in Anspruch nehmen. Die Laboruntersuchung erfolgt entsprechend des Risikoprofils [65]. Ein darüberhinausgehendes Screening der Allgemeinbevölkerung auf Typ-2-Diabetes ist aktuell nicht vorgesehen. Evidenz für einen Nutzen eines populationsbezogenen Screenings auf patientenrelevante Langzeitendpunkte wurde in der strukturierten Recherche nicht gefunden [66,67] (siehe auch Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko).

3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko

Die unterschiedliche Bewertung der Fachgesellschaften zum erhöhten Risiko, den empfohlenen Untersuchungen zur Diagnostik und den Kontrollintervallen sind unter Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur empfohlenen Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko dargestellt.

Empfehlung

3-1 | e | neu 2023

Bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes soll die Untersuchung auf das Vorliegen eines Diabetes angeboten werden.



Rationale

Die in der strukturierten Recherche identifizierten Übersichtsarbeiten erlauben es insbesondere wegen der niedrigen Aussagesicherheit der Evidenz nicht, die Fragestellung nach dem Nutzen eines Screenings für Risikopersonen zu beantworten [66,67]. In die Erwägungen wurden daher auch Hinweise aus epidemiologischen Daten, aus Auswertungen des DMP-Programms und die indirekte Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie einbezogen. Nach der Auswertung epidemiologischer Daten ist einem Teil der Personen mit Diabetes die Erkrankung nicht bewusst [24,25,28]. Gleichzeitig liegt die Übersterblichkeit (Exzessmortalität) im Vergleich zu Personen ohne Diabetes für diese Gruppe in einem ähnlichen Größenverhältnis wie für Personen mit bekanntem Diabetes (altersadjustierte HR 1,9 bzw. 1,7) [24]. Zwar liegt keine ausreichende Evidenz vor, die einen

direkten Nutzen des Screenings von Risikopatient*innen und einer dadurch frühzeitigen Einleitung der Therapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte belegt. Dieser scheint aber zumindest indirekt durch Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie plausibel (siehe auch Empfehlung 3-2, Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels, Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie (wird aktuell erstellt)).

Potentielle Schäden durch unzureichende oder falsche Testergebnisse und ggf. erforderliche weitere Diagnostik sind diesem Nutzen gegenüber abzuwegen. Einem möglichen Schaden im Sinne einer psychischen Belastung und der Einbindung in das medizinische System kann durch eine realistische Risikokommunikation und wertschätzende Gesprächsführung aus Sicht der Leitliniengruppe entgegengewirkt werden. Die Formulierung „soll angeboten werden“ weist zudem ausdrücklich auf die Notwendigkeit, durch angemessene und verständliche Aufklärung eine informierte Entscheidung zu ermöglichen (siehe auch Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Das Vorgehen, Menschen mit Risikofaktoren für eine potentiell beeinflussbare Erkrankung eine Untersuchung anzubieten, die eine Handlungsmöglichkeit eröffnet, entspricht zudem dem Prinzip der Patientenautonomie. Daher spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für das Angebot einer Untersuchung aus. Zur Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Diabetes liegen für die deutsche Bevölkerung evaluierte und validierte Risiko-Scores vor, die eine Einschätzung ermöglichen (siehe auch: Weiterführende Informationen: Risikoscores). Zur unterschiedlichen Bewertung der Fachgesellschaften bezüglich der empfohlenen Untersuchungen bei erhöhtem Diabetesrisiko und der Definition eines erhöhten Diabetesrisikos siehe Abschnitt Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur empfohlenen Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung 3-1 beruht auf den Ergebnissen der strukturierten Recherche. Epidemiologische Daten des Robert Koch-Instituts wurden zur Beurteilung der epidemiologischen Situation herangezogen. In der strukturierten Recherche zum Schlagwort Diabetes bei Institutionen mit hoher Berichtsqualität (Cochrane, NICE, IQWiG und AHRQ) wurden aktuelle systematische Reviews identifiziert, die den Nutzen des Screenings untersuchten [66,67]. Auf eine eigene systematische Recherche zu diesem Thema wurde daher verzichtet. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass einem Teil der Personen mit Typ-2-Diabetes ihre Erkrankung nicht bekannt ist und bei Diagnosestellung schon Begleit- oder Folgeerkrankungen vorliegen können (siehe Kapitel 1 Epidemiologie).

Evidenzbeschreibung

Epidemiologische Daten zur altersabhängigen Prävalenz des bekannten und unerkannten Diabetes und die Häufigkeit des Auftretens von Folge- und Begleiterkrankungen in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer werden in Kapitel 1 Epidemiologie beschrieben.

Ein in der strukturierten Recherche identifizierter Cochrane-Review untersuchte den Nutzen des Diabetesscreenings (Massenscreening, gezieltes oder opportunistisches Screening) im Vergleich zu keinem Screening auf Basis von RCTs (AMSTAR-2-Kategorie hoch) [67]. Es wurde eine Cluster-randomisierte Studie identifiziert, in der die Effekte einer Einladung von Personen mit hohem Diabetesrisiko (27 Praxen, 16 047 Teilnehmende, 11 737 Teilnehmende tatsächlich gescreent) im Vergleich zu einem Procedere ohne Einladung (5 Praxen, 4 137 Teilnehmende; ADDITION-Cambridge) verglichen wurden. Zum Screening erfolgte ein stufenweises Vorgehen, in dem zunächst aus Kapillarblut die Gelegenheitsplasmaglukose bestimmt wurde und bei Werten $\geq 5,5$ mmol/l bzw. 100 mg/dl weitere Tests zur Bestimmung des Diabetes-Status erfolgten (Nüchternplasmaglukose, HbA1c-Wert, oraler Glukose-Toleranz-Test). In einer zweiten Phase wurden die Effekte einer intensiven multifaktoriellen Therapie gegenüber der Standardtherapie bei Personen mit screening-detektiertem Diabetes verglichen. Dieser Teil der Studie wurde in dem Review nicht betrachtet. Bezogen auf die Gesamt mortalität (91/1 000 vs. 96/1 000, HR 1,06 (95% KI 0,90; 1,25), 1 Studie, n = 20 184, Follow-up 9,6 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, mangelnde Präzision) und diabetesassoziierte Mortalität (4/1 000 vs. 5/1 000, HR 1,26 (95% KI 0,75; 2,12), 1 Studie, n = 20 184, Follow-up 10 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, mangelnde Präzision, geringe Ereignisrate) ergab sich in den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Diabetesassoziierte Morbidität (Schlaganfall und ischämische Herz-erkrankung) wurde nur für einen Teil der Studienteilnehmer*innen als selbstberichtete Ereignisse angegeben, so dass eine verlässliche Aussage hierzu nicht möglich ist. Ein substantieller Unterschied wurde in dieser Auswertung nicht beobachtet [67]. Als Einschränkung wurde in der Leitliniengruppe diskutiert, dass das Screeningprocedere in der Studie nicht auf das in der NVL vorgeschlagene Procedere bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko übertragen werden kann (mangelnde Direktheit).

In einem systematischen Review, der im Auftrag der AHRQ erstellt worden war und im Rahmen der strukturierten Recherche identifiziert wurde, wurden Nutzen und Schaden des Screenings auf Diabetes und Prädiabetes, sowie der Therapie für screening-detektierten Diabetes und Prädiabetes untersucht [66]. Im Vergleich zum Cochrane-Review [67] wurden weniger strenge Einschlusskriterien (Studiendesign, Dauer der Studien) gewählt und eine weitere Studie eingeschlossen (Screening ohne vorheriges Risikoassessment alle fünf Jahre durch einen oralen Glukose-Toleranz-Test). Auch in dieser Studie wurde kein statistisch signifikanter Nutzen in Bezug auf die Mortalität, selbstberichtete kardiovaskuläre Ereignisse, Lebensqualität, Nephropathie und Neuropathie berichtet, bei allerdings eingeschränkter Verfügbarkeit der Daten (< 30% der Teilnehmenden). Die Aussagesicherheit der Evidenz bezogen auf die Mortalität wurde von den Autor*innen des Reviews als niedrig, bezogen auf die anderen Endpunkte als sehr niedrig, bzw. unzureichend angegeben. Studien, die den Nutzen des Screenings durch vorzeitige Therapieeinleitung (Zeitpunkt des Screenings versus Zeitpunkt der klinischen Diagnose) untersuchten, wurden nicht gefunden. Keine der Studien berichtete über Labeling/Stigmatisierung, Schaden durch falsch-positive Ergebnisse, Belastung, Unannehmlichkeiten, oder unnötige Diagnostik und Therapie [66].

Die Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie des Diabetes wird in den entsprechenden Kapiteln erläutert.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Da ein Typ-2-Diabetes zu Beginn jahrelang ohne Symptome verlaufen kann oder Symptome falsch interpretiert werden können, besteht die Möglichkeit, dass er über längere Zeit unerkannt bleibt, aber bereits Folgeschäden in Gang setzen kann. Die nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes kann Folgeschäden des Diabetes verhindern. Die derzeit vorliegenden Daten liefern keinen Hinweis darauf, dass durch eine Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes Folgeerkrankungen verhindert oder herausgezögert werden können, die Aussagesicherheit der Evidenz ist allerdings gering bis sehr gering [66,67].

Dem möglichen Nutzen einer frühzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber stehen Schäden durch falsch-positive oder falsch-negative Testergebnisse und sich anschließende Folgeuntersuchungen, oder die Möglichkeit, aufgrund der Limitationen der Diagnose-Parameter eine Erkrankung zu diagnostizieren, deren Therapie ggf. ohne Vorteil für die Betroffenen ist. Damit können psychische Belastungen durch die Diagnose und die Einbindung in das medizinische System einhergehen. Auch die Therapie selbst kann zu Belastung führen. Diese Schäden lassen sich durch eine leitliniengerechte Diagnostik insbesondere unter der Berücksichtigung der jeweiligen Limitationen der Parameter, eine kritische Diagnosestellung, eine angemessene Risikokommunikation und eine wertschätzende, motivierende Kommunikation der Diagnose mindern. Hierzu wird auch auf das Kapitel 4.2 Kommunikation der Diagnose und eine realistische Risikokommunikation verwiesen. Diese Bedingungen vorausgesetzt, scheint der mögliche Nutzen der Untersuchung zu überwiegen. Die Hinweise aus deutschen Versorgungsdaten, nach denen Menschen mit einem lange unerkannten Diabetes ein erhöhtes Risiko für relevante Folgeschäden des Diabetes aufwiesen, stützen nach Ansicht der Gruppe eine starke Empfehlung zugunsten des Angebots einer Untersuchung (siehe Kapitel 1 Epidemiologie).

Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur empfohlenen Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko

Die unterschiedlichen Einschätzungen werden im Folgenden dargestellt. Im Rahmen der PEF brauchen Betroffene Informationen über Vor- und Nachteile beider Vorgehensweisen, um informiert entscheiden zu können. Ausführliche Informationen sind in den entsprechenden Praxisempfehlungen bzw. Anwenderversionen zu finden (siehe auch Anhang 9).

DEGAM und AkdÄ

Bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, bei denen kein weiterer klinischer oder laborchemischer Verdacht besteht, ist die orientierende Bestimmung der Nüchternplasmaglukose aus Sicht der DEGAM und AkdÄ im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsuntersuchung (alle drei Jahre) ausreichend, um eine behandlungsrelevante Glukosestoffwechselstörung auszuschließen. Der klinische oder laborchemische Verdacht ergibt sich für die Fachgesellschaft durch das Auftreten von diabetesspezifischen Symptomen, anderweitig erhobenen erhöhten Blutglukose- oder HbA1c-Werten oder durch das Auftreten von diabetesassozierten Erkrankungen wie Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie (siehe auch Kapitel 4.1.2.1.1 Erläuterungen zum Algorithmus und abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften).

Liegt die Nüchternplasmaglukose im Normbereich oder im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos (siehe Kapitel 3.2 Therapeutische Konsequenzen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos), ist aus Sicht der DEGAM und AkdÄ die Bestimmung eines weiteren Wertes nicht notwendig. Eine erneute Kontrolle kann nach drei Jahren im Rahmen der nächsten allgemeinen Gesundheitsuntersuchung erfolgen. Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos (Nüchternplasmaglukose 110-125 mg/dl bzw. 6,1-6,9 mmol/l, WHO-Grenzwerte) sollen gemäß Empfehlung 3-2 lebensstilmodifizierende Maßnahmen empfohlen werden (siehe Empfehlung 3-2).

Bei einem erhöhten Wert der Nüchternplasmaglukose ($\geq 126 \text{ mg/dl}$ bzw. $7,0 \text{ mmol/l}$) erfolgt die weitere Diagnostik (z. B. Nachbestimmung des HbA1c-Wertes), siehe Kapitel 4 Diagnostik.

DDG und DGIM

Bei Menschen mit erhöhtem Risiko (gemäß Risikoscores, siehe Weiterführende Informationen: Risikoscores) ist die Diagnostik entsprechend Kapitel 4 Diagnostik mit der Bestimmung von mindestens zwei Laborparametern aus Sicht der DDG/DGIM zu empfehlen (siehe Abbildung 6). Eine einmalige Bestimmung der NPG ist nach Einschätzung der Fachgesellschaften zum Ausschluss der Diagnose nicht ausreichend, da die Gefahr besteht, einen Teil der Erkrankten (ca. 1/3) in der Frühphase auf diese Weise zu übersehen ([68] selektiv durch die Fachgesellschaft eingebrachte Literatur).

Auf Basis ihrer klinischen Erfahrung empfehlen die Vertreter der DDG und DGIM bei Laborwerten im Normbereich eine Aufklärung über das erhöhte Risiko und ggf. lebensstilmodifizierende Maßnahmen entsprechend des Risikoprofils, sowie eine Kontrolle der Laborparameter nach einem Jahr.

Aus Sicht der DDG/DGIM ist es wichtig, bei Laborwerten im Bereich des erhöhten Risikos (siehe Kapitel 3.2 Therapeutische Konsequenzen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos) lebensstilmodifizierende Maßnahmen zu empfehlen (siehe auch Empfehlung 3-2) und die Laborwerte initial nach drei Monaten und dann 6-monatlich zu kontrollieren. Gleichzeitig empfiehlt die Fachgesellschaft nach diabetesassoziierten Erkrankungen bei erhöhten Glukosewerten zu fragen und eventuell zu suchen ([69,70], selektiv durch die Fachgesellschaft eingebrachte Literatur).

Das weitere Vorgehen bei Diabetesdiagnose erfolgt gemäß den Kapiteln Nicht-medikamentöse (wird aktuell erstellt) und ggf. Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels.

Weiterführende Informationen: Manifestationsfördernde oder assoziierte Faktoren

Tabelle 7: Manifestationsfördernde oder assoziierte Faktoren des Typ-2-Diabetes

Manifestationsfördernde oder assoziierte Faktoren des Typ-2-Diabetes

Familiäre Belastung

Höheres Lebensalter [22]

Lebensstilfaktoren

Niedriger sozioökonomischer Status, Bewegungsmangel, ballaststoffarme, fettreiche Kost, Rauchen

Metabolische und vaskuläre Faktoren*

Abdominelle Adipositas, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie

Nicht alkoholische Fettleber [71]

Medikamente, die den Glukosestoffwechsel verschlechtern

Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte

Polyzystisches Ovarsyndrom und andere endokrine Erkrankungen

Umweltfaktoren (z. B. Luftschadstoffe, Lärm) [72–74] zitiert nach [75]

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom [76]

*zu metabolischem Syndrom siehe Hintergrundtext

Tabelle 7 wurde weitestgehend aus der vorherigen NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2014 [3] übernommen. Angegebene Literatur wurde zusätzlich eingebracht.

Die manifestationsfördernden Faktoren haben über ihre Bedeutung für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes hinaus auch Bedeutung für die Entstehung anderer Erkrankungen, von denen viele zu den häufigen Begleiterkrankungen des Diabetes zählen. Lebensstilmodifizierende Maßnahmen, die diesen Faktoren entgegenwirken, beispielsweise Umstellung der Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität stellen auch die Grundlage der Diabetestherapie dar [3] (siehe Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie, wird aktuell erstellt).

Unter dem Begriff des Metabolischen Syndroms werden mehrere metabolische und vaskuläre Faktoren zusammengefasst, die häufig gemeinsam auftreten und das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen. In den vergangenen Dekaden wurden von verschiedenen Organisationen voneinander abweichende Definitionen vorgeschlagen. Hauptfaktoren sind in dem überwiegenden Teil dieser Definitionen die abdominelle Adipositas, erhöhte Blutdruckwerte, eine Dyslipoproteinämie und erhöhte Glukosewerte. Die einzelnen betrachteten Faktoren, die Art ihrer Bestimmung, ihre Grenzwerte und die Kriterien, ab wann hinreichend Faktoren vorliegen, um von einem metabolischen Syndrom zu sprechen, divergieren in Abhängigkeit der verwendeten Definition, was die Anwendbarkeit erschwert (siehe z. B. [77], selektiv eingebrachte Literatur). Die Leitliniengruppe präferiert die Definition 2009 nach Alberti [78], die eine Harmonisierung unterschiedlicher Definitionen durch die Fachgesellschaften darstellt. Nach dieser liegt ein metabolisches Syndrom vor, wenn drei von fünf Kriterien (Taillenumfang, Triglyceride, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Nüchternplasmaglukose) erfüllt sind ([78], selektiv eingebrachte Literatur, siehe auch Anhang 5).

Die Zusammenfassung der Faktoren in einem Syndrom wird teilweise kontrovers diskutiert. Die Einschätzungen, ob die gemeinsame Betrachtung der Faktoren im Rahmen eines Syndroms einen Vorteil gegenüber der Betrachtung der Einzelfaktoren bringt und ob das gemeinsame Auftreten der Faktoren mehr als die Summe der Einzelfaktoren zum kardiovaskulären Risiko eines Menschen beiträgt, gehen auseinander (siehe z. B. [77], selektiv eingebracht).

Aus selektiv eingebrachten Metaanalysen ergeben sich Anhaltspunkte auf eine Assoziation zwischen Typ-2-Diabetes und bestimmten Krebserkrankungen ([79], selektiv eingebrachte Literatur).

Weiterführende Informationen: Risikoscores

Zur Abschätzung des Diabetesrisikos stehen für den hausärztlichen Versorgungsbereich zwei für die deutsche Bevölkerung evaluierte Instrumente zur Verfügung: der Deutsche Diabetes-Risiko-Score (DRS) [80] und der Risiko- oder GesundheitsCheck FINDRISK [81].

Der DRS wurde anhand von Studiendaten der Potsdamer European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Studie erstellt. Die Validierung des Scores wurde an Daten der Heidelberger EPIC-Studie, der Tübinger Familienstudie für Typ-2-Diabetes und der Studie „Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam“ durchgeführt [82,83]. Der DRS steht auf der Homepage des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung zum Download zur Verfügung (www.dife.de). Nach Überarbeitung wurde der Vorhersagezeitraum für das Risiko an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken in aktuellen Versionen von fünf auf zehn Jahre erweitert [84].

FINDRISK ist ein in mehr als 25 Ländern eingesetzter Fragebogen, der ursprünglich in Finnland entwickelt wurde, für die deutsche Population angepasst und im deutschen Versorgungskontext evaluiert wurde [85,86]. Der FINDRISK steht auf der Homepage der Deutschen Diabetes-Stiftung in neun Sprachen zum Download zur Verfügung oder man kann online den Risiko-Score erstellen (www.diabetes-risiko.de).

Beide Scores beinhalten keine Laborparameter und scheinen der Leitliniengruppe aufgrund der Validierungsstudien gleichermaßen geeignet [82,83,85,86].

3.2 Therapeutische Konsequenzen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos

Empfehlung

3-2 | e | modifiziert 2023

Bei Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos (siehe Tabelle 8) sollen lebensstilmodifizierende Maßnahmen empfohlen werden.



Tabelle 8: Laborwerte im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos

Laborwerte im Bereich des erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Diabetes (modifiziert nach [87])	
Abnorme Nüchternplasmaglukose (IFG)	100–125 mg/dl bzw. 5,6–6,9 mmol/l*
HbA1c-Wert	5,7 bis < 6,5% bzw. 39 bis < 48 mmol/mol**
Gestörte Glukosetoleranz (IGT) (im oralen Glukose-Toleranz-Test, 75g)	NPG: < 126 mg/dl bzw. < 7,0 mmol/l 2-h Plasmaglukose: 140–199 mg/dl bzw. 7,8–11,0 mmol/l*

* Grenzwerte laut WHO 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l), die DEGAM, AkdÄ, DGfW und DGP unterstützen die WHO-Grenzwerte für NPG (siehe auch Tabelle 10). Für die DEGAM, AkdÄ, DGfW und DGP hat der oGTT und damit die gestörte Glukosetoleranz keinen Stellenwert im hausärztlichen Bereich (siehe auch Bewertung des oGTT durch die Fachgesellschaften und Darstellung der abweichenden Einschätzungen im Anhang 9).

** Besonderheiten/Einflussfaktoren (u. a. Alter) siehe auch Tabelle 14 und Tabelle 15

IFG: Impaired fasting glucose; IGT: Impaired glucose tolerance; NPG: Nüchternplasmaglukose

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zum Nutzen lebensstilmodifizierender Maßnahmen bei Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos auf patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität als sehr niedrig ein [66,88]. Menschen mit Laborwerten in den angegebenen Grenzbereichen haben in Studien ein erhöhtes Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, die kumulative Diabetesinzidenz nimmt dabei mit der Dauer der Studien zu (niedrige bzw. moderate Aussagesicherheit der Evidenz) [89] (siehe Evidenzbeschreibung). Ein Cochrane-Review [88] liefert Hinweise, dass lebensstilmodifizierende Maßnahmen (Ernährungstherapie und körperliche Aktivität) mit einer geringeren Diabetesinzidenz assoziiert sind (moderate Aussagesicherheit der Evidenz). Daten zum Nutzen nicht-medikamentöser Maßnahmen bei Menschen mit Diabetes stützen die Empfehlung (siehe Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie, folgt). Für lebensstilmodifizierende Maßnahmen, insbesondere körperliche Aktivität und Tabakverzicht, spricht zudem, dass diese auch andere chronische Erkrankungen, die einen Diabetes begleiten können, positiv beeinflussen können. Schäden, insbesondere infolge übersteigerter bzw. unangemessen intensiver körperlicher Aktivität, lassen sich erfahrungsgemäß durch entsprechende Aufklärung und eine enge Abstimmung in der Anfangsphase reduzieren. Zu beachten ist weiterhin, dass wertschätzende Kommunikation und positive Motivation dem Risiko einer Stigmatisierung entgegenwirken. Basierend auf diesen Erwägungen spricht die Leitlinie eine starke Empfehlung aus. Da sich – bei sehr niedriger Aussagesicherheit der Evidenz – ein Nutzen lebensstilmodifizierender Maßnahmen auf die Mortalität erst nach einem sehr langen Zeitraum andeutet, scheint plausibel, dass Menschen mit vermutlich geringer Lebenserwartung (z. B. Frailty, Multimorbidität) von entsprechenden Interventionen in Bezug auf eine Diabetesmanifestation nicht oder nur in geringem Maße profitieren.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der in der strukturierten Recherche identifizierten Evidenz und epidemiologischen Daten zum Verlauf, zum Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko (siehe Kapitel 1 Epidemiologie) und der Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung bei Personen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Risikos. Auf eine systematische Recherche auf Primärstudienbasis wurde verzichtet, da systematische Übersichtsarbeiten mit hoher Berichtsqualität und aktueller systematischer Recherche vorlagen [88]. Die Empfehlung beruht auf einer Empfehlung aus der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [3] und stützt sich darüber hinaus auf indirekte Evidenz zur Wirksamkeit nicht-medikamentöser Maßnahmen (siehe Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie, wird aktuell erstellt).

Laborwerte im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos (siehe Tabelle 8) erfüllen zwar nicht die Kriterien eines Diabetes mellitus, liegen jedoch über dem normalen Bereich [87]. Nach Daten des Robert Koch-Instituts lag der HbA1c-Wert in der Gruppe der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung im Jahr 2010 bei insgesamt 20,8% (Frauen: 17,2%; Männer 24,4%) im Bereich des erhöhten Risikos zwischen 5,7 und 6,4% bzw. 39 und 46 mmol/mol [28]. Bei der Interpretation dieser Zahlen sind die Einflussgrößen des HbA1c-Wertes (unter anderem die Altersabhängigkeit) zu berücksichtigen (siehe Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien).

Evidenzbeschreibung

Die Entwicklung eines Diabetes bei Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos wurde in einem methodisch hochwertig durchgeführten Cochrane-Review in prospektiven Kohortenstudien untersucht [89]. Mehr als 250 000 Teilnehmende wurden in 103 Studien zwischen einem und 24 Jahren beobachtet. Die kumulative Diabetes-Inzidenz stieg prinzipiell mit zunehmender Beobachtungszeit an. Die Zunahme war nicht linear, sondern teils fluktuierend und variierte in Abhängigkeit der Definition der intermediären Hyperglykämie (IH), z. B. kumulative Inzidenz IFG_{Grenzwert 5,6:} nach drei Jahren Follow-up 17% ((95% KI 6; 32), 3 Studien, n = 1 091), nach sechs Jahren 22% ((95% KI 15; 31), 4 Studien, n = 783), nach neun Jahren 38% ((95% KI 10; 70), 3 Studien n = 1 356); IFG + IGT: nach drei Jahren 34% ((95% KI 28; 41), 1 Studie, n = 209), nach sechs Jahren 58% ((95% KI 48; 67), 4 Studien, n = 106) und nach neun Jahren 84% ((95% KI 74; 91), 1 Studie, n = 69) (moderate Aussagesicherheit der Evidenz, mangelnde Präzision) [89]. Neben dem Risiko, an einem Diabetes zu erkranken, wurde betrachtet, wie viele der Personen im Verlauf wieder eine Normoglykämie aufwiesen. Der Anteil nahm mit zunehmender Beobachtungszeit ab, wobei auch hier kein rein linearer Verlauf zu beobachten war (nach einem Jahr Follow-up 59% (95% KI 54; 64), 2 Studien, n = 375; nach drei Jahren 41% (95% KI 24; 69), 7 Studien, n = 1 356; nach sechs Jahren 23% (95% KI 3; 53), 5 Studien, n = 1 328, nach neun Jahren 17% (95% KI 14; 22), 1 Studie, n = 299) (insgesamt moderate Aussagesicherheit der Evidenz, mangelnde Präzision) [89].

Das Risiko einen Diabetes zu entwickeln war für Menschen mit intermediärer Hyperglykämie höher als für Menschen mit Normoglykämie. Für die unterschiedlichen Definitionen der intermediären Hyperglykämie ergaben sich folgende gepoolte Hazard Ratios: IFG_{Grenzwert 5,6:} HR 4,32 (95% KI 2,61; 7,12), 8 Studien, n = 9 017; IFG_{Grenzwert 6,1:} HR 5,47 (95% KI 3,50; 8,54), 9 Studien, n = 2 818; IGT: HR 3,61 (95% KI 2,31; 5,64), 5 Studien, n = 4 010; IFG und IGT: HR 6,90 (95% KI 4,15; 11,45), 5 Studien, n = 1 038; HbA1c_{Grenzwert 6,0:} HR 5,55 (95% KI 2,77; 11,12), 4 Studien, n = 5 223; HbA1c_{Grenzwert 6,0:} HR 10,10 (95% KI 3,59; 28,43), 6 Studien, n = 4 532 (niedrige Aussagesicherheit der Evidenz, mangelnde Präzision, Limitation der Studien mit fehlender Berücksichtigung beeinflussender Faktoren, teilweise Inkonsistenz) [89].

Ein in der strukturierten Recherche identifizierter, methodisch hochwertig durchgeführter Cochrane-Review untersuchte den Nutzen diätischer Maßnahmen und/oder körperlicher Aktivität bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko gemäß prädefinierter Laborparameter (AMSTAR-2-Kategorie hoch) [88]. Die Definition des Prädiabetes variierte zwischen den Studien, wobei IGT in allen bis auf einer Studie als eines der Einschlusskriterien galt. Betrachtet wurden RCTs mit einer Dauer von mindestens zwei Jahren. 12 RCTs wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurden nur wenige Studien identifiziert, die den Nutzen einer alleinigen Ernährungstherapie (1 Studie, n = 271) oder von alleinigen Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität (2 Studien, n = 397) untersuchten. In Studien, die eine Kombination aus Ernährungstherapie und körperlicher Aktivität mit Standardtherapie oder keiner Intervention verglichen, wurde hinsichtlich der Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet (Gesamtmortalität 12/2 049 vs. 10/2 050, RR 1,12 (95% KI 0,50; 2,50), I² = 0%, 10 Studien, n = 4 099, Follow-up: bis zu 6 Jahre, mean duration 3,6 Jahre, sehr niedrige Aussagesicherheit der Evidenz, Verzerrungsrisiko durch Inkonsistenz, fehlende Präzision, mögliches Publikations-Bias und weitere; kardiovaskuläre Mortalität: 2/1 000 vs. 2/1 000, RR 0,94 (95% KI 0,24; 3,65), 7 Studien, n = 3 263, sehr niedrige Aussagesicherheit der Evidenz, Verzerrungsrisiko durch Inkonsistenz, fehlende Präzision (sehr wenig Daten), mögliches Publikations-Bias und weitere) [88]. Zwei der Studien berichteten Mortalitätsraten in der Nachbeobachtungszeit. In einer der Studien wurde nach 10,6 Jahren (6,6 Jahre Follow-up) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe berichtet (6/257 vs. 10/248, HR 0,57 (95% KI 0,21; 1,58), unklare Adjustierung). Dieser ergab sich auch nicht für kardiovaskuläre Morbidität. In der zweiten Studie aus China unterschieden sich die Interventions- und Vergleichsgruppe im Follow-up bis 20 Jahre nach Randomisierung (14 Jahre nach Intervention) in Bezug auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nicht signifikant. Die Interventionsgruppen (diätetische Maßnahmen allein, körperliche Aktivität allein, oder Kombination) wurden im Verlauf zusammen betrachtet. 23 Jahre nach Randomisierung war für beide Endpunkte ein Vorteil für die zusammengefasste Interventionsgruppe nachweisbar (Mortalität: 28,1% versus 38,4%; HR 0,71 (95% KI 0,51; 0,99), kardiovaskuläre Mortalität 11,9% versus 19,6%; HR 0,59 (95% KI 0,36; 0,96)) [88]. Daten für diese Endpunkte nach 30 Jahren Follow-Up wurden im AHRQ-Report [66] (siehe unten) berichtet: Mortalität nach 30 Jahren 45,7% versus 56,3%; HR 0,74 (95% KI 0,61; 0,89); kardiovaskuläre Mortalität nach 30 Jahren 22,0%; versus 29,6%; HR 0,67 (95% KI 0,48; 0,94)). Aufgrund von Unklarheiten in Bezug auf die Randomisierungsmethode, die verdeckte Zuteilung und Unterschiede der Baselinecharakteristika (Raucherstatus) wurde für die Studie von den Reviewautor*innen des AHRQ-Berichts ein mindestens mittleres Verzerrungsrisiko angegeben. Darüber hinaus wird im Review diskutiert, ob Ergebnisse in der betrachteten Population aus China aus dem Jahr 1986 auf heutige Populationen übertragen werden können (mangelnde Direktheit) [66].

Weniger Personen in der Interventionsgruppe (Ernährungstherapie plus körperliche Aktivität) entwickelten in den Studien des Cochrane-Reviews einen Diabetes im Vergleich zur Kontrollgruppe (315/2 122 (14,8%) vs. 614/2 389 (25,7%), RR 0,57 (95% KI 0,50; 0,65), $I^2 = 6,11\%$, 11 Studien, n = 4 511) [88]. Die Aussagesicherheit der Evidenz wurde von den Reviewautor*innen als moderat eingeschätzt. Drei Studien waren wegen positiver Effekte vorzeitig beendet worden und machten einen Großteil der Patient*innen in dieser Auswertung aus. Um den Nutzen der Einzelmaßnahmen (diätetische Maßnahmen allein oder körperliche Aktivität allein) zu beurteilen, lagen keine ausreichenden Daten vor [88].

Der systematische Review, der im Auftrag des AHRQ durchgeführt und in der strukturierten Recherche identifiziert worden war, untersuchte ebenfalls den Nutzen therapeutischer Maßnahmen bei Patient*innen mit Prädiabetes und kam zu ähnlichen Ergebnissen [66], jedoch unterschieden sich die Einschlusskriterien der Studien von denen des Cochrane Reviews (Studiendauer, Studiendesign).

Ein positiver Effekt von Lifestyle-Interventionen auf die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes wurde auch in einer Studie beobachtet, die selektiv von der Leitliniengruppe eingebracht wurde und nach Ende des Recherchezeitraums des Cochrane-Reviews publiziert worden war [90]. Durch Lebensstilinterventionen mit Fokus auf Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität konnte die Rate neuer Diabetesfälle bei Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos (Nüchternplasmaglukose 110–125 mg/dl, oder HbA1c 6,0 bis < 6,5% mit Nüchternplasmaglukose 100 bis < 110 mg/dl) reduziert werden. In der Kontrollgruppe entwickelten 22,8% (39/171) einen Diabetes (geschätzte jährliche Inzidenz 11,0%), in den Interventionsgruppen mit oder ohne Unterstützung durch betroffene Mentor*innen 15% (62/414) bzw. 13,7% (55/403) (geschätzte jährliche Inzidenz 7,1% bzw. 6,4%) (Interventionsgruppen versus Kontrollgruppe OR 0,57 (95% KI 0,38; 0,87), p = 001). Methodisch einschränkend sind unter anderem die hohe Abbruchrate und fehlende Verblindung zu berücksichtigen [90].

Die unterschiedlichen lebensstilmodifizierenden Maßnahmen und ihr Nutzen bei Typ-2-Diabetes werden im Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie diskutiert (wird aktuell erstellt).

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz schätzt die Leitliniengruppe Menschen mit Laborwerten im Bereich, wie in Tabelle 8 dargestellt, als Risikopersonen für Diabetes, Mikro- und Makroangiopathie ein. Die Empfehlung 3-2 beruht zudem auf einer Empfehlung der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [3]. Die Leitliniengruppe sah keinen Grund, von dieser Empfehlung abzuweichen. Lebensstilmodifizierende Maßnahmen sind die Grundlage der Therapie des Typ-2-Diabetes. Hinweise zu deren Nutzen ergeben sich zudem auch aus der Betrachtung in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen.

Mögliche Schäden können sich aus einer Stigmatisierung und Verunsicherung der Betroffenen ergeben. Sind die lebensstilmodifizierenden Maßnahmen nicht in den Alltag integrierbar, kann dies zu Frustration führen. Bei ermutigender Gesprächsführung und sorgsamer Auswahl von Maßnahmen, die sich in den Alltag des Patienten/der Patientin integrieren lassen, wird dies aber als gering eingeschätzt. Informationen zur Berücksichtigung von Kontextfaktoren und partizipativer Entscheidungsfindung sind im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen zu finden.

4 Diagnostik

Vorbemerkung

In diesem Kapitel wird die Diagnose des Typ-2-Diabetes inklusive der empfohlenen Anamnese und Untersuchungen bei Erstdiagnose und bei regulären Verlaufsuntersuchungen auf diabetesbezogene Folge- und Begleiterkrankungen beschrieben. Details zur Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen werden im Kapitel Folge- und Begleiterkrankungen bei den jeweiligen Krankheitsentitäten aufgeführt (folgen).

Voraussetzung für die Einleitung der Diagnostik ist in Kapitel 4 Diagnostik ein konkreter klinischer oder laborchemischer Verdacht auf Typ-2-Diabetes. Nach Einschätzung der DDG und DGIM sind die hier beschriebenen labordiagnostischen Maßnahmen auch für Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko zu empfehlen. Populationsbezogenes Screening und das Vorgehen bei erhöhtem Diabetesrisiko werden im Kapitel 3 Screening und erhöhtes Diabetesrisiko adressiert.

4.1 Diagnose des Typ-2-Diabetes

Empfehlung

4-1 | k | neu 2023

Die Diagnose Typ-2-Diabetes soll in Zusammenschau der Anamnese, der klinischen Befunde und auf Basis von bestätigten Laborwerten erfolgen (siehe Abbildung 6).



Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung aus. Sie sieht aufgrund von Überlegungen zu guter klinischer Praxis und Erwägungen hinsichtlich der unterschiedlichen Einschränkungen der einzelnen Labormethoden (siehe auch Tabelle 12) einen großen Nutzen und keinen Hinweis auf Schaden.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung wurde konsensbasiert ausgesprochen und beschreibt gute klinische Praxis. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass zur Diagnosestellung die Kontextfaktoren der Betroffenen sowie die Einschränkungen der einzelnen Laborparameter als Diagnosekriterien häufig nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Für die Diagnose des Typ-2-Diabetes ist es wichtig, die zu untersuchende Person mit all ihren Kontextfaktoren (Umweltfaktoren und personenbezogene Aspekte, die den Lebenshintergrund eines Menschen abbilden) zu erfassen und sich bei der Betrachtung nicht auf einzelne Laborwerte zu beschränken (siehe auch Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen).

Dass jedes Laborergebnis mit einer Messunsicherheit behaftet ist und nur eine Momentaufnahme erlaubt, begründet die Empfehlung, die Einschränkungen des Messverfahrens bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen und die Diagnose auf Basis von bestätigten Laborwerten zu stellen (siehe auch Empfehlung 4-4, sowie Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien).

Typ-2-Diabetes kann über einen langen Zeitraum asymptomatisch verlaufen. Daher ist die Anamnese hinsichtlich diabetesspezifischer Symptome zu Beginn der Erkrankung nicht immer zielführend. Große Bedeutung hat sie aber bei der Evaluation des Diabetesrisikos und beeinflussender Faktoren des Glukosestoffwechsels (z. B. Medikamenteneinnahme, akute Erkrankungen, vorherige Nahrungsaufnahme).

4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen

Empfehlung

4-2 | k | modifiziert 2023

Bei der Eingangsuntersuchung zur Diagnose des Typ-2-Diabetes sollen die in Tabelle 9 aufgeführte Anamnese und Untersuchungen durchgeführt werden, wenn angemessen (zur Definition von „angemessen“ siehe Rationale).



Tabelle 9: Anamnese und Untersuchungen bei der Erstdiagnose des Typ-2-Diabetes (modifiziert nach [3])

Anamnese

Gewichtsentwicklung (Zunahme/ungewollte Abnahme), hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, Ernährung, Infektneigung (insbesondere Entzündungen der Haut), Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität/Inaktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide), Rauchen, depressive Symptome, kognitive Einschränkungen, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4 000 g, Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte

Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial oft symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.

Familienanamnese

Diabetes, Übergewicht/Adipositas, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation

Körperliche Untersuchung

Größe, Gewicht (BMI), ggf. Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut, Augenuntersuchung, Fußuntersuchung (inklusive Fußpulse), ggf. Palpation des Abdomens (Leber vergrößert und/oder Konsistenzvermehrt?), Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranzstörung (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen, Hämochromatose), Vorliegen geriatrischer Syndrome bei Menschen höheren Alters

Laboruntersuchungen

- Parameter zur Diagnose der Glukosestoffwechselstörung (siehe Kapitel 4.1.2 Labordiagnostik)
- eGFR-Bestimmung
- Lipidstatus
- Untersuchung auf Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio* ggf. vorangestellter U-Status (*Position DEGAM/AkdÄ: Individuell zu prüfende UACR-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen) (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zu U-Status und UACR-Bestimmung).

Zu Untersuchungen im Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen siehe Tabelle 21.

Das Vorgehen bei symptomatischen Erkrankten wird im Kapitel 4.1.3 Vorgehen bei symptomatischen Personen beschrieben.

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht auf Grundlage kritischer Überlegungen zur Krankheitsentstehung, zu epidemiologischen Daten zu Risikofaktoren, begleitenden Erkrankungen und Symptomen eine starke Empfehlung aus. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe wird mit der Empfehlung gute klinische Praxis beschrieben, von der Erkrankte profitieren. Die Formulierung „wenn angemessen“ weist ausdrücklich darauf hin, dass der Umfang der Anamnese und körperlichen Untersuchung je nach klinischer Situation unterschiedlich sein kann und von der oder dem Behandelnden eingeschätzt und festgelegt wird. Maßgebend sind hier zum Beispiel die therapeutische Konsequenz aus den erhobenen Befunden, die klinische Situation, in der die Erkrankung diagnostiziert wird und bereits vorliegende Befunde aus anderen Untersuchungen.

Evidenzbasis

Empfehlung 4-2 und Tabelle 9 basieren in Grundzügen auf der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [3]. Die Leitliniengruppe sieht keinen Grund, von der vorherigen Empfehlung abzuweichen. In der strukturierten Recherche wurden keine hochwertigen Übersichtsarbeiten zu dieser Fragestellung identifiziert. Die Leitliniengruppe erwartet keine Studien zu dieser Fragestellung, daher wurde auf eine zusätzliche systematische Recherche verzichtet. Epidemiologische Daten stützen die Empfehlung. Sie zeigen, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes zum Beispiel häufiger von Adipositas, Bluthochdruck und kardiovaskulären Erkrankungen betroffen sind (siehe Kapitel 1.6 Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen).

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

In Tabelle 9 wurden wichtige manifestationsfördernde Faktoren und klinische Symptome durch die Leitliniengruppe zusammengetragen, durch deren Erfassung sich ein guter Überblick über die klinische Symptomatik und das Risikoprofil des Patienten bzw. der Patientin ergibt. Aus Sicht der Leitliniengruppe profitieren Betroffene von einer umfassenden Anamnese und körperlichen Untersuchung, da so alle wichtigen Aspekte berücksichtigt werden.

Die angegebenen Laboruntersuchungen dienen neben der Diagnose der Glukosesstoffwechselstörung dem Screening auf eine Nephropathie bei Diabetes. Durch die Erfassung des Lipidstatus (Gesamtcholesterin und Differenzierung nach Lipoprotein hoher Dichte (High-density Lipoprotein (HDL)) sowie geringer Dichte (Low-density Lipoprotein (LDL)), ggf. Triglyceride) lassen sich Hinweise auf kardiovaskuläre Risikofaktoren identifizieren, die die Gesamtprognose beeinflussen können (Siehe Kapitel 4.4 Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen).

DEGAM und AkdÄ sprechen sich gegen eine routinemäßige Erhebung des Taille-Hüft-Verhältnisses aus, da sich hieraus aus Sicht der Fachgesellschaft/Organisation keine Verbesserung der Risikoprädiktion im Vergleich zur Be- trachtung traditioneller Risikofaktoren ergibt ([91], aktuell in Überarbeitung, Stand 03/2023).

Der Nutzen der Durchführung eines U-Status und der Bestimmung der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) bei der Erstdiagnose und dem regelmäßigen Screening auf eine Nephropathie wird innerhalb der Leitliniengruppe unterschiedlich eingeschätzt. Die Positionen der Fachgesellschaften werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur Durchführung eines U-Status und der Bestimmung der UACR bei der Erstuntersuchung und dem regelmäßigen Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen

DEGAM und AkdÄ sprechen sich gegen einen U-Status als Bestandteil der Eingangsuntersuchung aus. Aus Sicht der Fachgesellschaft/Organisation liegen keine Daten vor, die einen Nutzen des U-Status bei asymptomatischen und ansonsten unauffälligen Patient*innen ($eGFR > 60 \text{ ml/min}$) mit Diabetes zeigen. Das geringe absolute Risiko einer Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz muss in die Überlegungen einbezogen werden (positiver prädiktiver Wert). Größer als den potentiellen Nutzen schätzen die Fachgesellschaft und Organisation den potentiellen Schaden ein, der durch Überdiagnostik und Übertherapie bei auffallenden Befunden (z. B. Nitrit positiv) ohne Behandlungsnotwendigkeit entsteht. Bezüglich der UACR sprechen sich DEGAM und AkdÄ für eine individuell zu prüfende Bestimmung für bestimmte Risikogruppen aus. Dies sind – zusammengefasst – Patient*innen, die eine schlecht kontrollierte Plasmaglukose bzw. Bluthochdruck haben, ggf. für Letzteres noch keinen ACE-Hemmer (bzw. AT1-Rezeptorantagonisten) erhalten und die zugleich zu einer Therapieskalation bereit sind, wüssten sie von dem Vorhandensein des zusätzlichen Risikofaktors „Albuminurie“ [3]. In der S3-Leitlinie zur Versorgung von Menschen mit nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis wird die Bestimmung bei Erstdiagnose einer $eGFR < 60 \text{ ml/min}$ und Erstdiagnose eines Hypertonus empfohlen [92].

DDG, DGIM, DGfN und DGEM empfehlen zum Screening auf Nephropathie bei Diabetes die Bestimmung der eGFR, der UACR und einen U-Status für alle Menschen mit Typ-2-Diabetes bei der Eingangsuntersuchung und im regelmäßigen Verlauf. Dies erlaubt aus Sicht der Fachgesellschaften im Vergleich zur alleinigen Bestimmung der eGFR eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen. Eine alleinige Bestimmung einer $eGFR > 60 \text{ ml/min}$ ist aus Sicht der Fachgesellschaften nicht ausreichend, um eine Nierenerkrankung auszuschließen. Die jährliche Bestimmung der UACR erfolgt aus dem ersten Morgenurin. Bei nicht eindeutigen Befunden gilt die 2-aus-3-Regel.

In einem zusätzlich zur eGFR-Bestimmung durchgeführten und der UACR-Bestimmung vorangestellten U-Status sehen die DDG, DGIM, DGfN und DGEM einen preisgünstigen und aussagekräftigen Test, der die Risikoeinschätzung und Diagnose von nephrologischen Erkrankungen mit initial alleiniger Mikrohämaturie verbessert. Bei diesen kann die eGFR noch lange im Bereich > 60 ml/min liegen. Ohne U-Status erfolgt die Diagnose erst, wenn bereits eine beträchtliche Funktionseinbuße vorliegt. Die Fachgesellschaften erläutern, dass Diabetes bereits einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Nephropathie darstellt. Die Untersuchung findet daher gezielt bei einer Risikopopulation statt. Dem potentiellen Schaden durch Überdiagnostik und Übertherapie bei auffallenden Befunden ohne Behandlungsnotwendigkeit wird entgegengesetzt, dass die angemessene Interpretation eines U-Status bei hausärztlichen Kolleg*innen vorausgesetzt werden kann. Die adäquate Einschätzung der unterschiedlichen Parameter des U-Status werden in der S3-Leitlinie zu unkomplizierten, bakteriellen, ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen beschrieben [93]. Hinweise zum Umgang mit einer nicht sichtbaren Hämaturie gibt eine entsprechende S1-Leitlinie der DEGAM [94]. Es wird ein zweizeitiges Vorgehen vorgeschlagen. Bei einem pathologischen Urinbefund (U-Status) mit Hinweis auf eine Infektion oder andere Auffälligkeiten, die eine Protein- oder Albuminbestimmung stören, ist die Bestimmung der UACR zum Untersuchungszeitpunkt nicht sinnvoll. Ein zweizeitiges Vorgehen ist aus Sicht der Fachgesellschaften in diesen Fällen durchzuführen. Hierdurch können Ressourcen aus Sicht der Fachgesellschaften zielgerichtet eingesetzt werden.

Weiterführende Informationen: Klinische Proteomanalyse (CKD273) im Screening auf Nephropathie bei Diabetes

Nach einem Beschluss des G-BA darf die Proteomanalyse zum Zeitpunkt der Bearbeitung der NVL (Stand März 2023) nicht als Untersuchungsmethode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden [95]. Gemäß dem IQWiG Rapid Report zur Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus ergab sich aus den vorliegenden Daten kein Nutzen oder Schaden einer diagnostisch therapeutischen Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse [96].

Weiterführende Informationen: Geriatrische Syndrome und geriatrisches Assessment

Die Prävalenz des Diabetes steigt mit zunehmendem Alter an und liegt nach der bundesweiten Befragungsstudie GEDA 2019/2020-EHIS bei den ≥ 80-Jährigen bei 22,3 bzw. 17,9% (Männer, Frauen) [22]. Bei geriatrischen Personen sind vermehrt Problemkonstellationen anzutreffen, die als geriatrische Syndrome bezeichnet werden. Zu diesen zählen zum Beispiel Frailty und Sarkopenie, Malnutrition, Inkontinenz, chronische Schmerzen, Depressionen, Demenz, Veränderungen der Kognition sowie der exekutiven Funktionen, eingeschränkte Feinmotorik, Immobilität und Stürze ([97,98] selektiv eingebrachte Literatur). Geriatrische Syndrome können viele Fertigkeiten zum Selbstmanagement und die Lebensqualität der Betroffenen einschränken. Eine besondere Herausforderung für die Versorgung von älteren Personen besteht darin, Einschränkungen frühzeitig zu erkennen, um Unterstützungsmaßnahmen einleiten und Autonomieverlust und Pflegebedürftigkeit verhindern zu können.

In der S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter [97] wird zur Feststellung der Ressourcen und Defizite bei älteren Menschen mit Diabetes ein geriatrisches Assessment empfohlen. Hierunter wird eine Reihe von Funktionsuntersuchungen verschiedener Bereiche verstanden. Von diesen kommt den Untersuchungen für die Bereiche der Kognition, des Affektes, der Mobilität und Sturzgefahr, der Gebrechlichkeit, des Ernährungszustandes sowie den Performance-Testungen besondere Bedeutung bei Menschen mit Diabetes zu. Die Untersuchungen dienen dabei nicht nur der reinen Erfassung von Defiziten, sondern einer Verbesserung der Therapieplanung und der Sicherheit für ältere Menschen mit Diabetes. Wichtige Untersuchungen des geriatrischen Assessments sind in der S2k-Leitlinie zu finden [97] (siehe auch Anhang 6 Beispiele für Testverfahren des geriatrischen Assessments).

Für in der Primärversorgung tätige Ärztinnen und Ärzte gibt es einfache und in Deutschland durch die Krankenkassen auch vergütete Möglichkeiten eines geriatrischen Basisassessments, um vulnerable Personen frühzeitig und mit geringem Aufwand zu erkennen. Das Kompetenz-Centrum Geriatrie stellt unter www.kcgeriatrie.de eine große Auswahl von Assessment-Instrumenten zur Verfügung.

4.1.2 Labordiagnostik

Empfehlung

4-3 | k | neu 2023

Zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes sollen venöses Plasma und standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden angewandt werden.

↑↑

4-4 | k | neu 2023

Bei der Interpretation der Testergebnisse sollen die Einschränkungen des jeweiligen Testverfahrens und die jeweilige „Minimale Differenz“ berücksichtigt werden.

↑↑

Rationale

Auf Basis der klinischen Erfahrung und Erwägungen zu den Einschränkungen der angewendeten Labormethoden sieht die Leitliniengruppe einen großen Nutzen in Bezug auf eine korrekte Diagnose und damit in der Folge auch eine Reduktion von Unter- und Überversorgung. Sie sieht keine Hinweise auf Schäden für das empfohlene Vorgehen und spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlungen wurden konsensbasiert ausgesprochen und beschreiben gute klinische Praxis. Die Leitliniengruppe beschreibt aus ihrer klinischen Erfahrung, dass die Einschränkungen der angewendeten Labormethoden und unterschiedliche Messgenauigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse häufig nicht ausreichend berücksichtigt werden. Als unterstützende Literatur dienten die vorherige Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes (2014), sowie nationale und internationale Konsensuspapiere [3,87,99,100].

Erwägungen, die die Empfehlungen begründen

Um verlässliche, vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, empfiehlt die Leitlineingruppe, zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes für die Bestimmung der Plasmaglukose und des HbA1c standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden aus venösem Blut einzusetzen. Geräte zur Selbstmessung eignen sich nach Einschätzung der Leitliniengruppe hierfür meist nicht. Von diesem Vorgehen kann aus Sicht der Leitliniengruppe in Ausnahmefällen abgewichen werden, wenn beispielsweise die Diagnose durch klinische Hinweise bereits sehr eindeutig erscheint oder eine Notfallsituation besteht (siehe auch Kapitel 4.1.3 Vorgehen bei symptomatischen Personen). Einen Vorteil sieht die Gruppe hierbei auch in einer Ressourcenschonung. Urin-Teststreifen und Methoden zur Selbst-Bestimmung eignen sich aus Sicht der Leitliniengruppe nur zum Ausschluss eines erheblich erhöhten Blutzuckers, wenn der Verdacht auf eine symptomatische Diabeteserkrankung vorliegt.

Unabhängig von dieser Standardisierung und der Qualitätssicherung der Labormethode ergeben sich eine Reihe von Fehlerquellen, die idealerweise identifiziert und behoben, zumindest aber bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen, um Fehldiagnosen zu vermeiden. Einschränkungen der Testverfahren und Beispiele für Fehlerquellen in der Labordiagnostik werden im Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien beschrieben.

Weiterführende Informationen: Messunsicherheit/Minimale Differenz

Jedes Laborergebnis ist mit einer Messunsicherheit behaftet. Diese setzt sich aus der Präzision und der Richtigkeit der Messung zusammen. Ohne die Angabe der Messunsicherheit ist eine medizinische Bewertung eines Laborwertes mindestens erschwert, manchmal sogar unmöglich. Einzelne Messergebnisse qualitativ hochwertiger Systeme von Messergebnissen minderwertiger Systeme oder falsch angewandter Systeme zu unterscheiden, ist ohne Kenntnis der Messunsicherheit nicht möglich.

Minimale Differenz: Die Messunsicherheit wird im Labor in der Regel als Variationskoeffizient (VK, %) berichtet. Der VK berechnet sich unter der Berücksichtigung der Standardabweichung (SD) nach folgender Formel:

$$\text{Variationskoeffizient VK [%]} = (\text{Standardabweichung SD} / \text{Mittelwert MW}) \times 100$$

Die Standardabweichung (SD) ist ein Maß für die Streubreite der Werte eines Laborparameters um dessen Mittelwert (arithmetisches Mittel). Wird die Messunsicherheit nicht in Prozent (siehe VK), sondern in den Einheiten der Messgröße angegeben, also z. B. in mg/dl, so kann sie direkt auf das Messergebnis angewendet werden. Dafür stellt die Berechnung der Minimalen Differenz ein wichtiges und nützliches Instrument dar:

$$\text{Minimale Differenz (MD)} = 2 \times \text{Standardabweichung (SD)}$$

Die Minimale Differenz (MD) gibt konkrete Konzentrationen in absoluten Werten an, ab wann sich ein Messwert mit einem Vertrauensbereich von 95% von einem Grenzwert unterscheidet. Die MD sollte das zuständige Labor mitteilen.

Bei einem Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) beträgt die MD abhängig vom Variationskoeffizienten (VK): ± 4 mg/dl (0,2 mmol/l) für einen VK von 2% und ± 10 mg/dl (0,6 mmol/l) bei einem VK von 5%. Dies bedeutet, dass ein Glukosemesswert sich von einem Glukosewert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) analytisch dann unterscheidet, wenn er – bei einem VK von 2% – niedriger als 96 mg/dl (5,3 mmol/l) bzw. höher als 104 mg/dl (5,8 mmol/l) ist. Bei einem VK von 5% liegen diese Werte bei 90 mg/dl (5,0 mmol/l) bzw. 110 mg/dl (6,1 mmol/l). Diese Streuung besitzt einen erheblichen Stellenwert für die Diagnosestellung eines Diabetes, da die Diagnose eines Diabetes mit einem Schwellenwert (i. e. ≥ 126 mg/dl = 7,0 mmol/l) verbunden ist, der möglichst eine ganz enge Streuung besitzen sollte. Dadurch, dass die Minimale Differenz in der Einheit des Messwertes angegeben wird, muss sie spezifisch für die betrachtete Konzentration ermittelt und berichtet werden.

Hinweis für die Praxis

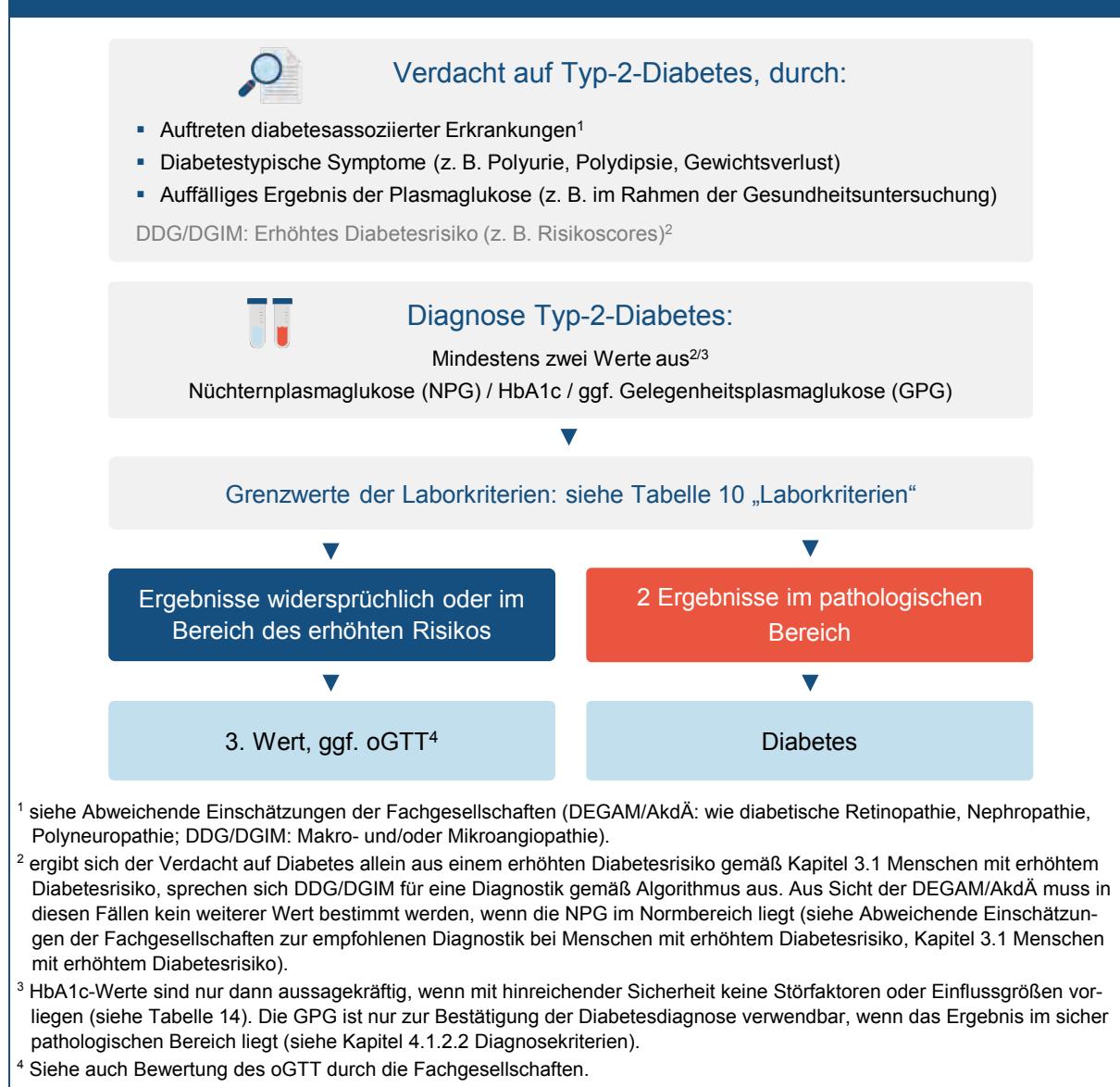
Die Kommission Labordiagnostik (KLD) der DDG/DGKL empfiehlt für die Praxis folgende Grenzwerte [101,102]:

- Bei einem klinischen Entscheidungswert (Cut-off) für die **Nüchternplasmaglukose** von 7,0 mmol/l (126 mg/dl) wird eine MD von bis zu 0,7 mmol/l (12,6 mg/dl) als vertretbar angesehen.
- Bei einem klinischen **HbA1c**-Entscheidungswert von 48 mmol/mol Hb (6,5%) gilt dies für eine MD nicht größer als 2 mmol/mol Hb (0,3%).

4.1.2.1 Diagnosealgorithmus

Vorbemerkung

Die Ergebnisse der Diagnostik erlauben jeweils eine Aussage zum aktuellen Zeitpunkt. Insbesondere im Bereich nahe der diagnostischen Grenzen kann eine Überprüfung im Verlauf zu einem abweichenden Ergebnis kommen (siehe auch Empfehlung 4-7).

Abbildung 6: Algorithmus Diagnostik**Tabelle 10: Laborkriterien (modifiziert nach [87])**

	Kein Diabetes ¹	Erhöhtes Risiko für Diabetes	Diabetes
NPG	< 100 mg/dl ³ (< 5,6 mmol/l)	100–125 mg/dl ³ (5,6–6,9 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
HbA1c ²	< 5,7% (< 39 mmol/mol)	5,7 bis < 6,5% (39 bis < 48 mmol/mol)	≥ 6,5% (≥ 48 mmol/mol)
GGP			≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

¹ Bezuglich Ausschlussdiagnostik siehe Kapitel 4.1.2.3 Ausschluss der Diagnose² Besonderheiten/Einflussfaktoren (u. a. Alter) siehe auch Tabelle 14 und Tabelle 15³ Die 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 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) [103,104], siehe auch Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften im Anhang 9.

NPG: Nüchternplasmaglukose, GPG: Gelegenheitsplasmaglukose

Rationale

Der Algorithmus beschreibt konsensbasiert das angemessene Vorgehen zur Diagnose der Glukosestoffwechselstörung. Leitend ist dabei das Ziel, durch eine Kombination von unterschiedlichen Messwerten deren jeweilige Limitationen auszugleichen und so das Risiko für Über- und Unterdiagnostik zu reduzieren. Dieses Ziel ist aus Sicht der Leitliniengruppe prioritätär. Je nach Versorgungsebene werden dabei einzelne Messverfahren von den jeweiligen Fachgesellschaften unterschiedlich bewertet und die therapeutische Konsequenz aus einzelnen Messwerten unterschiedlich eingeschätzt. Der Algorithmus beschreibt insbesondere die Gemeinsamkeiten bezüglich des diagnostischen Vorgehens, um das zentrale Anliegen zu betonen – die Absicherung durch mindestens zwei Werte und ein gestuftes Vorgehen bei widersprüchlichen Ergebnissen oder Ergebnissen im Bereich des erhöhten Risikos. Abweichende Einschätzungen zu einzelnen Aspekten des Algorithmus sind in Kapitel 4.1.2.1.1 Erläuterungen zum Algorithmus und abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften dargestellt.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Der Algorithmus beruht auf klinischen Überlegungen und Erwägungen zu den Einschränkungen der einzelnen Laborparameter (siehe auch Empfehlungen 4-1, 4-3, 4-4 und Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien) und findet sich inzwischen auch in der DDG-Praxisempfehlung zur Diagnostik des Diabetes mellitus [99], und in internationalen Leitlinien [87]. Zur Testgüte der einzelnen Messverfahren erfolgte keine gezielte systematische Recherche, da bei der Wahl der geeigneten Verfahren nach Einschätzung der Leitliniengruppe eher die praktischen Limitationen der einzelnen Testverfahren maßgeblich sind. Eine systematische Recherche schien zudem nicht hilfreich, da in den meisten Studien der orale Glukose-Toleranz-Test als Referenztest dient, aber insbesondere dieser durch die Vertreter*innen der unterschiedlichen Versorgungsebenen kontrovers beurteilt wird (siehe auch Bewertung des oGTT durch die Fachgesellschaften). Orientierend wurde für die Testgüte ein selektiv eingebrachter systematischer Review herangezogen [105].

Eindeutig pathologische Werte der angegebenen Parameter erscheinen grundsätzlich geeignet, einen Diabetes zu diagnostizieren. Unsicherheiten der Laborparameter durch präanalytische Faktoren werden nach klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe teilweise nicht ausreichend berücksichtigt. Ein einzelner Laborwert ist aus Sicht der Leitliniengruppe nicht ausreichend, um die Diagnose Diabetes mellitus zu stellen und die Einleitung einer Therapie zu begründen.

Evidenzbeschreibung

In dem selektiv eingebrachten systematischen Review wurde die diagnostische Güte des HbA1c-Wertes und der Nüchternplasmaglukose im Screening bei Menschen ohne bekannten Diabetes betrachtet (AMSTAR-2-Kategorie critically low, aber ausführliche Suche, Studienselektion und Extraktion) [105]. Als Referenztest diente der orale Glukose-Toleranz-Test. Für den HbA1c-Wert (diagnostischer Grenzwert 6,5% bzw. 48 mmol/mol) wurde eine Sensitivität von 50% (95% KI 42; 59%) und eine Spezifität von 97% (95% KI 95; 98) angegeben (17 Studien, Fälle/Teilnehmende: 5 132/64 928, Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig, Inkonsistenz, fehlende Präzision, Indirektheit und Verzerrungsrisiken in den Studien). Die Angaben zur Sensitivität schwankten in den Studien zwischen 24 und 78%, für die Spezifität zwischen 79 und 100%. Die geschätzte mediane Prävalenz lag bei 9,38% (Interquartilsbereich 6,77; 11,07). Die Sensitivität der Nüchternplasmaglukose (Grenzwert 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l) wurde mit 59,4% (95% KI 46,6; 71), die Spezifität mit 98,8% (95% KI 96,5; 99,6) angegeben (10 Studien, Fälle/Teilnehmende 3 438/45 917, Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig). Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass der Stellenwert des oralen Glukose-Toleranz-Tests als Referenztest von den Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt wurde (siehe Bewertung des oGTT durch die Fachgesellschaften).

4.1.2.1.1 Erläuterungen zum Algorithmus und abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften

Anlass für die Untersuchung (Definition „Verdacht auf Diabetes“)

Verdachtsmomente, die Anlass zur Untersuchung auf einen Diabetes geben, sind im Algorithmus aufgeführt. Zu berücksichtigen ist, dass diabetesspezifische Symptome im Verlauf der Erkrankung auch erst spät auftreten können und die Abwesenheit von Symptomen eine Diabeteserkrankung nicht ausschließt (siehe auch Kapitel 3 Screening und erhöhtes Diabetesrisiko). Das Vorgehen bei Personen mit Symptomen wird in Kapitel 4.1.3 Vorgehen bei symptomatischen Personen beschrieben. Welche Erkrankungen und ob ein erhöhtes Diabetesrisiko zu der hier beschriebenen diagnostischen Abklärung führen sollen, wird von den Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Dies wird im Folgenden dargestellt.

Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zum Anlass für die Untersuchung

Die **DDG** und **DGIM** verstehen in diesem Zusammenhang makro- und mikroangiopathische, sowie neurologische Komplikationen als diabetesassoziierte Erkrankungen. Auch bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko (siehe Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko) ist aus Sicht der DDG und DGIM eine diagnostische Abklärung mit mindestens zwei Laborwerten indiziert. Die Fachgesellschaften weisen zusätzlich auf eine wechselseitige Assoziation zwischen einigen Krebserkrankungen (Leber-, Pankreas- und Endometriumkarzinom) und Diabetes hin ([79], selektiv eingebrachte Literatur). Aus ihrer Sicht ist auch bei dieser Personengruppe – beispielsweise vor geplanter Chemotherapie (u. a. mit Glucocorticoiden) – eine Diagnostik auf eine Glukosestoffwechselstörung sinnvoll.

Für die **DEGAM** und **AkdÄ** sind nur diabetesassoziierte Erkrankungen wie z. B. eine diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie ausreichend hinweisend, um die diagnostische Abklärung zu veranlassen. Bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko ohne die hier genannten klinischen und laborchemischen Verdachtsmomente ist aus Sicht der DEGAM und AkdÄ eine orientierende Bestimmung der Nüchternplasmaglukose ausreichend (siehe Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko).

Bestimmung der Laborwerte

Wie in Empfehlung 4-1 beschrieben, soll die Diagnose Diabetes auf Basis von bestätigten Laborwerten erfolgen. Hierzu stehen unterschiedliche Parameter zur Verfügung, die jeweils Vor- und Nachteile haben (siehe Tabelle 12). Durch Kombination der Laborparameter können diese ausgeglichen werden.

Die Werte können simultan aus einer Blutprobe bestimmt werden oder zeitversetzt nacheinander. Auch eine Nachbestimmung des HbA1c-Wertes ist möglich. HbA1c-Werte sind nur dann aussagekräftig, wenn mit hinreichender Sicherheit keine Störfaktoren oder Einflussgrößen vorliegen. Beeinflussende Faktoren sind bei der Interpretation zu berücksichtigen (siehe Tabelle 14). Welche Laborparameter zur Diagnose herangezogen werden, ist von der oder dem Behandelnden entsprechend der klinischen Situation zu entscheiden. In die Entscheidung fließen auch Überlegungen zur therapeutischen Konsequenz der Diagnose bzw. zum Nutzen einer potentiellen Therapie.

Überlegungen zur Bestätigung sind im Folgenden aufgeführt. Die unterschiedlichen Einschätzungen der Fachgesellschaften zum Ausschluss der Diagnose sind in Kapitel 4.1.2.3 Ausschluss der Diagnose beschrieben.

Bestätigung der Diabetes-Diagnose

Die Diabetes-Diagnose soll auf Grundlage bestätigter Laborwerte gestellt werden (**mindestens zwei Werte**). Folgende Überlegungen sind zu berücksichtigen:

- Die Bestätigung kann durch eine Wiederholung desselben Parameters, oder die Bestimmung eines der anderen Laborparameter erfolgen (simultane Bestimmung, Nachbestimmung des HbA1c-Wertes aus derselben Blutprobe oder zeitversetzte Bestimmung);
- Die Bestätigung durch wiederholte Bestimmung des HbA1c-Wertes ist nicht sinnvoll, da ggf. nicht berücksichtigte beeinflussende Faktoren erneut zu einem verzerrten Ergebnis führen würden.
- Die Bestätigung durch wiederholte Bestimmung der Gelegenheitsplasmaglukose (GPG) wird nicht empfohlen, da diese nicht standardisierbar und damit nicht standardisiert ist.

Die Diagnose wird als bestätigt angesehen, wenn zwei Ergebnisse der Laborwerte (NPG + HbA1c, NPG + GPG, 2x NPG, HbA1c + GPG) im pathologischen Bereich liegen. Die GPG ist nur zur Diagnosestellung zu verwenden, wenn das Ergebnis im eindeutig pathologischen Bereich liegt (siehe auch Minimale Differenz). Ergebnisse von Laborparametern, die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mittels standardisierter und qualitätsgesicherter Labormethode bestimmt wurden, können zur Diagnose herangezogen werden.

Stellt sich eine Person mit diabetesspezifischen Symptomen vor, ist aus Sicht der Leitliniengruppe ein eindeutig pathologisches Ergebnis eines Laborparameters zur Diagnosestellung ausreichend (zum Vorgehen bei symptomatischen Personen siehe auch Kapitel 4.1.3 Vorgehen bei symptomatischen Personen).

Ergebnisse widersprüchlich und/oder im Bereich des erhöhten Risikos

Sind die Ergebnisse widersprüchlich und/oder liegen im Bereich des erhöhten Risikos, wird von der Leitliniengruppe ein Vorgehen entsprechend der klinischen Situation, des Diabetesrisikos und der therapeutischen Konsequenz empfohlen. Es wird ein dritter Laborwert bestimmt, ggf. wird ein oGTT durchgeführt.

Tabelle 11: Laborkriterien oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT) (modifiziert nach [87])

	Kein Diabetes (Normale Glukosetoleranz)	Erhöhtes Risiko für Diabetes		Diabetes mellitus
		Abnorme Nüchternplasmaglukose (IFG)	Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	
Plasmaglukose nüchtern	< 100 mg/dl ¹ (< 5,6 mmol/l)	100–125 mg/dl ¹ (5,6–6,9 mmol/l)	< 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
2-h nach oraler Glukose	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	-	140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

¹ DEGAM, AkdÄ, DGFW und DGP schließen sich den WHO-Grenzwerten für die Nüchternplasmaglukose an: kein Diabetes < 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l), erhöhtes Risiko für Diabetes 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) [103,104], siehe auch im Anhang 9 Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften.

Bewertung des oGTT durch die Fachgesellschaften

Position von DEGAM/AkdÄ/DGP zum oGTT

Der oGTT hat nach Einschätzung von DEGAM, AkdÄ und DGP keinen Stellenwert in der Diagnose des Typ-2-Diabetes in der hausärztlichen Praxis. Als Gründe hierfür führen sie den hohen Aufwand, die mäßige Reliabilität sowie eine nur mäßige Validität hinsichtlich diabetesassozierter Folgeerkrankungen an. Daraus ergibt sich für eine nennenswert große Gruppe von Personen die Gefahr der Medikalisierung, ohne einer kleineren Gruppe eine bessere Behandlung überhaupt zukommen zu lassen. Denn therapeutische Konsequenzen, die über diejenigen in der Folge eines allgemeinen kardiovaskulären Risiko-Assessments hinausgehen, können erfahrungsgemäß nur sehr selten gezogen werden. Die DEGAM, AkdÄ und DGP sehen keinen Stellenwert des oGTTs und einer erweiterten Abklärung von Nüchternplasmaglukosewerten im Grenzbereich.

Position der DDG/DGIM zum oGTT

Der orale Glukose-Toleranz-Test gilt trotz eingeschränkter Reproduzierbarkeit international immer noch als der Goldstandard bzw. Referenztest in der Diagnose eines Diabetes. HbA1c und NPG können nach Einschätzung von DDG und DGIM wegen unzureichender Sensitivität den oGTT nicht vollständig ersetzen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen (NPG und HbA1c) oder Ergebnissen im Bereich des erhöhten Risikos (NPG: 5,6–6,9 mmol/l bzw. 100–125 mg/dl; HbA1c 39 – < 48 mmol/mol Hb bzw. 5,7 – < 6,5%) sehen DDG und DGIM daher einen Anlass, den Einsatz des oGTT zu empfehlen. Nur mit einem oGTT ist eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) zu diagnostizieren. DDG und DGIM schätzen diese u. a. wegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos als relevant in der Prognose für die Entwicklung diabetes-assozierter Erkrankungen ein. In der Praxis besteht auch die Möglichkeit, vor einem oGTT zunächst die Plasmaglukose- und HbA1c-Messung zu wiederholen.

4.1.2.2 Diagnosekriterien

Prinzipiell sind aus Sicht der Leitliniengruppe eindeutig pathologische Werte in allen im Algorithmus angegebenen Tests geeignet, einen Diabetes festzustellen, solange die jeweiligen Einschränkungen des Testverfahrens berücksichtigt werden. In einem selektiv eingebrochenen Review wurden für den HbA1c-Wert und die Nüchternplasmaglukose eine hohe Spezifität und relativ geringe Sensitivität beobachtet (HbA1c 6,5% bzw. 48 mmol/mol Hb: Sensitivität 50%, Spezifität 97%, Nüchternplasmaglukose 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l: Sensitivität 59,4%, Spezifität 98,8%, Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig) [105].

Die Ergebnisse der Bestimmung von Laborparametern zur Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes sind durch patientenspezifische Einflussgrößen, präanalytische Handhabung und/oder Messungenauigkeiten fehleranfällig. Wichtig ist unter anderem die Hemmung der Glykolyse bzw. Zentrifugation bei der Bestimmung der Plasmaglukose, sowie die Berücksichtigung beeinflussender Faktoren auf Seite der Erkrankten (z. B. Stress, Infekte, Medikamenteneinnahme) [99]. Die Vorteile der Laborparameter ergänzen sich, was durch Kombination der Werte die Diagnosesicherheit erhöhen kann.

Tabelle 12: Laborparameter zur Diagnose des Typ-2-Diabetes

Laborparameter	Vorteile	Nachteile
NPG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ einfache Durchführung ▪ unabhängig von Alter, Hämoglobopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ individuelle Variation von Tag zu Tag ▪ tageszeitliche Schwankungen (Test daher z. B. zwischen 7:00 und 9:00 Uhr) ▪ Unsicherheit des Nüchternzustandes ▪ präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutentnahmeröhrchen notwendig)
HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unabhängig von Tageszeit und Nüchternzustand ▪ unabhängig von Muskelarbeit und Ort der Blutentnahme ▪ geringe individuelle Variation von Tag zu Tag ▪ reflektiert die mittlere Plasmaglukose der letzten 8–12 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ multiple Interferenzen (siehe Unterkapitel HbA1c) ▪ analytische Probleme (unzureichend reproduzierbar) ▪ unter anderem abhängig von Alter und ethnischer Herkunft ▪ vgl. auch Tabelle 14 und Tabelle 15
oGTT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Referenztest [105] ▪ Einziger Test zur Diagnose der gestörten Glukosetoleranz ▪ unabhängig von Alter, Hämoglobopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geringere Reproduzierbarkeit als NPG und HbA1c ▪ aufwendiger, fehleranfälliger ▪ intraindividuelle Schwankungen ▪ präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutentnahmeröhrchen notwendig)
GGP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Nüchternzustand erforderlich ▪ einfache Durchführung ▪ unabhängig von Alter, Hämoglobopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intraindividuelle Schwankungen ▪ Schwankungen in Abhängigkeit von der Länge des Nüchternzustandes und von der Art und Menge der vorausgegangenen Mahlzeit ▪ präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutentnahmeröhrchen notwendig) ▪ Zum Diagnoseausschluss aufgrund fehlender Standardisierung nicht geeignet

NPG: Nüchternplasmaglukose; oGTT: oraler Gukose-Toleranz-Test, GGP: Gelegenheitsplasmaglukose

Die Tabelle beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Plasmaglukose

Die Bestimmung der venösen Plasmaglukose für die Diagnosestellung des Diabetes soll nur mit qualitätskontrollierten Labormethoden erfolgen (siehe Empfehlung 4-3). Geräte zur Selbstmessung der Plasmaglukose eignen sich aus Sicht der Leitliniengruppe hierfür nicht [106]. Es ist auf geeignete Blutentnahmeröhrchen und das korrekte präanalytische Prozedere zu achten, was rückwirkend nicht immer überprüft werden kann [99,107]. Selbst bei Anwendung exakter Labormethoden ist zu bedenken, mit welcher Genauigkeit ein Plasmaglukosewert gemessen werden kann (siehe Minimale Differenz).

Zur Bestimmung der **Nüchternplasmaglukose** wird eine Nahrungskarenz von der ADA und der WHO von mindestens 8 Stunden (maximal 12 Stunden) empfohlen [99]. Sowohl für die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose als auch die Durchführung des oGTT ist es wichtig, den Tagesrhythmus des/der Betroffenen bei der Wahl des Untersuchungszeitpunktes bzw. bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen (z. B. Schichtarbeit).

Die Bestimmung der **Gelegenheitsplasmaglukose** ist nicht standardisiert und eignet sich daher aus Sicht der Leitliniengruppe zur Bestätigung, aber nicht zum Ausschluss der Diagnose. Zur Bestätigung der Diagnose Diabetes wird die GGP nur herangezogen, wenn das Ergebnis sicher im pathologischen Bereich liegt.

Die Durchführung des **oralen Glukose-Toleranz-Tests** ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Durchführung des oralen Glukose-Toleranz-Tests**Oraler Glukose-Toleranz-Test 75g nach Richtlinien der WHO (modifiziert nach [99])**

Testdurchführung am Morgen

- Nach 8–12 h Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz
- Nach einer ≥ 3-tägigen kohlenhydratreichen Ernährung (≥ 150 g KH pro Tag)
- Im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanspannung); nicht rauchen vor oder während des Tests

Zum Zeitpunkt 0 Trinken von 75 g Glukose in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 min.

- Venöse Blutentnahme zum Zeitpunkt 0 und 120 min.
- Sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung.

Zur Auswertung des oGTT siehe Tabelle 11. Der Stellenwert des oralen Glukose-Toleranz-Tests wird von den Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt (siehe Bewertung des oGTT durch die Fachgesellschaften).

HbA1c

Der HbA1c reflektiert die mittleren Plasmaglukosewerte der letzten 8 bis 12 Wochen. Multiple Interferenzen begrenzen den Einsatz zur Diagnostik. Beeinflussende Faktoren sind in Tabelle 14 dargestellt. HbA1c-Werte sind nur aussagekräftig, wenn mit hinreichender Sicherheit keine Störfaktoren oder Einflussgrößen nachgewiesen wurden. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gibt es bezogen auf eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion keine eindeutigen Cut-off-Werte, ab wann eine Funktionsstörung zu „falsch“ niedrigen Werten führt.

Tabelle 14: Beeinflussende Faktoren HbA1c-Wert

Beeinflussende Faktoren (nach [3,99,108])	
„Falsch“ hohe Werte von HbA1c können verursacht werden durch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unter anderem Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover vermindern, ▪ Alter (siehe auch Hintergrundtext und Tabelle 15), ▪ Anämien (z. B. Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Mangel), Infekt- und Tumoranämie, ▪ Splenektomie und aplastische Anämie, ▪ Organtransplantation, ▪ Hämoglobinopathien*, ▪ Pharmaka (hohe Dosen ASS; Immunsuppressiva, Proteaseinhibitoren), ▪ Ethnizität HbA1c-Wert ~ 4 mmol/mol Hb ($\sim 0,4\%$) höher bei Afroamerikanern.
„Falsch“ niedrige Werte von HbA1c können verursacht werden durch	<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.

* siehe Weiterführende Informationen: Hämoglobinopathien

Altersabhängige Gewichtung des HbA1c-Wertes als Diagnosekriterium: Der HbA1c-Wert steigt auch bei Menschen ohne Diabetes mit zunehmendem Alter an. Der Referenzbereich (2,5%- bis 97,5%-Perzentile) für HbA1c-Werte von nicht diabetischen Erwachsenen in zwei großen Kollektiven aus Deutschland ist in Tabelle 15 dargestellt.

Der HbA1c-Wert hat als Diagnosekriterium für Menschen ≥ 60 Jahren ein geringeres Gewicht. Für Ergebnisse nahe des diagnostischen Grenzwertes von 6,5% (6,5–7,0%) ist insbesondere in dieser Altersgruppe die Aussagekraft eingeschränkt, um eine Diagnose zu bestätigen.

Tabelle 15: Altersabhängige Referenzbereiche (2,5- bis 97,5-Perzentile) für HbA1c-Werte für nicht-diabetische Erwachsene in zwei Kollektiven in Deutschland (nach [99])

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)

Weiterführende Informationen: Hämoglobinopathien

Mehrere Hämoglobin-Varianten (z. B. Hämoglobin S, C, D und E) und chemisch modifizierte Hämoglobin-Derivate stören einige Testmethoden, unabhängig von etwaigen Auswirkungen aufgrund einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten. Je nach Hämoglobinopathie und Bestimmungsmethode können die Ergebnisse entweder falsch erhöht oder falsch erniedrigt sein ([109] selektiv eingebrachte Literatur).

Es ist wichtig zu betonen, dass HbA1c nicht bei Personen mit homozygoten Hämoglobinvarianten (z. B. HbSS, HbCC, HbEE) oder zwei Hämoglobinvarianten, wie HbSC, gemessen werden kann; sie haben kein HbA und daher auch kein HbA1c.

Für einige Hämoglobinopathien gibt es Endemiegebiete mit einem hohen Anteil an Anlageträgern. Durch die Einwanderung von Menschen aus Endemiegebieten nach Europa ist anzunehmen, dass die Berücksichtigung von Hämoglobinvarianten zukünftig eine zunehmend größere Rolle spielen wird [110,111].

4.1.2.3 Ausschluss der Diagnose

Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur Ausschlussdiagnostik

Bezüglich der Relevanz und Notwendigkeit der Ausschlussdiagnose haben die Fachgesellschaften unterschiedliche Einschätzungen (siehe auch Anhang 9).

DDG und DGIM

Aus Sicht der DDG und DGIM ist die Bestimmung von mindestens zwei Laborparametern im Normbereich notwendig, um die Diabetesdiagnose zum aktuellen Zeitpunkt ausreichend zuverlässig auszuschließen. Empfohlen wird die Bestimmung der NPG und des HbA1c-Wertes. Eine Kombination zweier anderer Laborparameter (NPG + GPG oder GPG + HbA1c) oder zwei Ergebnisse eines Laborparameters im Normbereich (2x NPG, 2x HbA1c, 2x GPG) eignen sich aus Sicht der Fachgesellschaften hierzu nicht.

Begründung: Die Bestimmung der Gelegenheitsplasmaglukose kann aufgrund der fehlenden Standardisierung nicht zum Ausschluss der Diagnose herangezogen werden. Eine wiederholte Messung des HbA1c-Wertes wird aufgrund der Vielzahl beeinflussender Faktoren als alleiniges Diagnosekriterium nicht empfohlen. Wird nur die NPG zweimalig bestimmt, besteht nach Einschätzung der DDG und DGIM die Gefahr, einen Teil der Patient*innen im frühen Stadium der Erkrankung zu übersehen. Bei hochgradigem klinischen Verdacht auf eine Diabeteserkrankung ist der hinreichende Ausschluss einer Glukosestoffwechselstörung aus Sicht der DDG und DGIM nur durch einen oGTT möglich.

DEGAM und AkdÄ

DEGAM und AkdÄ sehen die einmalige Bestimmung einer normwertigen NPG als ausreichend an, um eine *therapeutisch relevante* Blutglukosestoffwechselstörung zum aktuellen Zeitpunkt auszuschließen. Nur bei hochgradigem klinischen Verdacht auf einen Diabetes mellitus (typische Diabetessymptome, Erkrankungen, die auch Folge eines Diabetes sein können) soll ein weiterer Wert bestimmt werden.

Folgende Kombinationen sind hierfür aus Sicht der DEGAM und AkdÄ sinnvoll:

- NPG + NPG (zweizeitig), NPG + HbA1c

Liegen aus anderen Gründen folgende Kombinationen, NPG + GPG; HbA1c + GPG, vor – so reicht aus Sicht der Vertreter*innen der DEGAM und AkdÄ auch dies zum Ausschluss einer Diabeteserkrankung.

4.1.3 Vorgehen bei symptomatischen Personen

Empfehlung

4-5 | k | neu 2023

Bei Menschen mit diabetesspezifischen Symptomen soll unverzüglich die Plasmaglukose mittels patientennaher Sofortdiagnostik bestimmt werden und eine Urinuntersuchung auf Ketonurie erfolgen.



Rationale

Auf Basis ihrer klinischen Erfahrung und guter klinischer Praxis spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung aus. Die Stärke der Empfehlung ist in der klinischen Dringlichkeit zum Ausschluss eines abwendbar gefährlichen Verlaufs begründet. Hinweis auf Schaden durch das empfohlene Vorgehen wird nicht gesehen.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung wird konsensbasiert ausgesprochen. Sie basiert auf klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe und guter klinischer Praxis. Diabetesspezifische Symptome können auf einen medizinischen Notfall hinweisen, aus dem sich akuter Behandlungsbedarf ergibt. Dies gilt sowohl für Personen ohne bekannte Diagnose eines Diabetes als auch Personen, bei denen die Diagnose bereits gestellt wurde.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Bestehen bei einer Person Symptome, die für einen Diabetes sprechen (Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, neu aufgetretene Visusstörungen, Abgeschlagenheit, Polydipsie und Polyurie) besteht eine hinreichend hohe Vortestwahrscheinlichkeit und dringlicher Handlungsbedarf. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe, umgehend eine Blutglukosebestimmung (patientennahe Sofortdiagnostik, „Streifentest“) und eine Urinuntersuchung (Streifentest) auf Glukose und Ketone durchzuführen. Bestimmungen der Plasmaglukose bzw. des HbA1c-Wertes mittels standardisierter und qualitätsgesicherter Labormethoden (siehe Empfehlung 4-3) ergänzen die Diagnostik bei Erstdiagnose, spielen aber für die Akutsituation zunächst eine untergeordnete Rolle, da die Ergebnisse nicht unmittelbar vorliegen und zur Therapieplanung genutzt werden können. Die Bestimmung der Ketone im Urin ist insbesondere dann wichtig, wenn ein Typ-1-Diabetes mit absolutem Insulinmangel nicht ausgeschlossen werden kann. So kann beispielsweise durch eine Tumorthерапия mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ein Autoimmundiabetes mit absolutem Insulinmangel und Ketoazidose bei Erstmanifestation auftreten (siehe zum Beispiel auch [112,113], selektiv eingebrachte Literatur). Ist die Urinuntersuchung beispielsweise bei immobilen, älteren Personen schwierig und nach klinischer Einschätzung die Gefahr einer übersehenen Ketoazidose gering, ist aus Sicht der Leitliniengruppe vertretbar, auf die Untersuchung des Urins zu verzichten, sofern nicht gleichzeitig der Verdacht auf einen Harnwegsinfekt als Hyperglykämieauslöser vorliegt.

Bei Personen unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren oder Krebspatient*innen unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann zusätzlich eine Bestimmung der Ketone im Serum sinnvoll sein, da bedingt durch den Wirkmechanismus der Gliflozine in einigen Fällen trotz Ketoazidose keine Ketonurie nachweisbar sein kann [114].

Ist bei der Person ein Diabetes bekannt, erfolgt die weitere Labordiagnostik (z. B. HbA1c-Bestimmung) in Abhängigkeit der bereits vorliegenden Werte. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist bei Personen mit diabetesspezifischen Symptomen ein eindeutig pathologisches Ergebnis eines Laborparameters zur Diagnosestellung ausreichend.

Therapeutische Maßnahmen für den Fall einer symptomatischen Hyperglykämie werden im noch zu erstellenden Kapitel Notfälle beschrieben.

4.1.4 Differentialdiagnose des Typ-2-Diabetes

Bezogen auf die Erkrankung „Diabetes mellitus“ werden derzeit gemäß der ätiologischen Klassifikation der American Diabetes Association (ADA) vier Hauptkategorien unterschieden [87,115]:

1. Typ-1-Diabetes (in Folge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion, welche in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt) Subform: idiopathisch;
2. Typ-2-Diabetes (aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulin-Sekretion der Beta-Zelle, häufig vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz);
3. andere spezifische Diabetes-Typen (Subtypen A: Genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion; B: genetische Defekte der Insulinwirkung; C: Erkrankung des exokrinen Pankreas, D: Diabetes durch Endokrinopathien; E: Medikamenten- oder chemikalieninduziert; F: Diabetes durch Infektionen; G: Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes; H: andere gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome);
4. Gestationsdiabetes (erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75 g oralen Glukose-Toleranz-Test diagnostizierte Glukosetoleranzstörung).

(Aufzählung zitiert nach [116])

Tabelle 16 bietet eine Übersicht zur klinischen Differentialdiagnose primärer Diabetesformen sowie der dazu unterschiedlichen Therapieansätze [117,118].

Bei übergewichtigen Menschen im Erwachsenenalter mit Erstdiagnose eines Diabetes mellitus kann der Arzt/die Ärztin in der Regel zunächst von einem Typ-2-Diabetes ausgehen. Die Diagnose wird gestützt durch eine positive Familienanamnese und das klinische Bild (viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes mellitus (auch metabolisches Syndrom genannt), schleichend verlaufende, symptomarme Manifestation ohne Ketose). Allerdings ist aus Sicht der Leitliniengruppe wichtig zu berücksichtigen, dass sich das klassische Erscheinungsbild der verschiedenen Diabetestypen im Laufe der Zeit gewandelt hat. Ein alleiniger Rückschluss von der Körperkonstitution auf den Diabetestyp scheint aus klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe nicht zeitgemäß, insbesondere da auch Personen mit Typ-1-Diabetes übergewichtig und Personen mit Typ-2-Diabetes schlank sein bzw. wirken können (siehe auch Weiterführende Informationen: Sarkopenie Adipositas und sekundäre Sarkopenie).

Dem Typ-2-Diabetes liegt pathophysiologisch eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde. Im Krankheitsverlauf nimmt die endogene Insulinsekretion jedoch ab und kann in der Spätphase zum Erliegen kommen, was auch die Therapiewahl beeinflusst.

Differentialdiagnostisch ist an einen sich verzögernd manifestierenden Typ-1-Diabetes mellitus (Latenter Autoimmundiabetes im Erwachsenenalter = LADA) oder an einen Maturity onset diabetes of the young (= MODY) zu denken. Etwa 1 bis 2% (mit einer hohen Dunkelziffer) der Menschen mit „Typ-2-Diabetes“ (typischerweise jung (ca. 25 Lebensjahre und früher) und starkes familiäres Vorkommen (Diabetes in drei Generationen)) haben in Wirklichkeit einen MODY-Diabetes, von dem mehrere therapierelevante Subgruppen und ein autosomal dominanter Erbgang bekannt sind [118–120]. Er kann durch den molekulargenetischen Nachweis charakteristischer Gendefekte identifiziert werden.

Tabelle 16: Übersicht zur klinischen Differentialdiagnose primärer Diabetes-Formen (mod. nach [117,118])

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	MODY (verschiedene Typen)
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell	monogen
Vererbung	variabel	variabel	autosomal-dominant
Häufigkeit von allen Diabetestypen	5–10%	90–95%	1–2%
Pathogenese	autoimmun, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum Insulinmangel	Mutationen in Genen der Transkriptionsfaktoren der Betazelle, „Loss-of-function-Mutation“ der Glukokinase
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	MODY (verschiedene Typen)
Klinische Manifestation	akut, Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose, Gewichtsverlust	langsamer Beginn, Folgeerkrankungen, moderate Hyperglykämie	langsamer Beginn, Hyperglykämie variabel
Häufige Begleiterkrankungen	Autoimmunerkrankungen (z. B. Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie, Autoimmungastritis)	viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes (auch metabolisches Syndrom genannt)	Nierenzysten u. a.
Neigung zur Ketose	Ja	Nein	Nein
Plasmainsulin/C-Peptid	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	meist vermindert
Autoantikörper	Zumeist ja (Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A), gegen die Tyrosinphosphatase (IA-2) und IA-2B; Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8), siehe auch [99,116])	zumeist Nein	zumeist Nein
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, subkutan (s.c.) zu verabreichende GLP-1-Rezeptoragonisten, Insulin	orale Antidiabetika, Insulin (je nach MODY-Typ)

Weiterführende Informationen: Sarkopene Adipositas und sekundäre Sarkopenie

Im Zusammenhang mit Übergewicht rückt zunehmend der Begriff der sarkopenen Adipositas in den Fokus. Menschen mit sarkopenischer Adipositas können durchaus normalgewichtig oder „nur“ übergewichtig sein bzw. wirken und ihre relativ geringe Muskelmasse durch eine höhere Fettmasse überdeckt werden. Auf Basis eines Expertenkonsenses schlagen die European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) und die European Association for the Study of Obesity (EASO) vor, dass die sarkopene Adipositas als die Koexistenz von Adipositas und geringer Muskelmasse/-funktion definiert wird [121]. Zu den klinischen Symptomen oder Verdachtsfaktoren, die ein Screening bzgl. Vorliegen einer sarkopenischen Adipositas aus Sicht der Autor*innen des Expertenkonsenses rechtfertigen, zählen u. a. endokrine Erkrankungen, wie auch Diabetes [121]. Von der Europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie bei älteren Menschen (EWGSOP) wurde 2018 die Definition der Sarkopenie um die sogenannte sekundäre Sarkopenie unter Berücksichtigung möglicher Faktoren, die die Muskelquantität und -qualität verschlechtern wie (chronische) Krankheiten, Inaktivität und schlechte Ernährungsformen ergänzt [122].

4.2 Kommunikation der Diagnose

Empfehlung

4-6 | k | neu 2023

Ergibt sich aus den Untersuchungen die Diagnose „Diabetes“, sollen folgende Grundsätze bei der Kommunikation berücksichtigt werden:

- Die Diagnose soll im persönlichen Gespräch vermittelt werden.
- Die Kommunikation soll wertschätzend sowie positiv lösungsorientiert sein (Aufzeigen von Handlungsmöglichkeiten), wobei eine Stigmatisierung vermieden werden soll.
- Die Kommunikation soll – insbesondere bei Werten im Grenzbereich – die Unsicherheiten der Diagnostik berücksichtigen.



Rationale

Wer die Diagnose einer chronischen Erkrankung erhält, kann sowohl die Diagnose selbst wie auch die damit verbundenen empfohlenen Lebensstiländerungen als Beeinträchtigung der Lebensqualität empfinden. Gleichzeitig sind insbesondere im Grenzbereich liegende Laborwerte mit Unsicherheit behaftet. Daraus leitet sich nach Einschätzung der Leitliniengruppe die Verpflichtung zu einer behutsamen und wertschätzenden Übermittlung der Diagnose ab. Das persönliche Gespräch stellt sicher, dass die Ärztin oder der Arzt Fragen der Betroffenen direkt beantworten und mögliche Sorgen angemessen auffangen können, indem sie Handlungsmöglichkeiten aufzeigen. Die Berücksichtigung der diagnostischen Unsicherheit kann dazu beitragen, weniger apodiktisch zu kommunizieren und damit die Perspektive der Selbstwirksamkeit und Veränderung aufzuzeigen. Dies leitet sich auch aus den Prinzipien der Fürsorge und der Autonomie ab. Da die Leitliniengruppe zudem kein Schadenspotential sieht, spricht sie eine starke Empfehlung aus. Davon unberührt sind die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus dem jeweiligen Befund ergeben.

Evidenzbasis

Die Empfehlung wurde konsensbasiert ausgesprochen. Sie beschreibt gute klinische Praxis und beruht – neben den ethischen Prinzipien der Fürsorge und der Autonomie – indirekt auch auf der epidemiologischen Evidenz zur altersbedingten Veränderung der HbA1c-Werte (siehe Tabelle 15) und allgemein der Messgenauigkeit der Laborparameter (siehe Kapitel 4.1.2 Labordiagnostik).

4.3 Überprüfung der Diagnose

Empfehlung

4-7 | k | neu 2023

Die Diagnose Typ-2-Diabetes soll – insbesondere bei Ergebnissen im Grenzbereich – im Verlauf überprüft werden, da die Diagnoseparameter nur eine Aussage zum aktuellen Zeitpunkt zulassen.



Rationale

Da kein Schadenspotential gesehen wird und der Nutzen bezüglich Validierung der Diagnose und individueller Anpassung an veränderte Situationen besteht, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung aus. Dadurch lässt sich insbesondere das Risiko einer nicht mehr angemessenen Therapie und deren Nebenwirkungen reduzieren. Dies entspricht auch dem Prinzip der Schadensvermeidung. Aus ihrer klinischen Erfahrung nimmt die Leitliniengruppe als Versorgungsproblem wahr, dass einmal gestellte Diagnosen zu selten reevaluiert werden. Hinweise hierauf ergeben sich auch aus den Daten des DMP-Programms. Die Relevanz des Versorgungsproblems und die Verpflichtung zur Schadensvermeidung begründen den starken Empfehlungsgrad.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung wird konsensbasiert ausgesprochen. Die Diagnoseparameter lassen – abgesehen vom HbA1c-Wert, der den Blutglukosespiegel der letzten 8 bis 12 Wochen wiederspiegelt – nur eine Aussage zum aktuellen Zeitpunkt zu und werden von vielen Faktoren beeinflusst (siehe Tabelle 12). Nach Daten des DMP-Qualitätsberichts Nordrhein aus 2019 erreichen 35,4% der Betroffenen < 70 Jahren und 39,2% der Betroffenen ≥ 70 Jahren einen HbA1c-Wert von weniger als 6,5% (48 mmol/mol), also unterhalb des Grenzwertes zur Diagnosestellung für diesen Parameter. Aus Sicht der DDG/DGIM ist allerdings anzumerken, dass ein einzelner HbA1c-Wert nicht ausreichend ist, um einen Diabetes sicher auszuschließen. Die beeinflussenden Faktoren und multiplen Interferenzen sind zu berücksichtigen (siehe auch Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien). 31% aller im DMP eingeschriebenen Patient*innen werden allein durch nicht-medikamentösen Maßnahmen behandelt [123].

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Ergeben sich im Verlauf der Therapie Hinweise darauf, dass sich die Erkrankung zum aktuellen Zeitpunkt in Remission befindet, soll die Therapie und Diagnose überprüft werden. Dies ist beispielsweise möglich, wenn die Laborparameter in den Verlaufsuntersuchungen auch ohne therapeutische Maßnahmen im Normbereich liegen. Der Nutzen für die Erkrankten liegt in dem potentiellen Wegfall einer belastenden Diagnose. Ein möglicher Schaden wird nicht angenommen, wenn sich der Patient bzw. die Patientin weiterhin in regelmäßiger Betreuung befindet und die zuvor bestehende Stoffwechselstörung für zukünftige Situationen dokumentiert ist (z. B. Therapie mit Glukokortikoiden). Die DDG spricht in einem solchen Fall von Diabetes in Remission.

4.4 Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen

Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen

4-8 | e | modifiziert 2023

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen bei der Erstdiagnose und dann in regelmäßigen zeitlichen Abständen strukturierte und wenn zutreffend Seitenvergleichende Untersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen erhalten. (Details siehe Tabelle 17 und Tabelle 21).

↑↑

4-9 | k | neu 2023

Die erhobenen Befunde sollen dokumentiert und mit den Betroffenen besprochen werden und in die Therapie einfließen (siehe auch Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen).

↑↑

Rationale

Durch die strukturierte und regelmäßige Untersuchung auf Folge- und Begleiterkrankungen lassen sich diese frühzeitig erfassen und therapeutisch angehen. Den Nutzen sieht die Leitliniengruppe in der Chance, einen Progress der Erkrankungen hinauszuzögern bzw. zu verhindern und so die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Die in der themenübergreifenden strukturierten Recherche identifizierten Übersichtsarbeiten erlauben es nicht, die Fragestellung nach dem Nutzen eines Screenings auf Folge- und Begleiterkrankungen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu beantworten. Dieser scheint aber zumindest indirekt durch Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie plausibel. Dem potentiellen Nutzen einer frühzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber stehen Schäden durch einen vermehrten zeitlichen Aufwand und Ressourcenverbrauch auf Seiten der Betroffenen und Behandelnden, sowie sich anschließende Folgeuntersuchungen und Therapien, die ggf. ohne Vorteil für die Betroffenen sind. Diese Schäden lassen sich durch eine leitliniengerechte Diagnostik insbesondere unter Berücksichtigung der jeweiligen Limitationen der erhobenen Parameter, eine kritische Diagnosestellung, eine angemessene Risikokommunikation und eine wertschätzende, motivierende Kommunikation der Diagnose mindern (siehe auch Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen und Kapitel 4.2 Kommunikation der Diagnose). Aufgrund der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden sowie epidemiologischen Daten zur Prävalenz von Folge- und Begleiterkrankungen spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Die erhobenen Befunde zu dokumentieren und mit den Betroffenen zu besprechen, entspricht guter klinischer Praxis und auch den im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschriebenen ethischen Prinzipien und Prinzipien der Patient*innenautonomie. Die Dokumentation der Befunde erlaubt zudem eine Verlaufsbeurteilung.

DDG und DGIM sprechen sich für eine strukturierte Dokumentation der Befunde z. B. mithilfe standardisierter Dokumentationsbögen aus. Potentiellen Nutzen sehen die Fachgesellschaften in einer Erleichterung für die betreuenden Ärztinnen/Ärzte, einer Verbesserung der Versorgung der Betroffenen durch das strukturierte Vorgehen, bei dem keine Aspekte vergessen werden und eine Vergleichbarkeit über den Krankheitsverlauf gewährleistet wird, sowie in der Möglichkeit, Daten über die tatsächliche Prävalenz von Folge- und Begleiterkrankungen und die Versorgungsqualität von Personen mit Diabetes in Deutschland zu erhalten.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlungen beruhen auf epidemiologischen Daten zu Prävalenz und Risikofaktoren, guter klinischer Praxis und indirekter Evidenz zum Nutzen therapeutischer Maßnahmen bei bestehender Erkrankung. Die Empfehlungen der bisherigen Auflagen der NVL zum Thema Diabetes und die dort dargestellte Evidenz waren Grundlage der Diskussion in der Leitliniengruppe [1,3–7]. Ergebnisse der themenübergreifenden strukturierten Recherche wurden ebenfalls mitberücksichtigt.

Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass bei einem Teil der Betroffenen die Folge- und Begleiterkrankungen nicht bekannt sind. Gestützt wird diese Annahme durch Evidenz aus epidemiologischen Daten und Ergebnissen von Aufklärungsinitiativen. Aufgrund ihrer klinischen Erfahrung kommt die Leitliniengruppe zur Einschätzung, dass die Untersuchungen teilweise nicht strukturiert durchgeführt werden und die unzureichende Dokumentation den interdisziplinären Austausch erschwert. Eine Besprechung der erhobenen Befunde findet nicht immer statt.

4.4.1 Screeningintervalle

Tabelle 17: Screeningintervalle für Untersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen diese nicht vorliegen oder nicht bekannt sind

Screening auf	Zeitintervall
Neuropathie	Wenn eine Neuropathie bislang nicht nachgewiesen ist, alle ein bis zwei Jahre nach individueller Risikoeinschätzung (siehe Tabelle 18).
Fußläsionen	Wenn Fußläsionen bislang nicht nachgewiesen sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne klinische Befunde einer diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie und ohne klinische Befunde einer PAVK mindestens einmal jährlich. ▪ bei klinischen Befunden einer diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie und/oder PAVK alle drei bis sechs Monate. Siehe Tabelle 19
Nephropathie bei Diabetes	Wenn eine Nephropathie bislang nicht nachgewiesen ist, einmal jährlich .
Retinopathie bei Diabetes	Wenn eine diabetische Netzhautveränderung bislang nicht nachgewiesen ist, risikoadaptiert: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) alle zwei Jahre; ▪ für alle anderen Risikokonstellationen jährlich. Sind die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, wie bei ungünstigem allgemeinem Risikoprofil. Siehe Tabelle 20
Depressive Störungen und andere psychische Komorbiditäten (z. B. Ess- oder Angststörungen, kognitive Einschränkungen)	Einmal jährlich oder anlassbezogen. Bei positivem Screeningergebnis soll eine umfassende Abklärung erfolgen.

Risikoabschätzung	Zeitintervall
Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (z. B. KHK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern)	Einmal jährlich oder anlassbezogen.

Rationale

Die in Tabelle 17 angegebenen Intervalle wurden auf Basis epidemiologischer Daten, Evidenz zu den Risikofaktoren und dem Verlauf diabetischer Folge- und Begleiterkrankungen, indirekter Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie der entsprechenden Erkrankungen und pragmatischen Überlegungen zur regelmäßigen Verlaufsbeurteilung und Therapieplanung gewählt. Ausgangspunkt der Überlegungen waren die vorherigen Auflagen der NVL zum Themenbereich Diabetes [3–7] mit der dort recherchierten Evidenz. Die Gruppe sah in vielen Fällen keinen Grund von den bisher empfohlenen Screeningintervallen abzuweichen. In der aktuellen themenübergreifenden strukturierten Recherche nach aggregierter Evidenz wurden keine neuen Publikationen identifiziert, die für ein abweichendes Vorgehen sprechen.

Screeningintervalle, die in Tabelle 17 angegeben werden, beziehen sich ausdrücklich nur auf Personen mit Diabetes, bei denen die jeweiligen Folge- bzw. Begleiterkrankungen nicht vorliegen bzw. nicht bekannt sind. Die weiterführende Diagnostik, die bei auffälligen Screeninguntersuchungen (Tabelle 21) erfolgen soll, wird im Kapitel Folge- und Begleiterkrankungen beschrieben (folgt). Kontrollintervalle bei vorliegender Erkrankung werden ebenfalls dort beschrieben.

4.4.1.1 Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Screeningintervalle begründen

Epidemiologische Daten zu den einzelnen Erkrankungen und Risikofaktoren werden im Kapitel 1 Epidemiologie beschrieben. Indirekte Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie werden in den vorherigen NVL zum Themenbereich Diabetes [1,3–7], in der NVL Chronische KHK [124], der NVL Chronische Herzinsuffizienz [125] und in der NVL Unipolare Depression [126] beschrieben.

Neuropathie

Zur Begriffserläuterung, siehe Weiterführende Informationen: Diabetische Neuropathie.

Den Nutzen regelmäßiger Screeninguntersuchungen auf eine **diabetische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN)** sieht die Leitliniengruppe insbesondere in dem präventiven Potential in Bezug auf das diabetische Fußsyndrom. Gemäß der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe werden vor allem Menschen mit einer schmerzlosen diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie häufig nicht auf Eigeninitiative ärztlich vorstellig, da sie keine Symptome bemerken. Gleichzeitig besteht bei dieser Gruppe ein erhöhtes Risiko einer schmerzlosen, unbemerkten Fußverletzung. Ein darüber hinaus gehender Nutzen wird in der frühzeitigen Diagnose mit Möglichkeit zur Einleitung einer entsprechenden Therapie und der Risikoeinschätzung in Bezug auf weitere Erkrankungen gesehen. Potentielle Schäden sieht die Gruppe in einer möglichen Überdiagnostik mit sich anschließenden Folgeuntersuchungen und Therapien, die ggf. ohne Vorteil für die Betroffenen sind.

Basierend auf epidemiologischen Daten, Evidenz zu Risikofaktoren und ihrer klinischen Erfahrung empfiehlt die Gruppe eine risikoadaptierte Wahl des Screeningsintervalls. Die Prävalenzschätzungen aus Routine- und Surveillance-Daten variieren zwischen 14% und 28% [25]. Die Prävalenz steigt dabei mit zunehmendem Alter und zunehmender Erkrankungsdauer an [20] (siehe auch Kapitel 1 Epidemiologie). Daten aus einer nationalen Aufklärungsinitiative zur diabetischen Neuropathie legen nahe, dass einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes und distaler sensomotorischer Neuropathie die Neuropathie nicht bekannt ist ([127] selektiv eingebrachte Literatur).

Ist das Risiko nach individueller Risikoeinschätzung durch den Arzt/die Ärztin erhöht, wird – wie in der vorherigen NVL beschrieben – ein jährliches Screeningintervall empfohlen [6]. Wichtige ausgewählte Risikofaktoren zeigt Tabelle 18. Tabelle 18 beruht auf einem Expertenkonsens auf Basis epidemiologischer Daten, klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe und wird durch selektiv von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur gestützt [128–130]. Der individuellen Risikoeinschätzung des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin kommt aus Sicht der Leitliniengruppe eine große Bedeutung zu.

Tabelle 18: Wichtige ausgewählte Risikofaktoren der diabetischen Neuropathie zur Wahl des Screeningintervalls

Wichtige ausgewählte Risikofaktoren der diabetischen Neuropathie zur Wahl des Screeningintervalls

- Diabetesdauer und -einstellung (Hyperglykämie)
- diabetische Retinopathie
- Nephropathie bei Diabetes
- Klinische Hinweise aus der Untersuchung der Füße (Pflegezustand der Füße, Kallusbildung, Druckstellen etc.)

Die hier aufgeführten Faktoren beruhen auf epidemiologischen Daten (Assoziation des Alters, der Erkrankungsdauer und der Prävalenz der Folgeerkrankungen) und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Die Reihenfolge der Aufzählung stellt keine Gewichtung dar. Die individuelle Wahl des Untersuchungsintervalls auf eine diabetische Neuropathie ergibt sich aus der Zusammenschau der klinischen Faktoren und deren Einschätzung durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin.

In einer selektiv eingebrachten prospektiven Kohortenstudie wurde eine kumulative Inzidenz der diabetischen Polyneuropathie bei Teilnehmenden mit Erstdiagnose eines Screening-detektierten Diabetes über 13 Jahre von 10% angegeben [131]. Von den initial 1 445 Teilnehmenden, die zu Beginn der Studie einen validierten Fragebogen zum Screening auf eine diabetische Neuropathie (Michigan Neuropathy Screening Instrument questionnaire) ausgefüllt hatten, lag bei 189 (13,1%) gemäß der angewendeten Kriterien ($MNSIQ \geq 4$) bereits eine diabetische Polyneuropathie vor. Die verbleibenden 1 256 Teilnehmenden erhielten den Fragebogen einige Jahre später erneut (nach: median 6,1 Jahren, 11,4 Jahren und 12,8 Jahren). Es wurde eine kumulative Inzidenz von 10% ($n = 78$) über 13 Jahre und eine korrespondierende Inzidenz pro Jahr von 0,7% (7 Fälle/1 000 Patientenjahre) berechnet. Als mögliche Gründe für die vergleichsweise niedrige Inzidenz im Rahmen der Studie wird von den Studienautoren aufgeführt, dass bei den Teilnehmenden der Diabetes im Rahmen eines Screenings diagnostiziert wurde und davon auszugehen ist, dass die Erkrankung noch nicht so lange bestand, wie bei einer Diagnose aufgrund von Symptomen. Die HbA1c-Werte waren in der Studie relativ niedrig. Sie lagen zu Beginn der Studie bei etwa 6,4% (46 mmol/mol), beim 6 Jahres-Follow-Up hatte weniger als die Hälfte der Teilnehmenden einen HbA1c-Wert von > 6,5% (mean HbA1c-Wert etwa 6,5% bzw. 48 mmol/mol). Gleichzeitig diskutieren die Studienautoren eine relativ niedrige Sensitivität des Fragebogens mit Unterschätzung der Inzidenz. Der Verlust von Studienteilnehmern kann darüber hinaus zu einem Attritionbias geführt haben. Die Bögen wurden zu den entsprechenden Zeitpunkten von 73%, 57% bzw. 38% der Teilnehmenden ausgefüllt.

Liegt bei der Eingangsuntersuchung keine diabetische sensomotorische Neuropathie vor und besteht nach individueller Risikoeinschätzung kein erhöhtes Risiko, ist aus Erfahrung der Leitliniengruppe insbesondere auf der hausärztlichen Versorgungsebene und nach Daten der eingebrachten Studie [131] ein Screeningintervall von zwei Jahren vertretbar.

Die **autonome Neuropathie** kann verschiedene Organsysteme betreffen und zu vielfältigen Beschwerden führen, aber auch asymptomatisch verlaufen. Da die Symptome der autonomen Neuropathie aus klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe häufig nicht aktiv angesprochen werden (z. B. Störungen der Sexualität, gastrointestinale Beschwerden, Funktionsstörungen des unteren Harntraktes, wie eine Drangsymptomatik, Harninkontinenz oder ein erschwertes Wasserlassen), empfiehlt sie ein regelmäßiges Screening gemäß der oben beschriebenen Risikobewertung. Einen Nutzen sieht sie in der Möglichkeit zur Einleitung der Therapie und adäquaten Risikoeinschätzung in Bezug auf weitere Erkrankungen (z. B. kardiovaskulär). Vorteilhaft für die Betroffenen kann auch sein, dass belastende Symptome der autonomen Neuropathie, die sie aus Schamgefühl nicht aktiv ansprechen, einer Behandlung zugeführt werden können. Potentielle Schäden sieht die Leitliniengruppe in einer möglichen Überdiagnostik mit sich anschließenden Folgeuntersuchungen und Therapien, die ggf. ohne Vorteil für die Betroffenen sind. Nach Schaden-Nutzenabwägung spricht sich die Leitliniengruppe für ein regelmäßiges pragmatisches Screening (siehe Kapitel 4.4.2 Screeninguntersuchungen) aus.

Weiterführende Informationen: Diabetische Neuropathie

Begriffserläuterung: Der Begriff der diabetischen Neuropathie umfasst heterogene Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Manifestation, die verschiedene Regionen des peripheren und des autonomen Nervensystems betreffen können. Die diabetischen Neuropathien sind subklinische oder manifeste Erkrankungen, die infolge Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftreten. Sie lassen sich in sensomotorische (Synonym: somatische) diabetische Polyneuropathien und autonome diabetische Neuropathien einteilen. Mögliche Differentialdiagnosen sind Neuropathien anderer Genese, die zu ähnlichen Symptomen führen können.

Fußläsionen

Die angegebenen Screeningintervalle entsprechen der Empfehlung in der vorherigen NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 [3]. Vor dem Hintergrund der Überdiagnostik und Machbarkeit im Alltag beschränkt sich die Leitliniengruppe als Voraussetzung zur Wahl eines kürzeren Screeningintervalls auf eine klinisch relevante diabetische sensomotorische Polyneuropathie. Vorangiges Ziel ist das frühzeitige Erkennen von Fußläsionen bei Menschen mit Verlust der protektiven Schmerzwahrnehmung, da diese eine Verletzung häufig nicht bemerken.

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde auf Basis der Ergebnisse der strukturierten Recherche, pathophysiologischen Überlegungen und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als Risikofaktor zur Risikoabschätzung zusätzlich zur diabetischen sensomotorischen Neuropathie aufgenommen. Die diabetische sensomotorische Polyneuropathie und die arterielle Verschlusskrankheit sind bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von Fußläsionen und können die Prognose verschlechtern. Eine PAVK zur Risikostratifizierung und Wahl des Screeningsintervalls zu berücksichtigen, deckt sich zudem mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien [132–135] zur Behandlung von Menschen mit Diabetes. In einer über die strukturierte Recherche identifizierten Metaanalyse auf Basis von individuellen Patientendaten aus Kohortenstudien war das Fehlen mindestens eines Fußpulses mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Fußulkus verbunden (methodische Qualität in Anlehnung an AMSTAR-2 moderat) [136]. In einem 2020 veröffentlichten HTA-Bericht der gleichen Arbeitsgruppe wurden die Daten der systematischen Übersichtsarbeit genutzt, um ein prognostisches Modell zum Risikoassessment zu entwickeln [137]. Der Bericht war über die strukturierte Recherche identifiziert worden. In dem Modell dienen der Pulsstatus, die Untersuchung mit dem 10g-Monofilament und die Anamnese bezüglich vorausgegangener Ulzerationen oder Amputationen der Risikoeinschätzung (Punkte 0–4). Die Autor*innen des HTA-Berichts untersuchten, bei wie vielen Menschen mit Typ-2-Diabetes sich die Risikoklassifizierung gemäß des neu entwickelten prognostischen Vorhersagemodells über einen Zeitraum von acht Jahren änderte. Versorgungsdaten von 26 154 Personen eines Schottischen Gesundheitsamtes wurden für die Analyse genutzt. Bei 1 397 Betroffenen (5%) änderte sich der Risikostatus über die Zeit der Beobachtung [137]. Limitierend ist unter anderem die hohe Rate fehlender Daten zu berücksichtigen. Wegen der Limitationen und dem geringen Schadenspotential der Untersuchung und den potentiell ernsthaften Folgen, sieht die Leitliniengruppe aktuell keine Veranlassung, von dem einjährigen Kontrollintervall abzuweichen.

Weiterführende Information: Risikoklassifizierung für das Auftreten von Fußläsionen

International liegen verschiedene Risikostratifizierungssysteme zur Einschätzung des Risikos für die Entwicklung diabetischer Fußläsionen vor. Diese beziehen unterschiedliche Risikofaktoren und deren Kombinationen zur Klassifizierung ein (z. B. diabetische Neuropathie, periphere Gefäßkrankheiten, Fußdeformitäten und vorangegangene Fußläsionen) [133,134]. Im Rahmen der Erstellung der NICE Guideline „Diabetic foot problems“ wurden die Vorhersagekraft dieser Systeme untersucht. In 4 Kohortenstudien wurden insgesamt 5 verschiedene Systeme betrachtet. Laut Einschätzung der NICE-Autor*innen liegt eingeschränkte Evidenz aus Studien mit gemischter Qualität (2 niedrig, 1 moderat, 1 hoch) vor, die eine Vorhersage von Fußulzerationen, Amputationen der unteren Extremitäten oder Mortalität anhand der Risikostratifizierungssysteme (Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN), Seattle risk score, University of Texas (UT), American Diabetes Association (ADA) und International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF)) zeigen. Die Vorhersagekraft wurde für die unterschiedlichen Systeme ähnlich eingeschätzt [133,134]. Grund für die Herabstufung waren das retrospektive Studiendesign in zwei Studien, das Setting in der tertiären Versorgungsebene und der unklare Verlust von Studienteilnehmer*innen (Attrition bias).

In der vorherigen NVL zu Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen war eine Zuordnung der Patient*innen gemäß dem Risikoklassifizierungssystem der Internationalen Arbeitsgruppe um den diabetischen Fuß (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) empfohlen worden. Im Rahmen der aktuellen Überarbeitung wurde das Risikoklassifizierungssystem aus der evidenzbasierten IWGDF-Leitlinie 2019 entsprechend der oben genannten Überlegungen modifiziert. Ziel war es, den Anwendenden eine übersichtliche, pragmatische Darstellung als Orientierung bereitzustellen.

Tabelle 19: Risikoklassifizierungssystem für das Auftreten von Fußläsionen modifiziert nach International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) [132]

Kategorie	Befunde	Untersuchungen	Risikoeinstufung
0	Kein Verlust der protektiven Schmerzwahrnehmung (LOPS) und keine PAVK	einmal jährlich	Niedriges Risiko
1	Verlust der protektiven Schmerzwahrnehmung (LOPS) oder PAVK	alle sechs Monate	Erhöhtes Risiko
2	Verlust der protektiven Schmerzwahrnehmung (LOPS) + PAVK, Verlust der protektiven Schmerzwahrnehmung (LOPS) + Fußdeformität, oder PAVK + Fußdeformität	alle drei Monate	
3	Verlust der protektiven Schmerzwahrnehmung (LOPS) und/oder PAVK, und ein oder mehrere der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none">▪ Z. n. Fußulkus▪ Z. n. Minor- oder Majoramputation der unteren Extremitäten▪ Terminale Niereninsuffizienz	Mindestens alle drei Monate	Hohes Risiko

Abkürzungen: LOPS: Loss of protective sensation, PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Nephropathie bei Diabetes

Die Wahl des Screeningintervalls beruht auf epidemiologischen Daten zur Prävalenz, indirekter Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie, der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und pragmatischen Überlegungen zur Therapieplanung (siehe Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels). Die Intervalle entsprechen den Empfehlungen aus der vorherigen Auflage der NVL [3,4]. In der themenübergreifenden strukturierten Recherche wurde keine Evidenz identifiziert, die ein Abweichen hiervon begründet.

Retinopathie bei Diabetes

Die Empfehlung zu den risikoadaptierten Screeningintervallen basiert auf der für die vorherige Auflage systematisch recherchierten Evidenz zu Screeningintervallen [5], auf epidemiologischen Daten und bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Retinopathie sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. In der themenübergreifenden Recherche wurde keine neue Evidenz identifiziert, welche die Gruppe veranlasste, von dieser Empfehlung abzuweichen.

Klinische Zeichen werden von den Betroffenen mit diabetischer Retinopathie häufig erst im fortgeschrittenen Stadium wahrgenommen. Frühe Stadien laufen dagegen meist symptomlos [75].

Tabelle 20: Allgemeine Risikofaktoren für Retinopathie und/oder Makulopathie

Wesentliche allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung bzw. Progression einer diabetischen Retinopathie und/oder Makulopathie sind:

- die Diabetesdauer;
- der Grad der Hyperglykämie;
- das Vorliegen/der Grad einer arteriellen Hypertonie;
- eine Nephropathie.

Weitere Risikofaktoren sind:

- Schwangerschaft;
- Stark schwankende Glukosewerte.

Die Tabelle 20 wurde aus der vorherigen NVL zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes (2015) weitestgehend übernommen [5]. Als einen zusätzlichen Faktor für die Entstehung und Progression einer diabetischen Retinopathie nennt die Leitliniengruppe Situationen mit stark schwankenden Glukosespiegeln, z. B. auch in der Frühphase nach bariatrischer Operation ([138,139], selektiv eingebrachte Literatur). In der SUSTAIN-6-Studie (Semaglutid s.c.) war eine zu schnelle Blutzuckersenkung als mögliche Ursache für das vermehrte Auftreten von retinalen Komplikationen diskutiert worden (siehe auch Kapitel 5.5.1.2 Sicherheitsaspekte).

Depressive Störungen und andere psychische Komorbiditäten

Depressive Störungen und einige andere psychische Komorbiditäten (z. B. Ess- oder Angststörungen, kognitive Einschränkungen) treten bei Menschen mit Typ-2-Diabetes häufiger auf als bei Menschen ohne Diabetes (siehe Kapitel 1 Epidemiologie) und können neben den Auswirkungen der Störungen als solche aus klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe negativen Einfluss auf die Diabetestherapie und das Selbstbehandlungsverhalten haben.

Der Vorteil eines Screenings ergibt sich indirekt aus der Wirksamkeit der für die jeweiligen Komorbiditäten zur Verfügung stehenden Therapien [126,140,141]. Da Symptome psychischer Erkrankungen aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe nicht immer aktiv vorgetragen werden, empfiehlt sie ein regelmäßiges Erfragen von Verdachtsmomenten. Sie sieht einen potentiellen Nutzen in der Diagnostik und Einleitung der Therapie und keinen Hinweis auf Schaden.

Depressive Störungen: Nach dem bundesweiten RKI-Befragungssurvey (GEDA 2014/2015-EHIS) liegt eine depressive Symptomatik bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mehr als doppelt so häufig vor wie bei Menschen ohne Diabetes (OR gesamt 2,20; Frauen 2,47; Männer 2,06) [25] (siehe auch Kapitel 1.6.5 Depressive Störungen in Kapitel 1 Epidemiologie). Bezüglich des Screenings auf eine depressive Störung und der umfassenden Abklärung bei positivem Screeningergebnis verweist die Leitliniengruppe auf die aktuelle NVL Unipolare Depression (siehe NVL Unipolare Depression: Kapitel Diagnostik und Monitoring [126]).

Angststörungen: Kontrollierte Studien weisen nach der S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes [142,143] auf eine etwa 20% Risikoerhöhung der Lebenszeitprävalenz für Angststörungen bei Menschen mit Diabetes hin. Die Angst vor diabetesbezogenen Komplikationen und Hypoglykämien kann aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe zu emotionaler Belastung führen.

Essstörungen: Die ca. 3,8-fach höhere Prävalenz der Adipositas bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes rechtfertigt aus Sicht der Leitliniengruppe darüber hinaus ein Screening nach Verdachtsmomenten für Essstörungen in dieser Patientengruppe ([18], siehe Kapitel 1 Epidemiologie).

Kognitive Einschränkungen: Da die Diabetesprävalenz mit dem Alter zunimmt (siehe Kapitel 1 Epidemiologie) können auch altersabhängige kognitive Einschränkungen in dieser Personengruppe vermehrt auftreten. Eine Berücksichtigung ist aus Sicht der Leitliniengruppe insbesondere für die Anamneseerhebung und in der Therapieplanung von Bedeutung (siehe auch Weiterführende Informationen: Geriatrische Syndrome und geriatrisches Assessment).

Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

Menschen mit Diabetes sind häufiger von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen, als Menschen ohne Diabetes (siehe Kapitel 1 Epidemiologie). Das Ziel der Therapie des Glukosestoffwechsels ist unter anderem die Verbesserung prognostisch relevanter Outcomes wie die Verhinderung von kardiovaskulären und renalen Ereignissen. Der Therapie-Algorithmus (Abbildung 7: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes) sieht dabei vor, dass die medikamentöse Therapie gemäß des Risikoprofils gewählt wird. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Einschätzung ergibt sich daher bereits aus pragmatischen Gründen zur Therapieplanung und zum Therapiemonitoring. Indirekte Evidenz zum Nutzen der Therapie bei vorliegender Erkrankung aus der NVL Chronische KHK und der NVL Chronische Herzinsuffizienz stützt darüber hinaus die Empfehlung einer regelmäßigen Abschätzung [124,125].

4.4.2 Screeninguntersuchungen

Tabelle 21: Screeninguntersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

Screening auf eine diabetische sensomotorische Polyneuropathie und Fußläsionen

- **Anamnese** (persönliche Grunddaten, diabetesspezifische Daten, Risikofaktoren, Komorbiditäten, bisheriger Verlauf, vorausgegangene Läsionen)
 - Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome (ggf. mithilfe validierter Fragebögen)
 - Inspektion und klinische Untersuchung der Beine und Füße (unter Einbeziehung der Schuhe und Strümpfe)
 - Untersuchung auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (Pulsstatus, ggf. ABI)
 - Neurologische Untersuchungen (ggf. mithilfe validierter Scores):
 - 1. { ▪ Vibrationsempfindung mit C64 Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer)
oder
▪ Druck- bzw. Berührungsempfindung mit dem 10 g-Monofilament

und
 - 2. { ▪ Schmerzempfindung z. B. 512 mN Pinprick-Stimulatoren, oder ähnlichem
oder
▪ Temperaturempfindung z. B. mit stiftförmigem Instrument mit flachem Kunststoff- und Metallende, oder ähnlichem
- Ggf. zusätzlich Achillessehnenreflexe

Screening auf eine autonome diabetische Neuropathie

- Strukturierte Erfassung der Symptome der autonomen diabetischen Neuropathie, für mögliche Symptome siehe Tabelle 22.

Screening auf Nephropathie bei Diabetes

- eGFR-Bestimmung
- Untersuchung auf UACR* (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio), ggf. vorangestellter U-Status (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften in Kapitel 4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen)

Screening auf Retinopathie bei Diabetes

- Erfassung allgemeiner Risikofaktoren und Weitergabe an den Augenarzt/die Augenärztin mittels standardisiertem Dokumentationsbogen „Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt/die Augenärztin“
- Systematische augenärztliche Untersuchung mit
 - Bestimmung der Sehschärfe;
 - Untersuchung der vorderen Augenabschnitte;
 - binokulare Untersuchung der Netzhaut bei dilatierter Pupille.
- Dokumentation mittels standardisiertem Dokumentationsbogen „Augenfachärztliche Mitteilung“

Screening auf depressive Störungen und andere psychische Komorbiditäten

- Erfragen von Verdachtsmomenten (ggf. mittels spezifischer Testverfahren wie z. B. Zwei-Fragen-Test, WHO-5-Fragebogen, siehe auch NVL Unipolare Depression [126], S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen [140], S3-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von Essstörungen [141], S2k-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes im Alter [97])

Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

- Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (ggf. mittels Risikoscores), siehe auch Tabelle 23: Integrierte Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)
- Erfragen klassischer Symptome der koronaren Herzkrankung (siehe [Kapitel Diagnostik bei \(Verdacht auf\) KHK der NVL Chronische KHK](#) [124]) und der Herzinsuffizienz (siehe [Tabelle "Symptome der chronischen Herzinsuffizienz"](#) der NVL Chronische Herzinsuffizienz [125])
- Opportunistisches Screening auf Vorhofflimmern durch Tasten des Pulses für mindestens 15 Sekunden

*Position DEGAM und AkdÄ: Individuell zu prüfende Bestimmung auf UACR für bestimmte Risikogruppen, (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften in Kapitel 4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen und im Anhang 9)

Rationale

Die in Tabelle 21 dargestellten Untersuchungen sind nach Einschätzung der Leitliniengruppe unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Evidenz dafür geeignet, Menschen mit Diabetes zu erkennen, bei denen eine weiterführende Diagnostik sinnvoll ist, um die Schwere einer Folgeerkrankung durch Behandlung zu verringen und Spätkomplikationen wie Amputationen, terminale Nierenerkrankung, Erblindung oder kardiovaskuläre Mortalität zu verhindern (zur Aussagesicherheit der Evidenz siehe Evidenzbeschreibung). Kritische Überlegungen zu Krankheitsdefinitionen, Risikofaktoren für die Entwicklung und epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Symptomen/Komorbiditäten wurden in die Erwägungen mit einbezogen, ebenso Überlegungen zu Ressourcennutzung, Verfügbarkeit und potentielle Belastungen durch die einzelnen Interventionen.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Tabelle 21 beruht auf der direkten und indirekten Evidenz aus den vorherigen NVL zum Themenbereich Diabetes [1,3–7], der NVL Chronische KHK [124], der NVL Chronische Herzinsuffizienz [125], der NVL Unipolare Depression [126] und Evidenz aus der themenübergreifenden strukturierten Recherche. Die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe und kritische Überlegungen zu Krankheitsdefinitionen, Risikofaktoren für die Entwicklung und epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Symptomen/Komorbiditäten wurden ebenfalls in die Überlegungen mit einbezogen.

Die Gruppe nimmt aus ihrer klinischen Erfahrung als Versorgungsproblem wahr, dass Untersuchungen zum Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen nicht immer strukturiert erfolgen.

Anamneseerhebung: Die risikofaktoren- und symptomorientierte **Anamneseerhebung** beschreibt gute klinische Praxis. Sie wird in Tabelle 21 aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit nur bei dem Screening auf die DSPN und Fußläsionen genannt, ist aber auch Bestandteil der Untersuchungen auf die anderen Folge- und Begleiterkrankungen.

4.4.2.1 Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Wahl der Screeninguntersuchungen begründen

Diabetische sensomotorische Polyneuropathie und Fußläsionen

Grundlage für die Diskussion in der Leitliniengruppe bildeten die vorherigen Auflagen der NVL Neuropathie bei Diabetes und NVL Prävention- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [6,7], sowie die in der strukturierten Recherche identifizierte Evidenz.

Die risikofaktoren- und symptomorientierte **Anamneseerhebung** beschreibt gute klinische Praxis. Sie basiert auf pathophysiologischen Überlegungen, epidemiologischen Daten und Evidenz zu Risikofaktoren und Komorbiditäten (wie z. B. Urämie, Alkoholkrankheit). Die **Erhebung von Symptomen** dient darüber hinaus der Therapieplanung und -Steuerung. Validierte Fragebögen wie der Neuropathie Symptom Score (NSS) und der Neuropathie Defizit Score (NDS) erlauben eine strukturierte Erfassung und vergleichende Beurteilung im zeitlichen Verlauf. Gemäß der Erfahrung der Leitliniengruppe ist die Verwendung von Fragebögen insbesondere auf Ebene der Primärversorgung mit einer Hürde verbunden. Ausreichend geschulten Personen ist eine Erfassung der wichtigen Kriterien auch ohne einen festgelegten Fragebogen möglich, wichtig ist aus Sicht der Gruppe aber, dass die Erfassung strukturiert erfolgt.

Neben Plussymptomen, wie zum Beispiel Schmerzen, auch die Minussymptome zu erfragen, ist zur Risikoabschätzung schmerzloser Fußläsionen aus Sicht der Leitliniengruppe besonders wichtig. Anders als die Plussymptome seien letztere aus ihrer klinischen Erfahrung seltener ein Vorstellungsgrund in der ärztlichen Praxis.

Die **Inspektion und klinische Untersuchung der Beine und Füße** (unter Einbeziehung der Schuhe und Strümpfe) entspricht guter klinischer Praxis und erlaubt die umfassende Beurteilung. Eine beidseitige und Seitenvergleichende Untersuchung ist hierbei wichtig, da Läsionen einseitig auftreten können.

Untersuchung auf eine PAVK und neurologische Untersuchungen: Die diabetische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sind Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Fußläsionen und ihre Prognoseverschlechterung. In einem über die systematische Recherche identifizierten HTA-Bericht wurde der prädiktive Wert einzelner Faktoren für die Entwicklung von Fußläsionen untersucht [136]. Hierzu erfolgte ein systematischer Review und eine Metaanalyse individueller Patientendaten aus Kohortenstudien (methodische Qualität in Anlehnung an AMSTAR-2 moderat). Bei Menschen ohne vorheriges Ulkus und ohne vorherige Amputation der unteren Extremität waren in der Analyse eine auffällige Untersuchung mit dem 10 g-Monofilament und mindestens ein fehlender Fußpuls prädiktiv für die Entstehung eines Ulkus (10 g-Monofilament: OR 3,438 (95% KI 2,772; 4,264), I²: 0%, 5 Studien, n = 10 663; fehlender Fußpuls: OR 2,605 (95% KI 1,808; 3,754), I²: 42,7%, 4 Studien, n = 10 595), Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig). Limitierend ist die Heterogenität der Studien unter anderem mit unterschiedlichen Follow-Ups und Settings zu berücksichtigen und die fehlende Verblindung bei der Endpunktterhebung bei einem Teil der Studien. Die Analysen waren jeweils für Geschlecht, Alter, Diabetesdauer, Vorhandensein der pedalen Pulse bzw. die Monofilament-Testung adjustiert. In einer sekundären Analyse wurde auch der prädiktive Wert der Vibrationswahrnehmungsschwelle berechnet. Für Menschen ohne vorangegangenes Ulkus und ohne Amputation in der Vorgesichte lag die OR bei 2,294 (95% KI 1,189; 4,426), I²: 24,9%, 4 Studien. Eine Adjustierung fand für das Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, das Ergebnis der Monofilament-Testung und Vorhandensein der Fußpulse statt. Ein spezifischer Test war nicht festgelegt worden (Biothesiometer, Neurothesiometer, oder Stimmgabel) [136].

Eine Review-Frage in der NICE-Guideline (NG19) beschäftigte sich mit der **Evaluation von klinischen Tests zur Untersuchung der Füße** und Vorhersage von Fußulzerationen. Eingeschränkte Evidenz aus 13 Kohortenstudien mit niedriger und sehr niedriger methodischer Qualität zeigt, dass Tests auf einen Verlust des Berührungsempfindens in den Füßen bei Menschen mit Diabetes die Ulkuserstehung, Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten und Mortalität vorhersagen können. Die meiste Evidenz liegt zum 10 g-Monofilament vor [133,134].

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und pathophysiologischen Überlegungen spricht sich die Leitliniengruppe dafür aus, zum Screening auf diabetische sensomotorische Polyneuropathie zwei neurologische Tests durchzuführen. Ein einzelner Test ist aus Sicht der Leitliniengruppe nicht ausreichend. Bei der Wahl scheint es aus pathophysiologischen Überlegungen günstig, einen Großfasertest (Testung der Vibrationsempfindung, oder der Druck- bzw. Berührungsempfindung) und einen Kleinfasertest (Testung der Schmerzempfindung, oder Temperaturrempfindung) zu kombinieren. Welche Tests durchgeführt werden, entscheidet die untersuchende Person nach ihrer Erfahrung und den vorhandenen Untersuchungsinstrumenten. Aus ihrer klinischen Erfahrung sieht die Leitliniengruppe für die Prüfung des Achillessehnenreflexes wegen der hohen Variabilität bzw. geringen Zuverlässigkeit keinen Stellenwert in diesem geforderten „Minimalprogramm“, diese Untersuchung kann ggf. zusätzlich infrage kommen, aber keine der empfohlenen Untersuchungen ersetzen. Die Leitliniengruppe nimmt aus ihrer klinischen Erfahrung wahr, dass ältere Menschen gelegentlich Druck schlecht von Vibration unterscheiden können.

Die korrekte Durchführung und Auswertung der neurologischen Tests und Interpretation der Ergebnisse werden im Anhang 3 dargestellt.

Autonome diabetische Neuropathie

Grundlage der Diskussion waren die vorherigen Auflagen der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes und Neuropathie bei Diabetes [3,6]. In der themenübergreifenden strukturierten Recherche wurde keine neue relevante Evidenz identifiziert. Nach klinischer Einschätzung der Leitliniengruppe werden Symptome der autonomen Neuropathie selten aktiv von den Betroffenen berichtet. Mögliche Gründe sind die unspezifischen Symptome aber auch Störungen, die aus Scham nicht aktiv angesprochen werden (Verdauungsprobleme, Sexualstörungen, Störungen des unteren Harntraktes wie Drangsymptomatik, Inkontinenz oder Blasenentleerungsstörungen). Die Gruppe hält es daher für wichtig, Betroffene in regelmäßigen Abständen gezielt nach Beschwerden zu fragen. Die durch autonome diabetische Neuropathie hervorgerufenen Beschwerden sind vielfältig und können verschiedene Organsysteme betreffen. Durch wenige einfache Fragen lassen sich Hinweise auf Störungen der einzelnen Organsysteme erhalten. Als Orientierung dient Tabelle 22, in der einige betroffene Organsysteme und die auftretenden Symptome dargestellt sind.

Tabelle 22: Mögliche Symptome als Hinweise auf eine autonome diabetische Neuropathie

Organ-/Funktionssystem	Symptome
 Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwindelzustände, Synkopen, orthostatische Hypotonie? ▪ Belastungsintoleranz, Dyspnoe? ▪ Ruhetachykardie?
 Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Störungen im gastrointestinalen Bereich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ dyspeptische Symptome? ▫ Obstipation? ▫ Diarrhoe? ▫ Stuhlinkontinenz?
 Urogenitaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes? ▪ Sexuelle Funktionsstörungen?
 Schlafbezogene Atmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweise für nächtliche Atemaussetzer? ▪ Lautes Schnarchen? ▪ Starke morgendliche Müdigkeit, unbeabsichtigtes Einschlafen tagsüber?

Tabelle 22 ist modifiziert nach der bisherigen NVL [6] und der DDG-Praxisempfehlung „Diabetische Neuropathie“ [128]. Zu weiteren möglichen Organmanifestationen zählen auch Störungen der Pupillomotorik mit Hell-Dunkel-Adaptationsschwäche und Problemen bei Nacht- und Tunnelfahrten.

In der Leitliengruppe wurde ein strukturiertes Assessment zum Screening auf eine autonome Neuropathie mithilfe validierter Fragebögen diskutiert (z. B. Survey of autonomic symptoms [128,144]). Dieses ist aus Sicht der Leitliengruppe in der hausärztlichen Praxis nicht regelhaft praktikabel. Anwendende, die eine Erfassung mittels Fragebogen als hilfreich erachten, finden ein Beispiel für einen solchen in der aktuellen Praxisempfehlung der DDG (Survey of Autonomic Symptoms, [128]).

Nephropathie bei Diabetes

Auf Grundlage der vorangegangenen NVL [4] empfiehlt die Leitliengruppe die Nierenfunktion mittels eGFR zu bestimmen. In der strukturierten Recherche wurde keine Evidenz identifiziert, die ein abweichendes Vorgehen nahelegt. Liegen die erhobenen Werte im Grenzbereich oder im pathologischen Bereich, ist eine zeitnahe Kontrolle sinnvoll.

Zur Bestimmung der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) liegen – wie bei der Entwicklung der vorangegangenen NVL – unterschiedliche Einschätzungen innerhalb der Leitliengruppe vor (siehe auch [4]). Zu den abweichenden Einschätzungen der Fachgesellschaften zur Durchführung eines U-Status und Bestimmung der UACR siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften in Kapitel 4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen und im Anhang 9.

Retinopathie bei Diabetes

Die augenärztlichen Screeninguntersuchungen wurden aus der vorherigen NVL übernommen [5]. In der strukturierten themenübergreifenden Recherche wurde keine neue Evidenz identifiziert, die ein abweichendes Vorgehen rechtfertigt. Die Leitliengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass die empfohlenen Screeningintervalle bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht eingehalten werden. Nach Daten des DMP Nordrhein-Westfalen wurde das Qualitätsziel, die Netzhaut regelmäßig untersuchen zu lassen (zweijährlich), im Jahr 2020 nach Kenntnis der im DMP dokumentierenden Ärzt*innen nur von 66,7% (558 092/837 153) der eingeschriebenen Personen erreicht [20].

Zudem nimmt die Leitliengruppe aus ihrer klinischen Erfahrung wahr, dass die Dokumentationsbögen „Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt/die Augenärztin“ und „Augenfachärztliche Mitteilung“ im Anhang 4 zu selten eingesetzt werden und spricht sich dafür aus, diese stärker zu nutzen, um den interdisziplinären Austausch zu verbessern. Gleichzeitig erhofft sich die Leitliengruppe eine Verbesserung der Datenbasis zu augenärztlichen Screeninguntersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Weiterführende Informationen: KI-basierte Verfahren zur Auswertung von Fundusfotografien

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene neue künstliche Intelligenz (KI) basierte Verfahren zur Auswertung von Fundusfotografien entwickelt. Zur Beurteilung des Stellenwertes dieser Systeme für den Ausschluss oder die frühe Erfassung von klinisch relevanten Netzhautveränderungen im klinischen Setting erfolgte eine systematische Recherche bei PubMed, Cochrane und Epistemonikos nach prospektiven Studien, die den Einsatz KI-basierter Verfahren zur Befundung von Fundusfotografien im klinischen Setting untersuchen. Als Referenzuntersuchung war die augenärztliche Funduskopie festgelegt worden, da dies dem aktuell empfohlenen Vorgehen in der NVL entspricht. Retrospektive Analysen bereits vorhandener Fundusfotografien mithilfe von KI-basierten Verfahren und die Befundung von Fundusfotografien durch medizinisches Fachpersonal als Referenzuntersuchung wurden ausgeschlossen. Die Recherche erfolgt zweistufig. Zunächst wurde nach aggregierter Evidenz mit relevanter Fragestellung gesucht. Im Anschluss erfolgte eine Recherche nach Einzelstudien für den Zeitraum, der nicht durch die Suchzeiträume der systematischen Übersichtsarbeiten abgedeckt war.

Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche wurden nur wenige Treffer identifiziert. In einer Studie aus dem deutschen Versorgungskontext wurde das Idx-DR-System in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis zum Screening auf eine diabetische Retinopathie eingesetzt [145]. Bei Ausschluss aller nicht verwertbaren Aufnahmen (ca. 40%) lag die Sensitivität für das Erkennen einer schweren, behandlungsbedürftigen Retinopathie bei 95,7%, die Spezifität bei 89,1%. Wurden alle Fälle betrachtet, lagen Sensitivität und Spezifität bei 65,2% und 66,7%. Insgesamt war bei ca. 60% der Teilnehmenden eine Fundusfotografie mit ausreichender Bildqualität in Miosis möglich. Bei der Einschätzung des Schweregrades zeigte sich in der Gruppe der Betroffenen mit auswertbaren Befunden eine Übereinstimmung zwischen Funduskopie und Idx-DR-Analyse in ca. 55% der Fälle, in ca. 40% der Fälle wurde der Schweregrad durch das Idx-DR-System überschätzt, in ca. 4% unterschätzt [145]. Bei einem Teil der Betroffenen (abhängig vom Kamerasystem) war keine qualitativ ausreichende Fundusfotografie ohne Pupillenerweiterung möglich (engere Pupillen und Trübungen der optischen Medien beim älteren Menschen, siehe hierzu auch [146]), bei jungen Menschen war die Bildqualität durch vermehrte Fundusreflexe herabgesetzt.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass in der betrachteten Studie die Altersverteilung und Krankheitsprävalenz nicht der Versorgungsrealität im DMP-Programm entspricht. Die untersuchten Personen waren jünger und die Studie fand in einem spezialisierten Zentrum (diabetologische Schwerpunktpraxis) statt (QUADAS2: insgesamt niedriges Verzerrungsrisiko).

Zusammenfassende Beurteilung der Evidenz und perspektivischer Ausblick

In den wenigen Studien, die zur Anwendung KI-basierter Verfahren im Vergleich zur augenärztlichen Untersuchung im klinischen Setting vorliegen, scheint die KI-unterstützte Analyse von Fundusfotografien zum Screening auf diabetische Retinopathie zukünftig grundsätzlich geeignet.

Folgende aktuelle Limitationen/Erwägungen wurden in der Gruppe diskutiert:

Grundlage für den Einsatz KI-basierter Verfahren ist eine Fundusfotografie. Fundusfotografien werden aktuell nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet und entsprechen einer IGeL-Leistung. Unter Berücksichtigung der aktuell vorliegenden Evidenz sieht die Leitliniengruppe es als nicht gerechtfertigt an, eine Empfehlung für eine IGeL-Leistung auszusprechen, wenn es eine mindestens gleichwertige Methode gibt, die von der GKV abgedeckt wird.

Sollte die Fundusfotografie zukünftig in die Regelversorgung übergehen, sieht die Gruppe ein mögliches Potential der KI-basierten Befundung darin, als vorgesetzte Untersuchung die Barrieren im Retinopathie-Screening (Auslastung und Verfügbarkeit von Augenärzt*innen, Weitstellung der Pupillen) zu reduzieren. Aus klinischer Erfahrung der Ophthalmolog*innen bestehen bei einem großen Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes weitere Augenerkrankungen, die eine augenärztliche Betreuung notwendig machen. Die Möglichkeit einer zeitsparenden Untersuchung ohne Weitstellung der Pupille würde nach Einschätzung der Gruppe die Bereitschaft zum Retinopathie-Screening sowohl im augenärztlichen als auch haus- und fachärztlichen Bereich erhöhen. Dabei ist wichtig, zu berücksichtigen, welchen Teil der Netzhaut das verwendete System bei der Fotografie in Miosis abdeckt und dass periphere Fundusveränderungen möglicherweise nicht, oder nicht in ausreichender Qualität erfasst werden. Bei einem Teil der Menschen, die in den betrachteten Studien untersucht wurden, konnte zudem in Miosis kein auswertbares Fundusfoto angefertigt werden [145]. Durch die Untersuchung könnte aus Sicht der Gruppe perspektivisch eine Dringlichkeitseinstufung im Hinblick auf eine augenärztliche Untersuchung (inklusive Funduskopie in Mydriasis, siehe Tabelle 21) ermöglicht werden, wenn ein auffälliger Befund vorliegt oder wenn eine Fundusfotografie nicht möglich oder von nicht verwertbarer Qualität ist.

Neben dem potentiellen Einsatz im Rahmen des Screenings auf eine diabetische Retinopathie diskutierte die Leitliniengruppe einen Nutzen der Fundusfotografie in der Dokumentation der Befunde, zur besseren Vergleichbarkeit im zeitlichen Verlauf und anschaulichen Darstellung gegenüber den Betroffenen. Aus ihrer klinischen Erfahrung beschreiben die Vertreter*innen der Ophthalmologie eine Erleichterung der Arbeit und eine Zeitsparnis für den Augenarzt/die Augenärztin zu Lasten des fotografierenden Personals.

Bezogen auf die Fundusfotografie mit KI-basierter Befundung geben die Vertreter*innen der Ophthalmologie zu bedenken, dass neben den Anschaffungskosten für ein qualitativ hochwertiges Kamerasystem und die entsprechende, zugelassene KI-Auswertungssoftware zur Durchführung der Fundusfotografie entsprechende Räumlichkeiten und qualifiziertes Personal benötigt werden. Beim Screening-Einsatz einer Funduskamera mit KI-gestützter Auswertungs-Software sollte aus Sicht der augenärztlichen Fachgesellschaft sowohl die Produktqualität des Kamerasystems und der Software (einschließlich ihrer Updates) ebenso wie die Konnektivität beider Systemkomponenten durch Zertifizierung gewährleistet sein.

Die Vertreter*innen der Ophthalmologie machen deutlich, dass aus ihrer Sicht ein perspektivischer Einsatz der KI-basierten Verfahren zur Befundung von Fundusfotografien nur unter ärztlicher Indikationsstellung und in zusätzlicher augenärztlicher Betreuung sinnvoll erscheint. Eine Durchführung zum Beispiel beim Optiker ohne ärztliche Überprüfung, Einschätzung und Erläuterung der Befunde wird kritisch gesehen.

Depressive Störungen und andere psychische Komorbiditäten

Die Leitliniengruppe empfiehlt einmal jährlich oder anlassbezogen (z. B. in kritischen Krankheitsphasen wie Diagnose, Entwicklung von Folgeerkrankungen, problematisches Krankheitsverhalten, deutlich eingeschränkte Lebensqualität) Verdachtsmomente für eine depressive Störung oder andere psychische Komorbiditäten (z. B. Ess- oder Angststörungen, kognitive Einschränkungen) zu erfragen. Ob dies in die allgemeine Anamnese einfließt oder mittels spezifischer Testverfahren wie z. B. dem Zwei-Fragen-Test, WHO-5-Fragebogen (siehe auch [Kapitel Diagnostik und Monitoring der NVL Unipolare Depression](#) [126] und Anhang 7) erfolgt, entscheidet die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt. Bei positivem Screeningergebnis soll eine umfassende Abklärung erfolgen. Für die Diagnostik und Behandlung von Depressionen, Angststörungen und Essstörungen wird auf hochwertige Leitlinien aus dem deutschen Versorgungskontext verwiesen [126,140,141]

Zur Erfassung kognitiver Einschränkungen bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes verweist die Leitliniengruppe auf die S2k-Leitlinie [97] und die dort aufgeführten Instrumente (siehe auch Weiterführende Informationen: Geriatrische Syndrome und geriatrisches Assessment und Anhang 6 Beispiele für Testverfahren des geriatrischen Assessments).

Kardiovaskuläres Risiko

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos hat die Leitliniengruppe Risikofaktoren in der Tabelle 23 auf Basis eines Expertenkonsenses zusammengetragen. Darüber hinaus stehen für den hausärztlichen Versorgungsbereich verschiedene Risikoscores zur Abschätzung zur Verfügung (z. B. ARRIBA, Framingham-Score, PROCAM-Score, SCORE-Score). Diese unterscheiden sich unter anderem in den berücksichtigten Risikofaktoren, den Risiken, die abgeschätzt werden sollen, und der Population, in der der jeweilige Score entwickelt wurde. In mehreren Instrumenten zur Risikoeinschätzung führt ein vorliegender Diabetes zu einer hohen Risikoeinschätzung. Nach Kenntnis der Leitliniengruppe ist keiner der Scores für Menschen mit Typ-2-Diabetes ausreichend validiert. Die Leitliniengruppe sieht hier Forschungsbedarf ([147], selektiv eingebaute Literatur).

Eine koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz treten bei Menschen mit Diabetes häufiger auf als bei Menschen ohne Diabetes (siehe Kapitel 1 Epidemiologie). Um eine Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren und eine entsprechende Therapie einleiten zu können, empfiehlt die Leitliniengruppe, klassische Symptome der koronaren Herzkrankung (siehe [Kapitel Diagnostik bei \(Verdacht auf\) KHK der NVL Chronische KHK](#) [124]) und der Herzinsuffizienz (siehe [Tabelle "Symptome der chronischen Herzinsuffizienz"](#) der NVL Chronische Herzinsuffizienz [125]) zu erfragen.

Zum opportunistischen Screening auf Vorhofflimmern spricht sich die Leitliniengruppe aus pragmatischen Überlegungen für ein Tasten des Pulses für mindestens 15 Sekunden aus.

5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

5.1 Einleitung und Evidenzgrundlage

Für die medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels stehen orale Antidiabetika, subkutan (s.c.) zu verabreichende GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline zur Verfügung. Als Grundlage für die Beurteilung der Wirkstoffe wurden Wirksamkeitsnachweise aus randomisierten kontrollierten Studien, beziehungsweise deren Metaanalysen, zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

- Gesamtmortalität;
- kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz-Inzidenz und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, Schlaganfall u. a.);
- renale Ereignisse (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, renaler Tod u. a.);
- weitere mikrovaskuläre Ereignisse.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (u. a. Hypoglykämien) wurden in den identifizierten Studien, sowie in Dokumenten der EMA und des IQWiG betrachtet und in die Diskussion mit einbezogen.

Die Auswertung der Evidenz konzentrierte sich auf die Beeinflussung dieser Endpunkte durch die für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Wirkstoffe. Wichtig für die Diskussion waren nach Einschätzung der Arbeitsgruppe insbesondere Metformin, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA), Sulfonylharnstoffe und DPP-4-Inhibitoren. Nicht für alle Endpunkte und nicht zu allen Wirkstoffen konnte ausreichende Evidenz identifiziert werden.

Als Evidenzbasis für das Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels diente eine strukturierte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten in der Cochrane-Datenbank und bei der U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Für SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach RCTs in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank. In der Gruppe diskutiert wurden nur die Studien, die Ergebnisse zu den priorisierten Endpunkten berichteten. Evidenz aus der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [3] wurde betrachtet, wenn zu einem Themenbereich keine aktuelleren Studien in der Recherche identifiziert wurden.

Das aktuelle Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels bezieht sich auf Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Indikation zu einer medikamentösen Therapie gestellt wurde. Die nicht-medikamentöse Therapie als Grundlage einer jeden Diabetes-Behandlung wird im Kapitel „Nicht-medikamentöse Therapie“ bearbeitet, das derzeit erstellt wird.

5.2 Allgemeine Therapieprinzipien für nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie

Empfehlung

5-1 | k | bestätigt 2023

Vor jeder Therapie-Eskalation sollen Ursachen für die Nicht-Erreichung bisher vereinbarter Therapieziele evaluiert und berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2.6 Therapieadhärenz).



Empfehlung

5-2 | k | bestätigt 2023

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll eine Therapie-Deeskalation oder eine Veränderung der Therapiestrategie regelmäßig geprüft werden, insbesondere:

- wenn die negativen Effekte der Therapie auf die Sicherheit und die Lebensqualität der/des Betroffenen überwiegen;
- wenn die individuelle Situation dafür spricht, dass prognostische Aspekte eine geringere Rolle spielen als die aktuelle Lebensqualität;
- wenn das individuelle Therapieziel unterschritten wird;
- bei Multimorbidität und Polymedikation;
- bei Auftreten von akuten Erkrankungen.



Rationale

Den Nutzen der Empfehlungen zur Therapie-Eskalation und -Deeskalation sieht die Leitliniengruppe insbesondere darin, potentiellen Schaden durch eine unnötige Dosissteigerung bzw. die Gabe eines (zusätzlichen) Medikamentes zu vermeiden.

Indem Therapieziele regelmäßig und insbesondere in oben genannten Situationen (Empfehlung 5-2) überprüft werden, lässt sich die Therapie an wechselnde Bedürfnisse und Kontextfaktoren anpassen (siehe auch Empfehlung 2-2 im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Dem Nutzen, Überversorgung und unnötige Medikation zu vermeiden, steht nach Einschätzung der Leitliniengruppe kein Nachteil durch das empfohlene Vorgehen gegenüber. Da sie zudem von einem Versorgungsproblem ausgeht, spricht sie konsensbasiert starke Empfehlungen aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlungen 5-1 und 5-2 beruhen auf einem Expert*innenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis. Sie sind sowohl auf die nicht-medikamentöse Therapie als auch auf die medikamentöse Therapie anwendbar. Ethische Grundlagen, die diese Empfehlungen stützen, sind auch im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben. Empfehlungen zur Vereinbarung individueller Therapieziele und deren regelmäßiger Evaluation und Dokumentation (siehe Empfehlung 2-1 bis 2-3) sind ebenfalls dort zu finden. Basierend auf klinischer Erfahrung nimmt die Leitliniengruppe als Versorgungsproblem wahr, dass die Ursachen für eine Nicht-Erreichung von Therapiezielen vor einer Eskalation der Therapie zu selten evaluiert und in der weiteren Planung berücksichtigt werden. Ebenso wird als Risiko wahrgenommen, dass eine einmal begonnene Therapie möglicherweise nicht deeskaliert oder angepasst werden könnte, auch wenn sich die Situation der Patient*innen ändert.

Erwägungen, die die Empfehlungen begründen

Bevor die Therapie gemäß den Algorithmen eskaliert wird, ist es wichtig zu prüfen, ob es andere, behebbare Ursachen für das Nichteinreichen von Therapiezielen gibt (siehe dazu auch das Kapitel 2.6 Therapieadhärenz). Diese Ursachen abzuklären und sofern möglich zu beheben, kann dazu beitragen, Patient*innen nicht unnötig dem Risiko von unerwünschten Wirkungen auszusetzen und realistischere Therapieziele zu formulieren. Im Laufe der Erkrankung kann sich die individuelle Situation ändern, zum Beispiel weil sich der allgemeine Gesundheitszustand verschlechtert (Multimorbidität) oder neue Erkrankungen mit Einfluss auf die Prognose oder auf die gewählte Therapie hinzukommen. Das hat Einfluss auf die Therapieziele. Deshalb ist es wichtig zu prüfen, ob die vereinbarte Therapie noch den aktuellen Therapiezielen entspricht. Dies macht eine erneute Abwägung zwischen potentiellem Nutzen und Schaden der Therapie nötig. Zudem ist bei einigen akuten Erkrankungen das Pausieren der Therapie oder eine Umstellung zeitweise oder dauerhaft wichtig (z. B. Pausieren von Metformin bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion).

5.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Vorbemerkung

Symptomatische Zustände, schwere Stoffwechselentgleisung (z. B. hohe Glukosewerte, hyperosmolare oder ketoazidotische Entgleisung, Koma), schwere Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz ab Stadium 4 sind nicht im Algorithmus erfasst. Wie lange ein initialer Therapieversuch durch ausschließlich nicht-medikamentöse Maßnahmen unternommen wird, hängt von der individuellen Situation und den persönlichen Therapiezielen der Patient*innen ab (siehe auch Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Einfluss haben hier zum Beispiel die aktuelle Stoffwechseleinstellung, Pathophysiologie des Diabetes, renale, kardiovaskuläre und neurologische Komplikationen. Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind jeweils die Fachinformationen zu beachten. Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden selektiv dargestellt, eine systematische oder umfassende Aufarbeitung erfolgt im Rahmen der Leitlinienarbeit nicht. Kontaindikationen, wie z. B. Nieren- und Herzinsuffizienz, sind zu berücksichtigen.

Ziel der Therapie des Glukosestoffwechsels ist unter anderem die Verbesserung prognostisch relevanter Outcomes wie die Verhinderung von kardiovaskulären und renalen Ereignissen. Um diese Ziele zu erreichen, ist es von Bedeutung, auch andere prognostisch relevante Begleiterkrankungen adäquat zu behandeln (z. B. Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen). Die spezifische Therapie für Folge- und Begleiterkrankungen bei Typ-2-Diabetes sowie Maßnahmen zu deren Prävention und Erkennung werden in separaten Kapiteln betrachtet, die derzeit erstellt werden.

Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften bezüglich einzelner Interventionsschritte innerhalb des Algorithmus werden im Anhang 9 dargestellt.

Empfehlung

5-3 | e | bestätigt 2023

Ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

- unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele und
- nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie



eine medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels indiziert, soll der Therapie-Algorithmus (siehe Abbildung 7) angewendet werden.

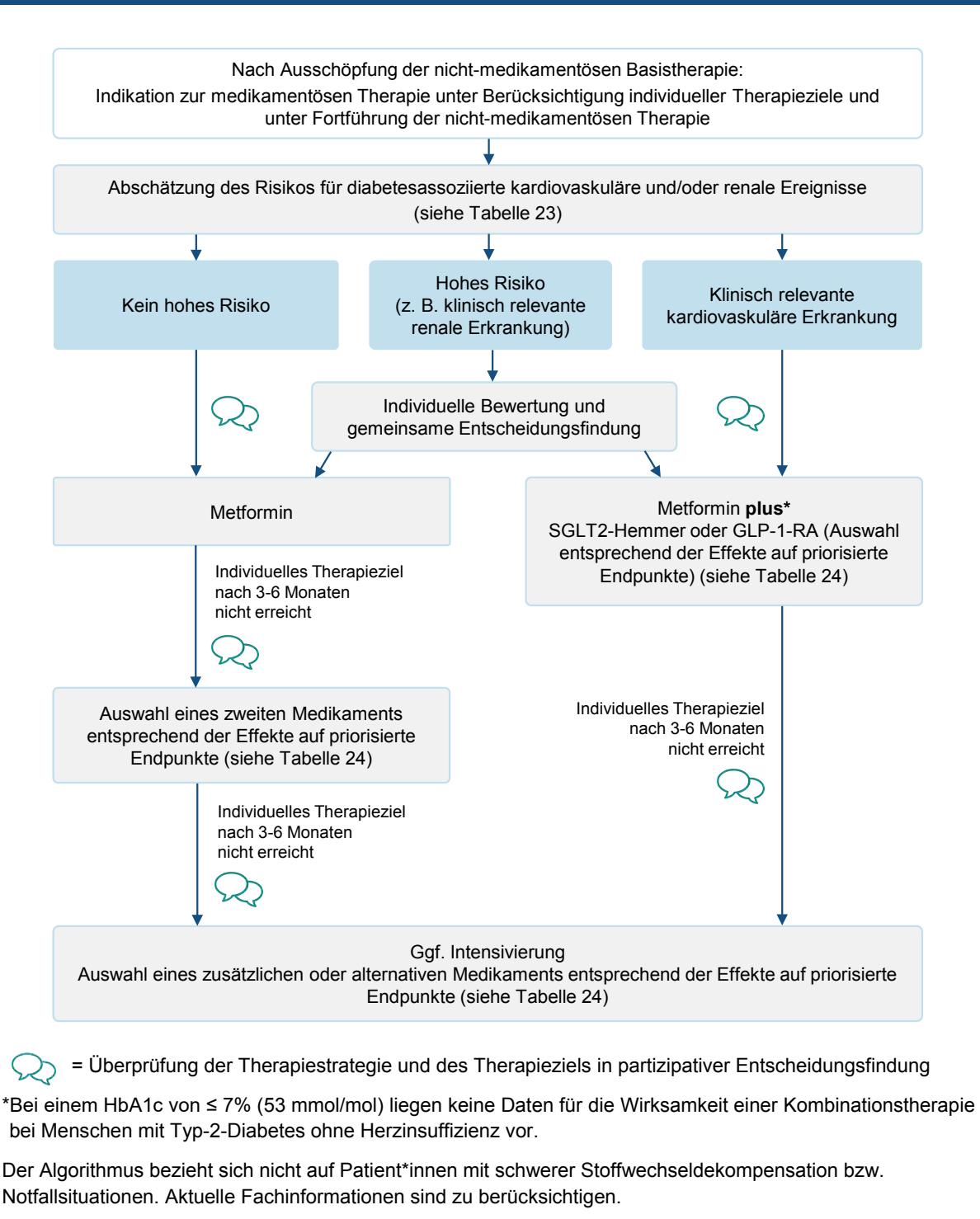
Evidenzbasis zu Empfehlung 5-3 und zum Therapie-Algorithmus (Abbildung 7)

Der Algorithmus bildet die gemeinsame Sichtweise der verschiedenen Fachgesellschaften und Organisationen auf Basis systematischer Recherchen ab. Die Evidenzgrundlage der einzelnen Therapiestufen der medikamentösen Therapie und die klinische Rationale werden weiter unten beschrieben. Die in Empfehlung 5-3 genannten Voraussetzungen, die erfüllt sein sollen, um den Algorithmus anzuwenden, beruhen auf einem Expert*innenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis. Ethische Grundlagen, welche die Empfehlung zur Berücksichtigung individueller Therapieziele stützen, sind auch im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben.

Die Evidenzbasis des Algorithmus wird im einleitenden Abschnitt (Kapitel 5.1 Einleitung und Evidenzgrundlage), sowie bei den Beschreibungen der Wirkstoffgruppen (Kapitel 5.5 Wirkstoffe (Evidenzbeschreibung)) dargestellt. Klinische Erwägungen, die den Algorithmus begründen, werden in den nächsten Abschnitten beschrieben (siehe Kapitel 5.4 Rationale für den Algorithmus).

Unterstützung für das Patient*innengespräch

Die Patientenblätter "Typ-2-Diabetes – Welche Medikamente gibt es?" und "Typ-2-Diabetes – Medikamente: Wann helfen Gliflozine oder Glutide?" unterstützen die gemeinsame Wirkstoffwahl laut Algorithmus (siehe Patientenblätter).

Abbildung 7: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

5.4 Rationale für den Algorithmus

Der Algorithmus beschreibt die gemeinsame Sicht der Fachgesellschaften. Einzelne Aspekte der Therapie werden jedoch von unterschiedlichen Fachgesellschaften unterschiedlich bewertet. An diesen Stellen bleibt der Algorithmus unscharf. Die abweichenden Sichtweisen werden detailliert im Anhang 9 dargestellt. Dem Algorithmus liegen folgende Abwägungen zugrunde:

5.4.1 Stellenwert der nicht-medikamentösen Therapie

Die nicht-medikamentöse Basistherapie (siehe noch zu erststellendes Kapitel nicht-medikamentöse Therapie) bietet eine wirkungsvolle Therapieoption und ist die Grundlage der Behandlung. Erst wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft sind, sieht die Leitliniengruppe die Indikation zur medikamentösen Therapie.

5.4.2 Priorisierung des Therapieziels auf Basis des persönlichen Risikoprofils

Leitend für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie sind die gemeinsam priorisierten Therapieziele sowie die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren. Auf Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz eröffnen sich dabei prinzipiell zwei Wege:

- Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes primär durch die Kontrolle des HbA1c als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung;
- primäre Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses durch die Gabe von Medikamenten, die diese Endpunkte reduzieren.

5.4.3 Patientengruppen

Für einige Patientengruppen zeigte sich in Studien eine relativ kurzfristige Reduktion der Mortalität, kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse durch bestimmte SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-RA (siehe Tabelle 25 und Tabelle 26, Evidenztabellen [8]), bei anderen waren die Ergebnisse weniger eindeutig bzw. es fehlten Daten. Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos waren in den Studien zu SGLT2-Inhibitoren und den GLP-1-RA unterschiedlich. Dies erschwert die vergleichende Beurteilung.

Es folgt zur Erläuterung des Algorithmus eine auf die Wirkstoffgruppen SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA verkürzte Darstellung zur Verdeutlichung der Rationale; dabei sind Gruppeneffekte zu diskutieren. Die detaillierte Darstellung der Evidenz nach Wirkstoffen folgt im Kapitel 5.5 Wirkstoffe (Evidenzbeschreibung):

Kardiovaskuläre Erkrankung: Konsistente Ergebnisse zur Reduktion relevanter Endpunkte zeigten sich in einer Metaanalyse zu SGLT2-Inhibitoren [148] für Patient*innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, wobei Ergebnisse teilweise stark durch die EMPA-REG OUTCOME-Studie [149] beeinflusst wurden. Aus den präspezifizierten Subgruppenanalysen stratifiziert nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung in den Einzelstudien zu den GLP-1-RA ergaben sich ähnliche Hinweise. Diese Aussage wird gestützt durch eine nach Abschluss der Recherche erschienene, selektiv eingebauchte Metaanalyse [150].

Nach Ende des Recherchezeitraums erschien eine methodisch hochwertige Metaanalyse, die den Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-RA und DPP-4-Inhibitoren bei Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen untersuchte und unter anderem einen Vorteil bezogen auf kardiovaskuläre Mortalität und Gesamt mortalität für SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA zeigte (Aussagesicherheit der Evidenz moderat bis hoch, siehe Kapitel 5.5.2 Kombinationstherapie) [151].

Multiple Risikofaktoren: Bei Patient*innen mit mehreren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Einschlusskriterien der Studien siehe Evidenztabelle [8]) waren die Effekte geringer, weniger konsistent und betrafen weniger Endpunkte.

Eingeschränkte Nierenfunktion/renale Erkrankung: Gleches galt für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Beide Wirkstoffgruppen reduzierten zwar renale Endpunkte, welche Patientengruppen aber am ehesten profitieren, lässt sich auf Basis der Subgruppenanalysen stratifiziert nach Nierenfunktion nicht ableiten (siehe Evidenztabelle [8]).

Patient*innen ohne relevante Risikofaktoren: Menschen ohne relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden in die Studien, die Wirksamkeit in Bezug auf primäre kardiovaskuläre oder renale Endpunkte zeigten, nicht eingeschlossen. Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass diese im Rahmen der Beobachtungszeiträume der zitierten Studien eher nicht von einer sofortigen Kombinationstherapie mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA profitiert hätten, weil die Wahrscheinlichkeit, zeitnah ein kardiovaskuläres oder renales Ereignis zu entwickeln, hier als geringer anzusehen ist.

HbA1c-Wert: Die Endpunktstudien zu SGLT2-Hemmern und GLP-1-RA wurden mit bereits medikamentös vorbehandelten Patient*innen durchgeführt. Der HbA1c-Wert lag im Mittel in den Studien zu SGLT2-Inhibitoren jeweils bei etwa 8% (zwischen 8,0 bis 8,3%). In den Studien zu den GLP-1-RA lag der durchschnittliche HbA1c-Wert zwischen etwa 8,0% und 8,7%, in der REWIND- [152] und der ELIXA-Studie [153] war er etwas niedriger (ca. 7,3% und 7,7%). Allerdings hatten z. B. in der Subgruppenanalyse bei der EMPA-REG OUTCOME-Studie [149] vor allem Patient*innen mit einem niedrigeren HbA1c (< 8,5%) profitiert. Ab welchem HbA1c-Schwellenwert sich eine Indikation für die sofortige Kombinationsbehandlung ergeben könnte, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Für Patient*innen ohne Herzinsuffizienz und mit einem HbA1c von ≤ 7% (53 mmol/mol) liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit vor, weil diese Gruppe nicht an den vorliegenden Studien, die eine Wirksamkeit dieser Medikamente zeigten, teilgenommen hat. Die DAPA-HF-Studie [154] wird als begründende Evidenz für den Algorithmus ausgeklammert und in der NVL Chronische Herzinsuffizienz diskutiert [125], da das Haupt-Einschlusskriterium für diese Studie eine vorbestehende Herzinsuffizienz war und ein großer Teil der Patient*innen keinen Diabetes hatte.

Insulinsekretion: Bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes liegt ein schweres Insulindefizit (reduzierte Insulinsekretion) vor. Nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe an einer Kohorte von 8 980 Menschen mit neu diagnostiziertem Diabetes lag dieser Anteil bei ca. 17,5% [155]. Je nach Ausprägung der Insulinsekretionsstörung kann ein initialer oder frühzeitiger Einsatz einer Insulintherapie notwendig sein (siehe auch Kapitel 5.5.7. Insuline).

Priorisierung der Therapieziele nach Risikoprofil: Entsprechend sieht der Algorithmus vor, dass Menschen mit Diabetes und einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA angeboten wird, wenn Patient*innen nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind.

Bei Patient*innen mit mehreren Risikofaktoren für das Auftreten eines renalen oder kardiovaskulären Ereignisses gemäß Tabelle 23 gibt es Gründe für eine primär HbA1c-orientierte Strategie, wie auch für eine sofortige Kombinationstherapie. Wer wovon eher profitiert, ist unklar, deshalb wird hier eine kritische individuelle Beurteilung und die partizipative Entscheidung auf Basis der verfügbaren Daten empfohlen.

In den betrachteten Endpunktstudien wurden Patient*innen untersucht, die bereits eine glukosesenkende Therapie erhielten. Es besteht eine gewisse Unsicherheit, ob die Ergebnisse auf Therapie-naive Patient*innen übertragen werden können und diese von einer initialen Kombinationstherapie profitieren. Zu Therapie-naiven Patient*innen wurde keine Evidenz identifiziert. Die Bewertung der vorliegenden Evidenz durch die verschiedenen Fachgesellschaften werden im Anhang anhand von Auszügen aus den entsprechenden Anwenderversionen bzw. Praxisempfehlungen dargestellt (siehe Anhang 9).

Für Betroffene, bei denen die Kontrolle des Glukosestoffwechsels im Vordergrund steht, empfiehlt der Algorithmus wie bisher zunächst eine Monotherapie mit Metformin.

Patientenmaterialien

Unterstützende Materialien für das Gespräch zwischen Ärzt*innen und Patient*innen werden mit der NVL zur Verfügung gestellt (siehe Patientenblätter und Anhang 1).

5.4.4 Wirkstoffwahl

Leitend bei der Wirkstoffwahl sind die Effekte auf priorisierte klinische Outcomes, die in Tabelle 24 dargestellt sind. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin vor und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid. Beide Substanzen werden inzwischen auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Kombinationstherapie anerkannt [156]. Die Entscheidung, diese beiden Substanzen nicht explizit im Algorithmus zu nennen, ist der derzeitigen Dynamik geschuldet, mit der neue Ergebnisse für bestimmte Wirkstoffe zu erwarten sind, die eine Einschätzung möglicherweise revidieren könnten.

Tabelle 23: Integrierende Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)

Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren

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

Die hier aufgeführten Risikofaktoren beruhen auf einem Expert*innenkonsens. Für mehrere Faktoren wurden von einzelnen Fachgesellschaften an anderer Stelle Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko festgelegt (Gewicht, Blutdruck, Lipide). Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, ist eine umfassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig. Es ist zu bedenken, dass mit steigendem Alter und zunehmender Schwere der Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit abnimmt, von einer zusätzlichen Intervention zu profitieren.

Die Reihenfolge der Aufzählung stellt keine Gewichtung dar.

Hinweise auf weitere Komorbiditäten, die Einfluss auf die Behandlung haben können, werden im noch zu erststellenden Kapitel „Folge- und Begleiterkrankungen“ behandelt.

Tabelle 24: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)

Diese Tabelle ist eine zusammenfassende Interpretation der Evidenz. Für die ausführliche Darstellung der Evidenz zu den einzelnen Wirkstoffgruppen siehe Evidenztabellen [8].

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise
Metformin	(↓)	(↓)	(0)	(0)	↔	HbA1c ↓ Gewicht: ↔↓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko der Laktatazidose ▪ bei Krankheit („sick days“) pausieren
SGLT2-Inhibitoren							<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko genitaler Infektionen, atypischer Ketoazidose, Fournier-Gangrän ▪ bei Krankheit („sick days“) pausieren ▪ Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)
Empagliflozin	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: ↓ senkt	k. A.	↓ senkt	↔	HbA1c ↓ Gewicht: ↓	
Canagliflozin	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k. A.: Retinopathie, Neuropathie Amputationen 0 bis ↑	↓ senkt	↔	HbA1c ↓ Gewicht: ↓	
Dapagliflozin	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k. A.: Retinopathie, Neuropathie; Amputationen: 0.	↓ senkt	↔	HbA1c ↓ Gewicht: ↓	

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/ Ausgewählte Sicherheitshinweise
GLP-1-RA							<ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinale Nebenwirkungen, Gallensteine ▪ bei den meisten Wirkstoffen Injektionen notwendig ▪ Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)
Liraglutid	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	Retinopathie: 0 k. A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Exenatid	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Neuropathie Amputationen: 0	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Semaglutid s.c.	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: ↑ k. A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Semaglutid oral	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen	k. A.	k. A.	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Lixisenatid	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A.: Retinopathie, Amputationen, Neuropathie	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Albiglutid	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: k. A.	Retinopathie: 0 k. A.: Neuropathie, Amputationen	k. A.	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte ¹	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise
Dulaglutid	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: 0 k. A.: Amputationen, Neuropathie	↓ senkt	↔	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↓	
Sulfonylharnstoffe	(0)	MACE: k. A. CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0 bis ↓)	(0 bis ↓)	↑↑	HbA1c: ↓↓ Gewicht: ↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko schwerer prolongierter Hypoglykämien
DPP-4-Inhibitoren	(0)	MACE: k. A. CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0)	(0)	↔	HbA1c: ↓ Gewicht: ↔	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko für Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankungen
Ggf. ab Stufe 3 des Algorithmus							
Insulin	(0)	(0)	(↓)	(0)	↑↑	HbA1c: ↓↓ (dosisabhängig) Gewicht: ↑↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko für Hypoglykämien, besonders zu Therapiebeginn ▪ Lipohypertrophien ▪ Injektionen nötig
Legende							
Effektangaben:	<p>↓: positiver Effekt (Endpunkt wurde in den Studien seltener erreicht); ↑: negativer Effekt (Endpunkt wurde in den Studien häufiger erreicht); 0: der Endpunkt wurde nicht beeinflusst; k. A.: keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht, oder ohne Konfidenzintervall angegeben); renale Endpunkte: bei SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA bezogen auf renale Kompositendpunkte. Annahmen in Klammern () stammen aus Studien mit niedriger methodischer Qualität, oder es lag keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung vor.</p>						
Hypoglykämien:	↑: erhöhtes Risiko; ↔: geringes Risiko, k. A.: keine Angabe (Hypoglykämien: Intervention > Placebo, Angabe ohne Konfidenzintervall)						
HbA1c:	↓: Senkung						
Gewicht:	↑: Gewichtszunahme; ↓: Gewichtsabnahme						
Gesamt mortalität:	*: Die Studie war nicht für den Endpunkt Gesamt mortalität gepowert						
Abkürzungen:	MACE: i. d. R. kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (Definitionen teils heterogen); CV-Tod: kardiovaskulärer Tod; HHI: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.						
¹ Mikrovaskuläre Endpunkte:	Retinopathie, Neuropathie, Amputationen						
Daten zu renalen Endpunkten zu Empagliflozin aus [157]							

5.5 Wirkstoffe (Evidenzbeschreibung)

5.5.1 Metformin

Die Blutglukose-senkende Wirkung von Metformin, einem Biguanid-Derivat, beruht auf verschiedenen Mechanismen. Eine wichtige Rolle spielen unter anderem die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, die verzögerte intestinale Glukoseresorption und Verbesserung der Insulinsensitivität in der Leber und peripheren Geweben.

5.5.1.1 Evidenzbasis

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Effekte der Metformin-Monotherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auf patientenrelevante Langzeitendpunkte untersucht [158], sowie ein HTA-Bericht der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [159]. Die Recherche des Cochrane-Reviews basiert auf der systematischen Recherche des AHRQ-Reports, in dem nur Vergleiche mit aktivem Komparator betrachtet wurden. In dem Cochrane-Review wurden Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr eingeschlossen, in dem HTA-Bericht waren es 12 Wochen. Zu den Vergleichen zwischen Metformin und Placebo oder Diät oder Bewegungsprogrammen wurde im Cochrane-Review keine ausreichende Evidenz identifiziert, so dass die Ergebnisse nur bedingt begründend für die Stufe des Algorithmus sind. In den Vergleichen der Metformintherapie mit den in der NVL betrachteten aktiven Komparatoren (Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Insulin, GLP-1-RA) wurde kein signifikanter Effekt auf die vorrangig betrachteten Endpunkte (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödliche Myokardinfarkte, nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz) beschrieben oder die Daten waren zu einer Beurteilung nicht ausreichend. Zu SGLT2-Inhibitoren wurde keine Evidenz berichtet.

In Bezug auf schwere Hypoglykämien und den Gewichtsverlauf erschien der Effekt der Therapie mit Metformin günstiger als mit Sulfonylharnstoffen. In der zusammenfassenden Auswertung von vier Studien traten zwei schwere Hypoglykämien unter Metformintherapie auf (2/1 890, 0,1%) und 11 unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen der 2. oder 3. Generation (11/1 810, 0,6%) (Risk Ratio 0,18 (95% KI 0,04; 0,82); n = 3 700, 4 Studien). Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Autoren des Reviews für eine Studie (UKPDS 34) Daten einer Zwischenanalyse nach einem Jahr heranzogen und für diese nicht eindeutig ersichtlich war, wie viele Teilnehmende in die Analyse eingeschlossen worden waren. Für die Vergleiche zwischen Metformin und Sulfonylharnstoffen der 2. oder 3. Generation ergab die Metaanalyse eine mittlere Differenz des Gewichts von -3,86 kg ((95% KI -5,18; -2,53); n = 3 185, 4 Studien, $I^2 = 69\%$) zugunsten der Metformintherapie. Einschränkend ist die niedrige Aussagesicherheit der Evidenz zu berücksichtigen (Heterogenität, Verzerrungsrisiko der Einzelstudien, fehlende Daten). Eine positive Beeinflussung des Gewichtsverlaufs im Sinne einer Gewichtsabnahme wurde in drei Studien im Vergleich zu DPP-4-Hemmern berichtet (mittlere Differenz des Gewichts zwischen -0,7 und -2,2 kg). Die drei Einzelstudien, in denen drei unterschiedliche Wirkstoffe betrachtet wurden, wurden nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst [158].

In keiner der in den Review einbezogenen Studien wurden Laktatazidosen oder Amputationen der unteren Extremitäten berichtet. Im AHRQ-Report wurden zwei Studien identifiziert, die das Risiko der Metformintherapie für eine Laktatazidose im Vergleich zu einer Therapie ohne Metformin berichten (2 Studien, n = 886, 16 bis 18 Wochen). In beiden Studien wurde kein Fall einer Laktatazidose beschrieben [159]. Ein anderer in der strukturierten Recherche identifizierter Cochrane-Review aus 2010 untersuchte die Inzidenz fataler und nicht-fataler Laktatazidosen unter Metformintherapie bei Typ-2-Diabetes in Studien [160]. In die Analyse wurden 347 Studien (prospektive, vergleichende Studien und Kohortenstudien) betrachtet. In keiner der Studien (insgesamt 70 490 Patient*innenjahre Metformintherapie und 55 451 Patient*innenjahre in der Vergleichsgruppe) wurde eine Laktatazidose berichtet. Die Übertragbarkeit auf die Inzidenz außerhalb von Studien ist nur eingeschränkt möglich.

In der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 [3] hatten die Autor*innen die UKPDS 34-Studie als Evidenz für den Effekt auf makrovaskuläre Outcomes bei übergewichtigen Patient*innen herangezogen: *In der UKPDS 34 (mittleres Follow-Up 10,7 Jahre) fand sich unter einer intensivierten (zielwertorientierten) Therapie mit Metformin bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes eine geringere Häufigkeit von diabetesbedingten Endpunkten und der Gesamtsterblichkeit als unter einer intensivierten Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin [161]. Im Vergleich zur konventionellen Behandlung (primär Diät) kam es unter einer intensivierten Metformintherapie zu einer stärkeren Reduktion von diabetesbedingten Endpunkten, diabetesbedingten Todesfällen, der Gesamtsterblichkeit und von Myokardinfarkten [161–163]* (zitiert nach [3]).

Da bislang keine neuen Studienergebnisse zur Überlegenheit von Metformin gegenüber Placebo oder nicht-medikamentösen Maßnahmen identifiziert wurden und auch nicht zu erwarten sind, die den Konsens von 2014 infrage stellen, bleibt nach Ansicht der Leitliniengruppe Metformin das Mittel der ersten Wahl.

5.5.1.2 Sicherheitsaspekte

Metformin kann das Risiko einer Laktatazidose, einer seltenen, aber potentiell lebensbedrohlichen Komplikation erhöhen [164]. Risikofaktoren und Situationen, in denen eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung einer Laktatazidose besteht, sind zu beachten (zum Beispiel Verschlechterung der Nierenfunktion, Dehydratation, Krankheitstage („sick days“), Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder instabile Herzinsuffizienz; siehe auch Fachinformation [164]). Unterhalb einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² ist die Metformingabe kontraindiziert. Bei einer eGFR von 30 bis 59 ml/min/1,73 m² ist eine der Nierenfunktion entsprechende Dosisanpassung zu beachten. Vor und während der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln wird von der EMA empfohlen, die Nierenfunktion regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) zu kontrollieren und die Dosis entsprechend anzupassen [164].

Die AkdÄ macht auf Informationen der britischen Arzneimittelbehörde zum Risiko verminderter Vitamin-B12-Spiegel oder eines Vitamin-B12-Mangels in Zusammenhang mit Metformin und Empfehlungen zum entsprechenden Monitoring aufmerksam [165]. Das Risiko bestehe insbesondere bei höherer Dosierung oder längerer Behandlungsdauer sowie bei Personen mit vorbestehenden Risikofaktoren. Als Beispiele für Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel werden höheres Alter, vegetarische/vegane Ernährung, Komedikation mit Protonenpumpenhemmern sowie bestimmte gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen, Gastrektomie) genannt ([166] zitiert nach [165]).

5.5.2 Kombinationstherapie

Im Rahmen der regelmäßigen Überprüfung der Aktualität des Kapitels Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels wurden ein neu erschienener RCT [167,168] und eine neu erschienene Netzwerkmetaanalyse bzw. Metaanalyse von Cochrane [151] von der Leitlineingruppe diskutiert. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe werden die Aussagen der NVL durch die neue Literatur bestätigt und es ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf an den Empfehlungen und dem Algorithmus im Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels.

Evidenzbeschreibung

In einem RCT an 5 047 Personen mit Typ-2-Diabetes wurde der Nutzen einer Therapie mit Insulin (Insulin glargin), einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid), einem GLP-1-RA (Liraglutid) und einem DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) jeweils in Kombination mit Metformin miteinander verglichen. Primärer Endpunkt war ein HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ bzw. 53 mmol/mol [168]. Kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität wurden als präspezifizierte sekundäre Endpunkte betrachtet (durchschnittliches Follow-up 5 Jahre) [167]. Teilnehmende mit einer Diabetesdauer von weniger als 10 Jahren unter Monotherapie mit Metformin und HbA1c-Werten zwischen 6,8 und 8,5% wurden zufällig den vier Therapiegruppen zugewiesen. Eine kardiovaskuläre Erkrankung lag bei 6,6% der Teilnehmenden vor, der HbA1c-Wert lag zu Beginn der Studie im Durchschnitt bei $7,5 \pm 0,5\%$ ($58,3 \pm 5,3$ mmol/mol). Der primäre Endpunkt (HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ bzw. 53 mmol/mol) wurde unter Therapie mit Glargin (26,5 pro 100 Patientenjahre) und Liraglutid (26,1 pro 100 Pat.-Jahre) seltener erreicht, als unter Glimepirid (30,4 pro 100 Pat.-Jahre) und Sitagliptin (38,1 pro 100 Pat.-Jahre). Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als niedrig bis moderat ein. Einschränkend ist das Verzerrungsrisiko der Studie z. B. mit fehlender Verblindung zu berücksichtigen. Der absolute Unterschied der HbA1c-Werte zwischen den Gruppen war gering und nach 4 Jahren lag der durchschnittliche HbA1c-Wert in den Gruppen zwischen 7,1% (Liraglutid und Glargin) und 7,3% (Glimepirid). Schwere Hypoglykämien waren selten, traten aber unter Glimepirid häufiger auf (2,2%) als unter Glargin (1,3%), Liraglutid (1,0%) oder Sitagliptin (0,7%). Eine Gewichtszunahme ($\geq 10\%$ des Ausgangsgewichts) wurde unter Glargin (13,1%) und Glimepirid (12,1%) häufiger berichtet als unter Sitagliptin (9,1%) oder Liraglutid (6,1%). Gastrointestinale Symptome waren unter Liraglutid am häufigsten (Liraglutid 43,2%; Glargin 35,7%; Glimepirid 33,7%; Sitagliptin 34,3%) [168].

Bezogen auf renale Endpunkte und MACE ergaben sich keine statistisch signifikanten Vorteile einer der medikamentösen Therapieoptionen im Vergleich zu einem der anderen Wirkstoffe oder zur Kombination der anderen Wirkstoffe. Unter Therapie mit Liraglutid traten kardiovaskuläre Erkrankungen seltener (83/1 251, 6,6%) auf als unter Sitagliptin (121/1 264, 9,6%), Glimepirid (115/1 247, 9,2%) oder Glargin (113/1 257, 9,0%) (Liraglutid vs. Sitagliptin: HR 0,68 (95% KI 0,51; 0,90); Liraglutid vs. Glimepirid: HR 0,71 (95% KI 0,53; 0,93); Glargin vs. Liraglutid: HR 1,37 (1,03; 1,82)). Im Vergleich zur Kombination der drei anderen Wirkstoffe lag die HR für die Liraglutidgruppe bei 0,71 (95% KI 0,56; 0,9)).

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz waren unter Therapie mit Liraglutid seltener (14/1 251, 1,1%), als unter Glargin (26/1 257, 2,1%), Glimepirid (30/1 247, 2,4%) oder Sitagliptin (30/1 264, 2,4%) (Liraglutid versus Kombination aus den drei anderen Wirkstoffen: HR 0,49 (95% KI 0,28; 0,86)). Für kardiovaskuläre Todesfälle ergab sich ein ähnliches Bild (Liraglutid vs. Kombination aus den drei anderen Wirkstoffen: HR 0,47 (95% KI 0,23; 0,95)). Die Gesamtmortalität war in der Liraglutidgruppe niedriger (2,1%) als in den anderen Therapiegruppen (3,2 bis 3,4%; Liraglutid versus Kombination der anderen Gruppen: HR 0,64 (95% KI 0,42; 0,97)) [167]. Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz für kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität als moderat ein. Der Einfluss einer fehlenden Verblindung spielt bei objektiven Endpunkten wie Mortalität eine untergeordnete Rolle.

Eine methodisch hochwertige systematische Übersichtsarbeit (AMSTAR-2-Kategorie hoch) untersuchte den Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-RA und DPP-4-Inhibitoren bei Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen auf patientenrelevante Langzeitendpunkte [151]. Typ-2-Diabetes war kein obligates Einschlusskriterium, allerdings wurden vorwiegend Personen mit Typ-2-Diabetes betrachtet. Es war eine Netzwerkmetaanalyse geplant, allerdings wurden nur placebo-kontrollierte Studien identifiziert. Die zu untersuchende Medikation und die Vergleichsintervention (Placebo) wurden zusätzlich zur Standardtherapie gegeben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen betrachtet.

Für DPP-4-Inhibitoren ergab sich mit hoher Aussagesicherheit der Evidenz kein statistisch signifikanter Nutzen in Bezug auf kardiovaskuläre Mortalität (OR 1,00 (95% KI 0,91; 1,09), 6 RCTs, n = 47 968, Follow-up 1-3 Jahre), fatale oder nicht-fatale Myokardinfarkte (OR 0,97 (95% KI 0,88; 1,08), 4 RCTs, n = 42 334, Follow-up 1,7-3 Jahre), Schlaganfälle (OR 1,00 (95% KI 0,87; 1,14), 5 RCTs, n = 42 588, Follow-up 1-3 Jahre), oder die Gesamtmortalität (OR 1,03 (95% KI 0,96; 1,11), 6 RCTs, n = 47 968, Follow-up 1-3 Jahre). Auch für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich kein signifikanter Unterschied (OR 0,99 (95% KI 0,8; 1,23), 4 RCTs, n = 42 334, Follow-up 1,7-3 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft aufgrund von Inkonsistenz) [151]. Eine Pankreatitis trat in den betrachteten Studien unter DPP-4-Inhibitoren häufiger auf als unter der Vergleichsintervention (OR 1,63 (95% KI 1,12; 2,37), 5 RCTs, n = 47 684, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft wegen fehlender Präzision), für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Hypoglykämien und Frakturen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Unter Therapie mit GLP-1-RA traten kardiovaskuläre Todesfälle, Schlaganfälle und Gesamtmortalität seltener auf als unter der Vergleichstherapie (kardiovaskuläre Mortalität OR 0,87 (95% KI 0,79; 0,95), 6 RCTs, n = 46 093; Schlaganfälle OR 0,87 (95% KI 0,77; 0,98), 5 RCTs, n = 42 910; Gesamtmortalität OR 0,88 (95% KI 0,82; 0,95), 7 RCTs, n = 46 393; Aussagesicherheit der Evidenz für alle drei Endpunkte hoch). Für Myokardinfarkte (OR 0,89 (95% KI 0,78; 1,01), 5 RCTs, n = 42 910, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft aufgrund von Inkonsistenz) und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (OR 0,95 (95% KI 0,85; 1,06), 6 RCTs, n = 36 930, Aussagesicherheit der Evidenz hoch) waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde unter GLP-1-RA seltener berichtet, als unter der Vergleichsintervention (OR 0,61 (95% KI 0,44; 0,84), 1 RCT, n = 3 297, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund mangelnder Präzision, geringer Studienanzahl und Ereignisrate).

Unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren traten kardiovaskuläre Todesfälle (OR 0,82 (95% KI 0,70; 0,95)) und Todesfälle insgesamt (OR 0,84 (95% KI 0,74; 0,96)) seltener auf als unter der Vergleichstherapie (5 RCTs, n = 24 962, Follow-up 0,8-3,5 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft wegen Inkonsistenz). Es wurden weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz berichtet (OR 0,65 (95% KI 0,59; 0,71), 5 RCTs, n = 24 962, Aussagesicherheit der Evidenz hoch). Hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen und Myokardinfarkten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beschrieben (Aussagesicherheit der Evidenz moderat bzw. hoch). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren seltener berichtet (OR 0,59 (95% KI 0,43; 0,82), 2 RCTs, n = 8 474, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, mangelnden Präzision bei geringer Ereignisrate) als unter der Vergleichstherapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich bezogen auf das Risiko für Hypoglykämien (Aussagesicherheit der Evidenz moderat), Pankreatitis (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig) und Frakturen (Aussagesicherheit der Evidenz hoch) nicht [151].

5.5.3 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

SGLT2-Inhibitoren hemmen den Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 (englisch Sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere, über den 90% der glomerulär filtrierten Glukose rückresorbiert wird, und erhöhen so die renale Glukoseausscheidung.

5.5.3.1 Evidenzbasis

In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu SGLT2-Inhibitoren, die „harte“, patientenrelevante klinische Endpunkte untersuchten, wurden vier Studien (EMPA-REG OUTCOME [149], CANVAS-Programm [169], DECLARE-TIMI 58 [170], CREDENCE [171]) identifiziert. Die Suche in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank erfolgte zweizeitig im März 2018, sowie als Update-Recherche im Dezember 2019, da innerhalb des Bearbeitungszeitraumes weitere Studien publiziert worden waren (siehe [Leitlinienreport, 2. Auflage](#) [8]). In der Gruppe diskutiert wurden nur die Studien, die Ergebnisse zu den priorisierten Endpunkten berichteten. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf die Substanzen Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin eingegrenzt worden. Von der Leitliniengruppe wurde eine Metaanalyse zu drei der RCTs in die Diskussion eingebracht [148]. Aus methodischen und klinischen Gründen erfolgte die Bewertung der Substanzen jedoch primär auf Grundlage der Einzelstudien.

Bei der EMPA-REG OUTCOME-Studie [149], dem CANVAS-Programm [169] und der DECLARE-TIMI 58-Studie [170] handelt es sich um Nicht-Unterlegenheitsstudien, die im Zusammenhang mit der Häufung kardiovaskulärer Ereignisse unter Rosiglitazon von den Zulassungsbehörden eingefordert worden waren. Für die Testung auf Nicht-Unterlegenheit wurde eine obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Hazard Ratio (HR) von < 1,3 festgelegt. War dieses Kriterium erfüllt, wurden weitere vordefinierte Endpunkte hierarchisch getestet. Bei der Bewertung von Nicht-Unterlegenheitsstudien ist der Vergleich von Per-Protocol- und Intention-to-treat-Analyse wichtig [172]. Dies fehlte teilweise oder wurde unzureichend dargestellt. Bei der CREDENCE-Studie handelt es sich um eine Überlegenheitsstudie, welche die Effekte der Canagliflozintherapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie untersuchte (siehe Absatz zu Canagliflozin) [171].

In allen oben genannten Studien wurde der jeweilige SGLT2-Hemmer mit Placebo als Add-on zur Standardtherapie verglichen. Eine Adjustierung der Standardtherapie zum Erreichen der Zielwerte der jeweils geltenden regionalen Leitlinien war möglich. Hierdurch wollte man erreichen, von der Glukosekontrolle unabhängige Effekte zu beobachten. Durch die individuelle Anpassung der Medikation kann sich ein geringes Verzerrungsrisiko durch eine mögliche Entblindung ergeben. Die Adjudizierung der Endpunkte erfolgte aber durch ein unabhängiges, verblindetes Gremium.

Die Rate an vorzeitigen Abbrüchen der Studienmedikation war in den Studien insgesamt hoch, war aber zwischen Interventions- und Vergleichsarm ähnlich oder höher in der Placebo-Gruppe (EMPA-REG Outcome-Studie: Empagliflozin 23,4% vs. Placebo 29,3%; CANVAS-Programm: Canagliflozin 29,2% vs. Placebo 29,9%; CREDENCE-Studie: Canagliflozin 24,7% vs. Placebo 29,9%; DECLARE-TIMI 58-Studie: Dapagliflozin 21,1% vs. Placebo 25,1%). Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos waren in den Studien unterschiedlich, was die vergleichende Betrachtung erschwerte. Während in der EMPA-REG OUTCOME-Studie (Empagliflozin) [149] nur Patient*innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung untersucht wurden, lag der Anteil dieser Patient*innen in den Studien zu Canagliflozin (CANVAS-Programm (65,6%) [169], CREDENCE (50,4%) [171]) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58-Studie (40,6%) [170]) deutlich niedriger.

Eine vergleichende Tabelle der kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren zeigt Tabelle 25. Weiterführende Informationen zu den Einschlusskriterien und Subgruppenanalysen und die Interpretation der Evidenz sind in Tabelle 24, Kapitel 5.4 Rationale für den Algorithmus und in den Evidenztabellen im [Leitlinienreport, 2. Auflage](#) zu finden [8]. Im Folgenden werden die Effektstärken für die von der Expertengruppe als relevant erachteten Outcomes für jeden Wirkstoff einzeln dargestellt. Ausführliche Informationen zu den Studien, siehe Evidenztabellen im [Leitlinienreport, 2. Auflage](#) [8].

Empagliflozin

In der EMPA-REG OUTCOME-Studie war Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall) (HR 0,86 (95% KI 0,74; 0,99)) in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und knapp überlegen [149]. In der Per-Protocol-Analyse wurde Überlegenheit knapp nicht erreicht (HR 0,86 (95% KI 0,75; 1,00)). In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Empagliflozin-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (3,7% vs. 5,9%). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Empagliflozin 4,5%, Placebo 5,2%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Empagliflozin 3,2%, Placebo 2,6%) unterschied sich kaum. Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (2,7% vs. 4,1%; HR 0,65 (95% KI 0,50; 0,85)) und eine geringere Gesamtmortalitätsrate unter Therapie mit Empagliflozin (5,7% vs. 8,3%; HR 0,68 (95% KI 0,57; 0,82)). Nach dem statistischen Analyseplan sind diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Im Studienverlauf waren stille Myokardinfarkte aus dem primären Endpunkt herausgenommen worden. Alle Änderungen des Protokolls fanden vor der Entblindung statt. Die Reduktion der durch Herzinsuffizienz

bedingten Hospitalisierungen war durch die Patient*innen ohne bekannte Herzinsuffizienz-Diagnose getriggert. Hypoglykämien traten unter Therapie mit Empagliflozin nicht häufiger auf als unter Therapie mit Placebo (Hypoglykämien allgemein: Empagliflozin 27,8%, Placebo 27,9%; Hypoglykämien mit Notwendigkeit von Fremdhilfe: Empagliflozin 1,3%, Placebo 1,5%). Genitale Infektionen wurden in der Empagliflozin-Gruppe häufiger berichtet (Empagliflozin 6,4%, Placebo 1,8%). Es traten eine diabetische Ketoazidose in der Placebo-Gruppe auf (1/2 333, < 0,1%) und vier in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe (4/4 687, 0,1%) [149]. Ein präspezifizierter renaler Endpunkt, bestehend aus neu aufgetretener Makroalbuminurie, einer Verdopplung des Serum-Kreatinins (und eGFR ≤ 45 ml/min), der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renalem Tod wurde von mehr Proband*innen in der Placebo-Gruppe erreicht, als in der Empagliflozin-Gruppe (Empagliflozin 525/412 (12,7%) vs. Placebo 388/2 061 (18,8%); HR 0,61 (95% KI 0,53; 0,70)). In diese Analyse waren nur Patient*innen eingeschlossen worden, bei denen zu Beginn keine Makroalbuminurie vorlag und bei denen die vorgegebenen Werte vorhanden waren [157].

Canagliflozin

Das CANVAS-Programm fand, dass Canagliflozin im Vergleich zu Placebo bezogen auf einen kardiovaskulären Kompositendpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall und nicht-tödlichem Herzinfarkt, in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und überlegen war (HR 0,86 (95% KI 0,75; 0,97)) [169]. Eine Überlegenheit in Bezug auf die Gesamtmortalität konnte nicht nachgewiesen werden (Canagliflozin 17,3 vs. Placebo 19,5 pro 1 000 Patient*innenjahre; HR 0,87 (95% KI 0,74; 1,01)). Krankenhausaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz (HR 0,67 (95% KI 0,52; 0,87)) und ein renaler Kompositendpunkt traten unter Therapie mit Canagliflozin seltener auf. Aufgrund der hierarchischen Testung sind letztere Ergebnisse als hypothesengenerierend zu betrachten. In Bezug auf die Rate an Hypoglykämien wurde für die beiden Gruppen kein klinisch relevanter Unterschied beobachtet (Canagliflozin 50/1 000, Placebo 46,4/1 000 Patient*innenjahre). Infektionen des männlichen Genitals und mykotische genitale Infektionen bei Frauen traten in der Canagliflozin-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (Canagliflozin 34,9 vs. Placebo 10,8/1 000, bzw. 68,8 vs. 17,5/1 000 Patient*innenjahre). Diabetische Ketoazidosen wurden mit einer Ereignisrate von 0,6/1 000 Patient*innenjahre in der Canagliflozin-Gruppe und 0,3/1 000 Patient*innenjahre in der Placebo-Gruppe angegeben. Neben den zuvor bereits bekannten unerwünschten Nebenwirkungen des SGLT2-Inhibitors zeigte sich eine erhöhte Rate an Amputationen (6,3 vs. 3,4 pro 1 000 Patient*innenjahre; HR 1,97 (95% KI 1,41; 2,75)) und Frakturen (HR 1,26 (95% KI 1,04; 1,52)) [169].

Das CANVAS-Programm bestand aus den Daten zweier RCTs (CANVAS und CANVAS-R). CANVAS war 2009 als Zulassungsstudie gestartet worden. Nach Veröffentlichung der Interimsdaten und Herausgabe der neuen Anforderungen der FDA wurde CANVAS-R gestartet, um diese Regularien zu erfüllen. Das Studiendesign ist durch die Entblödung von CANVAS und die Verwendung der CANVAS-Daten in der gepoolten Studie komplex und methodisch schwer zu bewerten. Ein Verzerrungsrisiko ergibt sich aus der Einbeziehung aller randomisierten Proband*innen in die Analyse des Kompositendpunktes. Eine Sensitivitätsanalyse durch eine Per-Protocol-Analyse wurde nicht dargestellt.

In der CREDENCE-Studie wurde die Therapie mit Canagliflozin mit Placebo als Add-on zur Standardtherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung mit Albuminurie verglichen [171]. Die Studie war nach einer Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen worden. Canagliflozin war der Therapie mit Placebo in Bezug auf den primären Kompositendpunkt, bestehend aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serum-Kreatinins, renalem oder kardiovaskulärem Tod überlegen (Canagliflozin 11,1%, Placebo 15,5%; HR 0,70 (95% KI 0,59; 0,82)). Auch die Kompositendpunkte aus kardiovaskulärem Tod oder Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz (Canagliflozin 8,1%, Placebo 11,5%; HR 0,69 (95% KI 0,57; 0,83)), kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Canagliflozin 9,9%, Placebo 12,2%; HR 0,80 (95% KI 0,67; 0,95)) und Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Canagliflozin 4,0%, Placebo 6,5%; HR 0,61 (95% KI 0,47; 0,80)) traten unter Canagliflozin seltener auf als unter der Vergleichstherapie. Auch bezogen auf den Kompositendpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serum-Kreatinins oder renalem Tod war Canagliflozin in der Studie überlegen (Canagliflozin 6,9%, Placebo 10,2%; HR 0,66 (95% KI 0,53; 0,81)). In Bezug auf die Gesamtmortalität ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (Canagliflozin 7,6%, Placebo 9,1%; HR 0,83 (95% KI 0,68; 1,02)). In Bezug auf Hypoglykämien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe (Canagliflozin 225/2 200, Placebo 240/2 197; HR 0,92 (95% KI 0,77; 1,11)). Diabetische Ketoazidosen traten unter Therapie mit Canagliflozin häufiger auf als unter Placebo (Canagliflozin 11/2 200, Placebo 1/2 197; HR 10,80 (95% KI 1,39; 83,65)). Ebenso wurden genitale mykotische Infektionen häufiger in der Canagliflozin-Gruppe berichtet (Männer: Canagliflozin 28/1 439, Placebo 3/1 466; HR 9,30 (95% KI 2,83; 30,60); Frauen: Canagliflozin 22/761, Placebo 10/731; HR 2,10 (95% KI 1,00; 4,45)). Frakturen und Amputationen traten in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf (Frakturen: Canagliflozin 3,0%, Placebo 3,1%, Amputationen: Canagliflozin 3,2%, Placebo 2,9%) [171]. Der Vertrieb von Canagliflozin wurde 2014 eingestellt (Stand 3. Juli 2020).

Dapagliflozin

In der DECLARE-TIMI-58-Studie war die Therapie mit Dapagliflozin der Therapie mit Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall (MACE)) nicht unterlegen (8,8% vs. 9,4%; HR 0,93 (95% KI 0,84; 1,03)) [170]. Die Therapie mit Dapagliflozin führte in der Studie zu einer niedrigeren Rate an kardiovaskulären Todesfällen oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Dapagliflozin 4,9%, Placebo 5,8%; HR 0,83 (95% KI 0,73; 0,95)). Die Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse wichen kaum ab (MACE: HR 0,94 (95% KI 0,85; 1,05), kardiovaskuläre Todesfälle oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR 0,83 (95% KI 0,72; 0,95)). In der explorativen Analyse waren in der Dapagliflozin-Gruppe Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz seltener (Dapagliflozin 2,5%, Placebo 3,3%), die Rate für das Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle war in der Studie für beide Gruppen gleich (Dapagliflozin 2,9%, Placebo 2,9%). Für die Gesamtmortalität war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Renale Ereignisse, definiert als Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder Tod renaler oder kardiovaskulärer Ursache, traten in der Behandlungsgruppe seltener auf als unter Placebo (Dapagliflozin 4,3%, Placebo 5,6%; HR 0,76 (95% KI 0,67; 0,87)). Gemäß dem statistischen Analyseplan kann dieser Effekt nur hypothesesgenerierend gewertet werden. Nach Veröffentlichung der Daten aus der EMPA-REG-OUTCOME-Studie waren Endpunkte ergänzt worden. Die Änderung des Protokolls fand vor der Entblindung statt.

Hypoglykämien traten in der Dapagliflozin-Gruppe seltener auf als unter Therapie mit Placebo (Dapagliflozin 58/8 574, 0,7%, Placebo 83/8 569, 1,0%; HR 0,68 (95% KI 0,49; 0,95)). Es wurden unter Therapie mit Dapagliflozin mehr Fälle diabetischer Ketoazidosen und genitaler Infektionen berichtet als unter Therapie mit Placebo (Diabetische Ketoazidose: Dapagliflozin 0,3%, Placebo 0,1%; HR 2,18 (95% KI 1,10; 4,30); genitale Infektionen: Dapagliflozin 0,9%, Placebo 0,1%; HR 8,36 (95% KI 4,19; 16,68)). Sechs Fälle von Fournier-Gangränen wurden in der Studie beschrieben, einer in der Dapagliflozin-Gruppe und fünf Fälle unter Therapie mit Placebo [170].

In der DAPA-HF-Studie wurden insgesamt 4 744 Teilnehmende mit LVEF ≤ 40% und NYHA II-IV zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Bei 2 605 Personen (55%) lag der HbA1c-Wert < 6,5% (48 mmol/mol); bei 1 748 (67%) von diesen bei ≥ 5,7% (39 mmol/mol) und bei 857 Personen (33%) < 5,7% (39 mmol/mol) [154,173]. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes (vorbestehende Diagnose oder HbA1c-Wert ≥ 6,5% bzw. 48 mmol/mol beim Screening).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74 (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). In der Subgruppe der Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (HbA1c ≥ 6,5% bzw. 48 mmol/mol, 45% der Gesamtpopulation, n = 2 139) war der Effekt mit 20% (215/1 075) vs. 25,5% (271/1 064) (HR 0,75 (95% KI 0,63; 0,90); ARR 5,5%) konsistent [173]. Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (13,3% vs. 16,7%; HR 0,78 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%; HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)) [173].

Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Endpunktstudie (VERTIS CV Study) war zum Zeitpunkt der Bearbeitung (Stand 12.06.2020) noch nicht im Volltext verfügbar.

5.5.3.2 Sicherheitsaspekte der SGLT2-Inhibitoren

Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind jeweils die Fachinformationen zu beachten (z. B. Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz). Ausgewählte, für die Versorgung als besonders relevant eingeschätzte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden hier entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) nennt als eine sehr häufige Nebenwirkung (≥ 1/10) für Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin Hypoglykämien bei der Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin [174–176]. Weiterhin werden als häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10) Harnwegsinfektionen (teilweise einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis), genitale Infektionen (bei Canagliflozin: Balanitis oder Balanoposthitis häufig, Vulvovaginale Kandidose sehr häufig) und Polyurie angegeben. Volumenmangel bzw. Dehydrierung tritt nach Angaben der EMA gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) auf, Durst je nach Wirkstoff gelegentlich (Dapagliflozin) bis häufig (Empagliflozin, Canagliflozin) [174–176]. Insbesondere bei Älteren und bei gleichzeitiger Anwendung von Diurektika ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei akuter Krankheit („sick days“) scheint es günstig, die Therapie zu pausieren. Die ggf. auftretende Gewichtsreduktion durch Verlust von Glukose über den Urin ist bei Gebrechlichkeit (Frailty) unerwünscht und zu berücksichtigen.

Unter Therapie mit SGLT2-Hemmern kann es zu einer atypischen diabetischen Ketoazidose kommen [114]. Zu den Besonderheiten zählt, dass keine Ketonkörper im Urin nachweisbar sein müssen und die Blutglukose durch die vermehrte renale Ausscheidung nur mäßig erhöht, oder sogar normal sein kann. Beispiele für Risikosituationen und empfohlene Maßnahmen sind in der Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Ärzteblatt dargestellt [114] (siehe auch Anhang 8). Weitere Informationen und Angaben zur Häufigkeit sind im Assessment-Report der EMA zu finden [177].

Bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren wurde in seltenen Fällen das Auftreten von Fournier-Gangränen (nekrotisierende Fasziitis des Perineums) beobachtet. Während von einer Fournier-Gangrān allgemein fast ausschließlich Männer betroffen sind, traten diese in Verbindung mit der SGLT2-Hemmer-Therapie auch bei Frauen auf [178]. Bei Verdacht auf eine Fournier-Gangrān ist die Gabe des SGLT2-Hemmern sofort zu beenden und akut eine adäquate Therapie einzuleiten. Bezogen auf die oben betrachteten Studien zu SGLT-2-Inhibitoren wurde das Auftreten von Fournier-Gangränen einzig in den Studien zu Dapagliflozin erwähnt (siehe oben).

Der SGLT2-Inhibitor Canagliflozin wurde durch Daten aus dem CANVAS-Programm mit einem erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremität in Verbindung gebracht [179,180]. Auch wenn für Dapagliflozin und Empagliflozin ein erhöhtes Risiko bis dato nicht beobachtet worden war, empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC) 2017 aufgrund nicht auszuschließender Gruppeneffekte und nicht vollständig vorliegender Daten, einen entsprechenden Warnhinweis in die Produktinformation der SGLT2-Inhibitoren aufzunehmen [179]. In den später veröffentlichten Studien DECLARE-TIMI 58 und CREDENCE war die Rate an Amputationen zwischen Behandlungs- und Placebo-Gruppe vergleichbar (Dapagliflozin 1,4% vs. Placebo 1,3%; Canagliflozin 3,2% vs. Placebo 2,9%). Daten über Amputationen waren in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie primär nicht erfasst worden, in einer post-hoc-Analyse zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Empagliflozin (1,9%) und Placebo (1,8%) [181]. Es ist wichtig, alle Patient*innen unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren auf die routinemäßige, vorbeugende Fußpflege hinzuweisen.

Die US-amerikanische FDA warnte 2015 in einer Mitteilung zur Sicherheit von Arzneimitteln (Drug Safety communication) vor einem erhöhten Risiko für Frakturen unter Therapie mit Canagliflozin und stellte auch Empagliflozin und Dapagliflozin unter besondere Beobachtung [182]. In den Risikomanagement-Plänen der EMA werden Knochenbrüche bei Canagliflozin als ein wichtiges identifiziertes Risiko aufgeführt und bei Empagliflozin als ein potenzielles Risiko [183,184]. Für Dapagliflozin haben sich in der DECLARE-Studie keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo ergeben [170].

Tabelle 25: Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren

Endpunkte	Empagliflozin / EMPA-REG OUTCOME [149]	Canagliflozin / CANVAS-Programm [169]	Canagliflozin / CREDENCE [171]	Dapagliflozin / DECLARE-TIMI 58 [170]
Anzahl Patient*innen (n)	7 020	10 142	4 401	17 160
Population	CVD: 100% Herzinsuffizienz: 10,1%	CVD: 66% Herzinsuffizienz: 14,4%	CVD: 50,4% CKD mit Albuminurie: 100% Herzinsuffizienz: 14,8%	CVD: 41% Herzinsuffizienz: 10,0%
Mediane Beobachtungszeit	3,1 Jahre	2,4 Jahre	2,6 Jahre	4,2 Jahre
Gesamt mortalität	5,7% vs. 8,3% HR 0,68 (0,57; 0,82) ^[a]	17,3 vs. 19,5 (pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,87 (0,74; 1,01)	7,6% vs. 9,1% HR 0,83 (0,68; 1,02) ^[a]	6,2% vs. 6,6% HR 0,93 (0,82; 1,04) ^[a]
MACE ^[c]	10,5% vs. 12,1% HR 0,86 (0,74; 0,99)	26,9 vs. 31,5 (pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,86 (0,75; 0,97)	9,9% vs. 12,2% HR 0,80 (0,67; 0,95)	8,8% vs. 9,4% HR 0,93 (0,84; 1,03)
CV-Tod oder HHF	5,7% vs. 8,5% ^[b] HR 0,66 (0,55; 0,79) ^[a]	16,3 vs. 20,8 (pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,78 (0,67; 0,91) ^[a]	8,1% vs. 11,5% HR 0,69 (0,57; 0,83)	4,9% vs. 5,8% HR 0,83 (0,73; 0,95)
HHF	2,7% vs. 4,1% HR 0,65 (0,50; 0,85) ^[a]	5,5 vs. 8,7 (pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,67 (0,52; 0,87) ^[a]	4,0% vs. 6,4% HR 0,61 (0,47; 0,8)	2,5% vs. 3,3% HR 0,73 (0,61; 0,88) ^[a]
Renale Kompositendpunkte ^[d]	12,7% vs. 18,8% HR 0,61 (0,53; 0,7) ^[a]	5,5 vs. 9,0 (pro 1 000 Pat.-Jahre) HR 0,60 (0,47; 0,77) ^[a]	6,9% vs. 10,2% HR 0,66 (0,53; 0,81)	1,5% vs. 2,8% HR 0,53 (0,43; 0,66) ^[a]

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingekraut dargestellt

[b] Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulär bedingter Tod ohne Tod durch Schlaganfall

[c] Unterschiedliche MACE (major adverse cardiovascular event):

- EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-Programm, CREDENCE: CV-Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall
- DECLARE-TIMI 58: CV-Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall

[d] Unterschiedliche renale Kompositendpunkte (es wurden die Kompositendpunkte dargestellt, die sich am meisten unter den Studien ähnelten):

- EMPA-REG OUTCOME: neu aufgetretene Makroalbuminurie; Verdopplung des Serum-Kreatinins (und eGFR ≤ 45 ml/min), Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renaler Tod (nach [157]); Eingeschlossen in diese Analyse waren nur Patienten, bei denen zu Beginn keine Makroalbuminurie vorlag und bei denen vorgegebene Werte vorhanden waren
- CANVAS-Programm: ≥ 40% Reduktion der eGFR, Nierenersatzverfahren oder renaler Tod
- CREDENCE: Terminale Niereninsuffizienz (Dialyse, Nierentransplantation, eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), Verdopplung des Serum-Kreatinins oder renaler Tod
- DECLARE-TIMI 58: ≥ 40% Reduktion der eGFR zu < 60 ml/min, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder renaler Tod

CKD: chronische Nierenerkrankung, CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HHF: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, HR: Hazard Ratio (95% Kl) angegeben als Verum vs. Placebo, Kl: Konfidenzintervall, Pat.: Patient*innen.

5.5.4 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)

GLP-1-Rezeptoragonisten ahmen die Wirkung des körpereigenen Hormons GLP-1 (englisch Glucagon-like Peptide-1) nach, welches die glukoseabhängige Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas stimuliert und die Glukagon-Ausschüttung supprimiert. GLP-1 bewirkt darüber hinaus eine Verzögerung der Magenentleerung und Appetithemmung, was zur Gewichtsabnahme beiträgt. Die zum Zeitpunkt der Bearbeitung zugelassenen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe werden überwiegend als Injektion verabreicht. Semaglutid steht auch als Tablette zur Verfügung.

5.5.4.1 Evidenzbasis

In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs, die den Effekt der Therapie mit GLP-1-RA auf „harte“ patientenrelevante klinische Endpunkte verglichen, wurden kardiovaskuläre Endpunktstudien zu Semaglutid (SUSTAIN-6 [185], PIONEER 6 [186]), Liraglutid (LEADER [187]), Exenatid (EXSCEL [188]), Albiglutid (Harmony Outcomes [189]), Lixisenatid (ELIXA [153]) und Dulaglutid (REWIND [152]) identifiziert. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf diese Substanzen eingegrenzt worden. Neben der initialen Recherche im März 2018 erfolgte eine Up-Date-Recherche im Dezember 2019, um Studien, die im Laufe der Bearbeitung publiziert wurden, zu erfassen.

Bis auf die REWIND-Studie, die als Überlegenheitsstudie konzipiert war, waren alle Studien als Nicht-Unterlegenheitsstudien angelegt worden, um die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit der GLP-1-RA nachzuweisen, wie es von den Zulassungsbehörden gefordert worden war. Der jeweilige GLP-1-Rezeptoragonist wurde gegen Placebo als Add-on zur Standardtherapie getestet. Die Standardtherapie durfte zum Erreichen regional geltender Zielwerte angepasst werden, um von der Glukoseeinstellung unabhängige Effekte zu beobachten. Die Grenze für Nicht-Unterlegenheit wurde in der SUSTAIN-6- und der PIONEER 6-Studie bei < 1,8 als obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (95% KI) der Hazard Ratio (HR) festgesetzt, für Überlegenheit bei < 1,0 [185,186]. In den anderen Studien lag die Grenze für Nicht-Unterlegenheit bei < 1,3. Eine vergleichende Tabelle der kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA zeigt Tabelle 26. Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos waren in den Studien unterschiedlich. Dies erschwert die vergleichende Beurteilung. In der Studie zu Lixisenatid (ELIXA) wurden beispielsweise ausschließlich Menschen mit Typ-2-Diabetes und Myokardinfarkt bzw. Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris innerhalb der vorangegangenen 180 Tage betrachtet, während die Kriterien zur Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung in der SUSTAIN- und PIONEER-6-Studie (Semaglutid) z. B. formal bereits dann erfüllt waren, wenn das Alter der Probandin/des Probanden mindestens 50 Jahre betrug und die eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² lag. Bei der Beurteilung der Studienergebnisse sind diese Unterschiede zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen waren nicht immer eindeutig. Beispielsweise reduzierten die Substanzen der Wirkstoffgruppe zwar renale Endpunkte, welche Patientengruppen aber am ehesten profitieren, lässt sich auf Basis der Subgruppenanalysen nicht eindeutig ableiten [8]. Weiterführende Informationen zu den Einschlusskriterien und Subgruppenanalysen und die Interpretation der Evidenz sind in Tabelle 24, Kapitel 5.4 Rationale für den Algorithmus und in den Evidenztabellen im [Leitlinienreport, 2. Auflage](#) zu finden [8]. Im Folgenden werden die Effektstärken für die von der Expertengruppe als relevant erachteten Outcomes für jeden Wirkstoff einzeln dargestellt. Ausführliche Informationen zu den Studien, siehe Evidenztabellen im [Leitlinienreport, 2. Auflage](#) [8].

Liraglutid (LEADER)

In der LEADER-Studie war die einmal tägliche Gabe von Liraglutid im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und knapp überlegen (Liraglutid 13,0%, Placebo 14,9%; HR 0,87 (95% KI 0,78; 0,97)) [187]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Liraglutid-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (4,7 vs. 6,0%; HR 0,78 (95% KI 0,66; 0,93)). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Liraglutid 6,0%, Placebo 6,8%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Liraglutid 3,4%, Placebo 3,8%) unterschied sich kaum. In der Analyse der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen (Liraglutid 4,7%, Placebo 5,3%; HR 0,87 (95% KI 0,73; 1,05)). Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Gesamtmortalität unter Therapie mit Liraglutid (8,2% vs. 9,6%; HR 0,85 (95% KI 0,74; 0,97)) und eine geringere Rate an Teilnehmer*innen, die den renalen Kompositendpunkt erreichten (5,7 vs. 7,2%; HR 0,78 (95% KI 0,67; 0,92)). Laut statistischem Analyseplan waren diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Die Rate an schweren Hypoglykämien war unter Placebo höher (153/4 672, 3,3%) als unter Liraglutid (114/4 668, 2,4%). Gastrointestinale Nebenwirkungen, die zu einem anhaltenden Studienabbruch führten, wie Übelkeit (1,6 vs. 0,4%), Erbrechen (0,7

vs. < 0,1%) und Diarrhoe (0,6 vs. 0,1%) traten unter Therapie mit Liraglutid häufiger auf als unter Placebo. In Bezug auf akute Pankreatitiden war kein klinisch relevanter Unterschied nachweisbar (0,4 vs. 0,5%). Die Gesamtrate an benignen und malignen Neoplasien war in der Liraglutid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe erhöht, der Unterschied war nicht signifikant (10,1 vs. 9,0%). Akute Gallensteinleiden traten in der Behandlungsgruppe häufiger auf (Liraglutid 3,1% vs. Placebo 1,9%) [187].

In der Subgruppenanalyse bezogen auf den primären Endpunkt stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko bzw. Nierenfunktion fanden sich konsistent positive Effekte für Patient*innen mit kardiovaskulärer Erkrankung und Patient*innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten in der Auswertung keinen Vorteil und für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² waren die Effekte nicht signifikant [187].

Exenatid (EXSCEL)

In der EXSCEL-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Exenatid (2 mg) im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall nicht unterlegen (Exenatid 11,4% vs. Placebo 12,2%; HR 0,91 (95% KI 0,83; 1,00)), aber nicht überlegen [188]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes unterschieden sich die Behandlungs- und Placebo-Gruppe nicht wesentlich voneinander und auch ein signifikanter Vorteil in Bezug auf Krankenhausinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich nicht (3,0% vs. 3,1%). Die Gesamt mortalität war in der Behandlungsgruppe niedriger (Exenatid 6,9%, Placebo 7,9%; HR 0,86 (95% KI 0,77; 0,97)) als in der Placebo-Gruppe. Laut statistischem Analyseplan ist dieser Effekt als hypothesengenerierend zu werten. Ein renaler Kompositendpunkt wurde im Rahmen der Hauptpublikation nicht berichtet. Die Rate an Teilnehmer*innen mit terminaler Niereninsuffizienz im Studienverlauf wurden mit 0,7% (Exenatide 55/7 344) und 0,9% (Placebo 65/7 389) angegeben.

Die Abbruchrate der Studienmedikation war sehr hoch und lag in beiden Gruppen bei über 40% (Exenatid 43,0%, Placebo 45,2%). Die angegebenen Gründe waren in beiden Gruppen ähnlich (Patientenentscheidung: Exenatid 30,3%, Placebo 32,0%) und die Rate an schweren unerwünschten Effekten, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, traten in beiden Gruppen ähnlich oft auf (1,5% vs. 1,4%). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (Exenatid 4,5%, Placebo 1,5%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (3,4% vs. 1,8%) traten unter Exenatid häufiger auf. Die Anzahl an Patient*innen, bei denen im Rahmen der Studie mindestens eine schwere Hypoglykämie auftrat, wurde mit 247 (3,4%) in der Exenatid- und 219 (3,0%) für die Placebo-Gruppe angegeben. Die Raten an nicht-traumatischen Amputationen (jeweils 1,7%) und Retinopathie (2,9% vs. 3,2%) unterschieden sich in den Gruppen nicht wesentlich [188].

Semaglutid s.c. (SUSTAIN-6)

Die SUSTAIN-6-Studie untersuchte den Effekt der Therapie mit einer einmal wöchentlichen Gabe von Semaglutid (0,5 oder 1 mg) auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu Placebo [185]. Zu Beginn war bei 83% der Studienteilnehmer*innen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, eine chronische Nierenerkrankung oder beides bekannt. Der primäre Endpunkt trat in der Behandlungsgruppe seltener auf als unter Placebo (Semaglutid 6,6%, Placebo 8,9%; HR 0,74 (95% KI 0,58; 0,95)). Die Testung auf Überlegenheit war nicht präspezifiziert und nicht für multiples Testen angepasst. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten ergab sich der Hinweis auf eine geringere Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen in der Behandlungsgruppe (Semaglutid 1,6%, Placebo 2,7%; HR 0,61 (95% KI 0,38; 0,99)). Bei kardiovaskulären Todesfällen (Semaglutid 2,7%, Placebo 2,8%; HR 0,98 (95% KI 0,65; 1,48)) und nicht-tödlichen Herzinfarkten (Semaglutid 2,9%, Placebo 3,9%; HR 0,74 (95% KI 0,51; 1,08)) zeigte sich in der Studie kein signifikanter Unterschied. Bezogen auf die Gesamt mortalität und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. In der Behandlungsgruppe wurde der renale Kompositendpunkt (Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins und Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min pro 1,73 m² oder Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens) seltener erreicht als unter Placebo (3,8% vs. 6,1%; HR 0,64 (95% KI 0,46; 0,88)). Die Rate an retinalen Komplikationen war unter Therapie mit Semaglutid höher als unter Placebo (3,0% vs. 1,8%; HR 1,76 (95% KI 1,11; 2,78)) (siehe auch Kapitel 5.5.4.2 Sicherheitsaspekte der GLP-1-RA). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (gastrointestinale Störungen: Semaglutid 0,5 mg: 50,7%, Semaglutid 1,0 mg: 52,3%, Placebo 0,5 mg: 35,7%, Placebo 1,0 mg: 35,2%) und führten häufiger zu einem Abbruch der Therapie. Es wurde unter Semaglutid im Vergleich zu Placebo eine höhere Abbruchrate beobachtet (Semaglutid 0,5 mg: 19,9%,

Semaglutid 1,0 mg: 22,6%, Placebo 0,5 mg: 18,3%, Placebo 1,0 mg: 19,3%), die zu einem großen Teil auf gastro-intestinale Nebenwirkungen zurückzuführen war. Hinsichtlich Hypoglykämien (schwere oder symptomatische Hypoglykämien) wurden folgende Raten berichtet: Semaglutid 0,5 mg: 23,1%, Semaglutid 1,0 mg: 21,7%, Placebo 0,5 mg: 21,5%, Placebo 1,0 mg: 21,0% [185].

Semaglutid oral (PIONEER 6)

In der PIONEER-6-Studie war die orale Gabe von Semaglutid in Bezug auf den primären Kompositendpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt) im Vergleich zu Placebo nicht unterlegen und in der hierarchischen Testung nicht überlegen (Semaglutid oral 3,8%, Placebo 4,8%; HR 0,79 (95% KI 0,57; 1,11)) [186]. Zu Studienbeginn waren bei 84,7% der Proband*innen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, eine chronische Nierenerkrankung oder beides bekannt. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten ergab sich der Hinweis auf eine geringere Rate an kardiovaskulären Todesfällen in der Semaglutid-Gruppe (Semaglutid oral 0,9%, Placebo 1,9%; HR 0,49 (95% KI 0,27; 0,92)), während sich für nicht-tödliche Herzinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle in der Studie keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen (nicht-tödliche Herzinfarkte: Semaglutid oral 2,3%, Placebo 1,9%; HR 1,18 (95% KI 0,73; 1,90); nicht-tödliche Schlaganfälle: Semaglutid oral 0,8%, Placebo 1,0%; HR 0,74 (95% KI 0,35; 1,57)). Die Gesamt mortalität war in der Semaglutid-Gruppe niedriger (1,4%) als in der Placebo-Gruppe (2,8%) (HR 0,51 (95% KI 0,31; 0,84)). Bezogen auf Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen war kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Diese Ergebnisse sind nach statistischem Analyseplan als hypothesengenerierend zu werten. Ein renaler Kompositendpunkt wurde in der Hauptpublikation nicht berichtet. Die Rate an unerwünschten renalen Nebenwirkungen war in der Behandlungsgruppe nicht höher als in der Placebo-Gruppe (akute Nierenschädigung: Semaglutid oral 2,0%, Placebo 2,3%). Die Rate an Retinopathien und damit zusammenhängenden Komplikationen lag in der Behandlungsgruppe bei 7,1%, in der Placebo-Gruppe bei 6,3%. Patient*innen mit proliferativer Retinopathie oder Makulopathie mit akuter Behandlungsindikation waren von der Studie ausgeschlossen worden. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten (vorrangig Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe), traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (Gastrointestinale Störungen: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis: Semaglutid oral 6,8%, Placebo 1,6%). Insgesamt wurde unter Therapie mit Semaglutid eine höhere Abbruchrate durch unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet als unter Placebo (11,6% vs. 6,5%). Es wurden mehr schwere Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe berichtet (23/1 591 (1,4%)) als unter Placebo (13/1 592 (0,8%)). Alle schweren Hypoglykämien traten bei Patient*innen auf, die gleichzeitig mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt wurden [186].

Lixisenatid (ELIXA)

In der ELIXA-Studie wurden 6 068 Menschen mit Typ-2-Diabetes untersucht, die in den vergangenen 180 Tagen einen Myokardinfarkt erlitten hatten oder wegen instabiler Angina pectoris (AP) hospitalisiert worden waren [153]. Zusätzlich zu der regional geltenden Standardmedikation erhielten sie einmal täglich Lixisenatid oder Placebo. Für den primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler AP konnte Nicht-Unterlegenheit, aber keine Überlegenheit von Lixisenatid beobachtet werden (Lixisenatid 13,4%, Placebo 13,2%; HR 1,02 (95% KI 0,89; 1,17)). Die explorative Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes, der Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und der Gesamt mortalität zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein renaler Kompositendpunkt wurde in der Hauptpublikation nicht berichtet. Die Gabe von Lixisenatid führte in der Studie signifikant häufiger zu unerwünschten Effekten, die einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge hatten (11,4% vs. 7,2%). Häufigste Ursache waren gastrointestinale Nebenwirkungen (Lixisenatid 4,9% vs. Placebo 1,2%). Die Abbruchrate der Studienmedikation lag insgesamt bei 27,5% in der Lixisenatid-Gruppe und 24,0% in der Placebo-Gruppe. Schwere Hypoglykämien mit Notwendigkeit der Fremdhilfe wurden häufiger in der Placebo-Gruppe angegeben (24 Patient*innen, 37 Ereignisse) als in der Lixisenatid-Gruppe (14 Patient*innen, 16 Ereignisse). Es gab Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen der Behandlungs- und Placebo-Gruppe bezüglich des Alters, der eGFR, des HbA1c und der Rate an vorangegangenen Schlaganfällen [153].

Albiglutid (Harmony Outcomes)

In der Harmony-Outcomes-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Albiglutid der Gabe von Placebo in Bezug auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und überlegen (Albiglutid 7%, Placebo 9%; HR 0,78 (95% KI 0,68; 0,90)) [189]. Die explorative Betrachtung der Einzelkomponenten ergab unter Therapie mit Albiglutid bei tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkten eine geringere Rate als unter Placebo-Gabe (4% vs. 5%). Tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle (jeweils 2%) sowie kardiovaskuläre Todesfälle (jeweils 3%) traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. Auch in Bezug auf die Gesamt mortalität unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich. Für den Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Ein renaler Kompositendpunkt wurde in der Publikation nicht berichtet. Schwere Hypoglykämien traten in der Albiglutid-Gruppe seltener auf als in der Placebo-Gruppe (31 vs. 55 Patient*innen; HR 0,56 (95% KI 0,36; 0,87)). Die Rate an schweren gastrointestinalen Ereignissen war zwischen den Gruppen vergleichbar (Albiglutid 2%, Placebo 2%; HR 1,06 (95% KI 0,79; 1,41)). Die Gabe von Albiglutid führte in der Studie häufiger zu Reaktionen an der Injektionsstelle (Albiglutid 2%, Placebo 1%). Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer akuten Pankreatitis (Albiglutid 10 Patient*innen (< 1%) vs. Placebo 7 Patient*innen (< 1%)) oder eines Pankreaskarzinoms (6 (< 1%) vs. 5 Patient*innen (< 1%)) [189]. Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmens wurde die europäische Marktzulassung von Albiglutid zum 29.10.2018 zurückgezogen [190,191].

Dulaglutid (REWIND)

In der REWIND-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Dulaglutid Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) überlegen (Dulaglutid 12,0% vs. Placebo 13,4%; HR 0,88 (95% KI 0,79; 0,99)) [152]. In der Analyse der Einzelkomponenten war die Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen (2,7% vs. 3,5%) in der Dulaglutid-Gruppe verringert, während sich bezogen auf kardiovaskulären Tod (6,4% vs. 7,0%) und nicht-tödlichen Herzinfarkt (4,1% vs. 4,3%) keine klinisch relevanten Unterschiede ergaben. Alle weiteren Analysen sind als hypothesengenerierend zu werten. Bezogen auf die Endpunkte Gesamt mortalität, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz waren kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Ein renaler Kompositendpunkt, bestehend aus neu aufgetretener Makroalbuminurie, Verminderung der eGFR um mindestens 30% des Ausgangswertes oder dauerhafter Nierenersatztherapie, wurde in der Dulaglutid-Gruppe seltener erreicht als unter Therapie mit Placebo (Dulaglutid 848/4 949, 17,1% vs. Placebo 970/4 952, 19,6%; HR 0,85 (95% KI 0,77; 0,93)). Das Risiko für schwere Hypoglykämien unterschied sich zwischen den Gruppen nicht in klinisch relevantem Ausmaß (Dulaglutid 1,3%, Placebo 1,5%). Alle gemeldeten gastrointestinalen Nebenwirkungen über den gesamten Studienverlauf wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (47,4% vs. 34,1%). Bezüglich des Auftretens einer akuten Pankreatitis, eines Pankreaskarzinoms und jeglicher anderer Neoplasie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede [152].

5.5.4.2 Sicherheitsaspekte der GLP-1-RA

Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind jeweils die aktuellen Fachinformationen zu beachten (z. B. Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz). Ausgewählte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden hier entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt.

In allen oben genannten Studien wurde eine höhere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet, als unter Therapie mit Placebo. In den Fachinformationen wird beschrieben, dass die Anwendung von GLP-1-RA mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein kann und ihre Anwendung mit dem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert wird. Es wird empfohlen, dass Patient*innen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden [191–197].

2013 hatte die EMA eine Untersuchung zur Bewertung der Sicherheit von GLP-1-basierter Therapie in Auftrag gegeben, nachdem GLP-1-RA mit einer erhöhten Rate unerwünschter Effekte auf das Pankreas (Pankreatitis, histologische Veränderungen) in Verbindung gebracht worden waren. Anhand der vorliegenden Evidenz hatte sich für den Ausschuss für Arzneimittelsicherheit (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) bezüglich Karzinomen des Pankreas kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko ergeben [198]. Allerdings war die Ereigniszahl für eine abschließende Bewertung zu gering. Auf Empfehlung des CHMP wurde die Inzidenz von Pankreastumoren und Karzinomen in gegenwärtig laufenden Studien zu DDP-4-Inhibitoren und GLP-1-RA untersucht. Das Risiko wurde auch explizit in den Studienprotokollen vermerkt. Das Risiko von Pankreaskarzinomen wird in den Risikomanagement-Plänen (RMP) der Zulassungsinhaber berücksichtigt.

Retinale Komplikationen traten in der SUSTAIN-6-Studie in der Behandlungsgruppe häufiger auf als unter Placebo (siehe Absatz zu Semaglutid s.c. (SUSTAIN-6)). Bei den insgesamt 79 von 3 297 (2,4%) Teilnehmenden mit einer solchen Komplikation war bei 66 (83,5%) bereits zu Beginn eine Retinopathie bekannt (Semaglutid 42/50, 84%, Placebo 24/29, 82,8%) [185]. Daher ist es empfehlenswert, wie bei allen Patient*innen mit Retinopathie, auf die regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen hinzuweisen. Eine zu schnelle Blutzuckersenkung im Rahmen der SUSTAIN-6-Studie wurde als mögliche Ursache für das vermehrte Auftreten diskutiert [199]. In der PIONEER-6-Studie (orales Semaglutid) waren Patient*innen mit proliferativer Retinopathie oder Makulopathie mit akuter Behandlungsindikation ausgeschlossen worden. Die Rate an Retinopathien und damit zusammenhängenden Komplikationen lag in der Behandlungsgruppe bei 7,1%, in der Placebo-Gruppe bei 6,3% [186].

Hinweise für eine mögliche Assoziation von Cholangiokarzinomen mit der Einnahme inkretinbasierter Arzneimittel, die sich aus einer Veröffentlichung einer Kohortenstudie ergeben hatten [200], wurden in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft diskutiert. Aufgrund der weiten Konfidenzintervalle und der geringen mittleren Beobachtungszeit wird der kausale Zusammenhang als nicht sehr wahrscheinlich erachtet. Weitere Studien seien erforderlich [201].

In einer aktuellen Metaanalyse wurde die Assoziation zwischen GLP-1-RA und Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege in RCTs (76 RCTs, n = 103 371) untersucht (AMSTAR-2-Kategorie moderat) [202]. Es wurde die Therapie mit GLP-1-RA in verschiedenen Indikationsgebieten betrachtet (z. B. Gewichtsreduktion 13 Studien, n = 11 281, Typ-2-Diabetes 60 Studien n = 91 599). Bei Teilnehmenden unter Therapie mit GLP-1-RA wurde häufiger von Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege berichtet als unter der Vergleichsintervention (GLP-1-RA 916/57 856 vs. Kontrolle 544/45 515; RR 1,37 (95% KI 1,23; 1,52), $I^2=0\%$, 76 Studien, $p <0,001$, absolute Risikodifferenz: zusätzlich 27 (17-38) Ereignisse pro 10 000 Personen pro Jahr, Aussagesicherheit der Evidenz nach Angabe der Reviewautor*innen hoch). Das Risiko war prinzipiell in den Studien bei höherer Dosierung und längerer Anwendung höher. Methodisch einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Art der Endpunktterhebung in den Studien nicht ausreichend ausführlich beschrieben wird. Nach Angabe des Reviews waren die Endpunkte in den meisten Studien nicht prädefiniert [202].

GLP-1-RA können zu Gewichtsreduktion führen. Bei einigen Menschen mit Typ-2-Diabetes ist dies eine erwünschte Nebenwirkung, gerade bei älteren, gebrechlichen Patient*innen (Frailty) muss dies aber zumeist als unerwünscht angesehen werden.

Tabelle 26: Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu GLP-1-Rezeptoragonisten

Medikament / Studie	Liraglutid / LEADER [187]	Exenatid / EXSCEL [188]	Semaglutid s.c. / SUSTAIN-6 [185]	Semaglutid oral / PIONEER 6 [186]	Lixisenatid / ELIXA [153]	Albiglutid / Harmony Outcomes [189]	Dulaglutid / REWIND [152] [b]
Anzahl Patient*innen (n)	9 340	14 752	3 297	3 183	6 068	9 463	9 901
Population	CVD: 81,3% Herzinsuffizienz (NYHA I-III): 17,8%	CVD: 73,1%, Herzinsuffizienz: 16,2%	CVD (inklusive CKD ab Stadium 3): 83%, davon 10,7% nur CKD Herzinsuffizienz: 23,6%	CVD: 84,7% (inklusive CKD Stadium 3) Herzinsuffizienz (NYHA II-III): 12,2%	CVD: 100% (ACS < 180 Tage) Herzinsuffizienz: 22%	CVD, cerebrovaskuläre oder periphere arterielle Verschlusskrankheit: 100% Herzinsuffizienz: 20%	CVD: 31,5% Herzinsuffizienz: 8,6%
Mediane Beobachtungszeit	3,8 Jahre	3,2 Jahre	2,1 Jahre	1,3 Jahre	2,1 Jahre	1,6 Jahre	5,4 Jahre
Gesamt mortalität	8,2% vs. 9,6% HR 0,85 (0,74; 0,97) [a]	6,9% vs. 7,9% HR 0,86 (0,77; 0,97) [a]	3,8% vs. 3,6% HR 1,05 (0,74; 1,5) [a]	1,4% vs. 2,8% HR 0,51 (0,31; 0,84) [a]	7,0% vs. 7,4% HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	4% vs. 4% HR 0,95 (0,79; 1,16) [a]	10,8% vs. 12,0% HR 0,90 (0,80; 1,01)
Primärer Endpunkt (MACE [c])	13,0% vs. 14,9% HR 0,87 (0,78; 0,97) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,01 für Überlegenheit	11,4% vs. 12,2% HR 0,91 (0,83; 1,00) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,06 für Überlegenheit	6,6% vs. 8,9% HR 0,74 (0,58; 0,95) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,02 für Überlegenheit [a]	3,8% vs. 4,8% HR 0,79 (0,57; 1,11) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,17 für Überlegenheit	13,4% vs. 13,2% HR 1,02 (0,89; 1,17) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,81 für Überlegenheit [c]	7% vs. 9% HR 0,78 (0,68; 0,90) p < 0,0001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,0006 für Überlegenheit	12,0% vs. 13,4% HR 0,88 (0,79; 0,99) p = 0,026 für Überlegenheit
Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen (HHF)	4,7% vs. 5,3% HR 0,87 (0,73; 1,05) [a]	3,0% vs. 3,1% HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	3,6% vs. 3,3% HR 1,11 (0,77; 1,61) [a]	1,3% vs. 1,5% HR 0,86 (0,48; 1,55) [a]	4,0% vs. 4,2% HR 0,96 (0,75; 1,23) [a]	Nur als Kompositendpunkt (CV-Tod, HHF) berichtet: 4% vs. 5% HR 0,85 (0,70; 1,04) [a]	4,3% vs. 4,6% HR 0,93 (0,77; 1,12) [d]
Renaler Kompositendpunkt [e] HR (95% KI)	5,7 vs. 7,2% HR 0,78 (0,67; 0,92) [a]	Nicht berichtet	3,8% vs. 6,1% HR 0,64 (0,46; 0,88) [a]	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	17,1% vs. 19,6% HR 0,85 (0,77; 0,93) [a]

- [a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt
- [b] REWIND-Studie: komplexes statistisches Analyseverfahren (graphical approach)
- [c] MACE (major adverse cardiovascular event), unterschiedliche primäre Endpunkte:
 - SUSTAIN-6, PIONEER 6, LEADER, EXSCEL, Harmony Outcomes, REWIND: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall
 - ELIXA: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris
- [d] In der REWIND-Studie: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz.
- [e] Unterschiedliche renale Kompositendpunkte:
 - SUSTAIN-6: neu aufgetretene oder verschlechterte Nephropathie: Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und Kreatinin-Clearance $< 45 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$, Notwendigkeit Nierenersatzverfahren.
 - LEADER: neu aufgetretene Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und eGFR $\leq 45 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$, Notwendigkeit Nierenersatzverfahren oder renaler Tod.
 - REWIND: neu aufgetretene Makroalbuminurie, nachhaltige Abnahme der Baseline-eGFR $\geq 30\%$, dauerhaftes Nierenersatzverfahren.
 - EXSCEL, PIONEER 6, ELIXA, Harmony Outcomes: renaler Kompositendpunkt in der Hauptpublikation nicht berichtet.

ACS: akutes Koronarsyndrom, CKD: chronische Nierenerkrankung, CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HHF: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, HR: Hazard Ratio (95% KI) angegeben als Verum vs. Placebo, KI: Konfidenzintervall, NYHA: NYHA-Klassifikation, Pat.: Patient*innen.

5.5.5 Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid)

Sulfonylharnstoffe gehören zu den oralen Antidiabetika und erhöhen durch Blockade der Kalium-Kanäle in den β -Zellen des Pankreas die Insulinfreisetzung. Im Algorithmus (Abbildung 7) werden sie als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe in Kombination mit Metformin genannt.

5.5.5.1 Evidenzbasis

Ein in der strukturierten Suche identifizierter Cochrane-Review sowie der AHRQ-Report [159,203] untersuchen Sulfonylharnstoffe in der Indikation, wie sie im Algorithmus vorgesehen ist, also als Add-on zu Metformin.

Der Cochrane-Review vergleicht die Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen (2. und 3. Generation) mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika [203]. In der Literaturrecherche werden auch Studien des AHRQ-Reviews [159] zu diesen Vergleichen berücksichtigt, allerdings werden hier nur Studien ab einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr eingeschlossen, im AHRQ-Report waren es drei Monate. Keiner der Vergleiche in Bezug auf die in der Hauptanalyse betrachteten Endpunkte zeigt statistische Signifikanz (kardiovaskuläre und Gesamt mortalität, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, schwere unerwünschte Nebenwirkungen). Konsistent zeigen sich in beiden Analysen ungünstige Effekte auf den Gewichtsverlauf für die Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin plus Placebo, GLP-1-RA, DPP-4-Inhibitoren oder SGLT2-Inhibitoren, sowie ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien.

Gewichtszunahme: Unter der Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoffen wurde in dem Cochrane-Review eine Gewichtszunahme beobachtet, während Teilnehmende unter den anderen Metformin-basierten Kombinationstherapien Gewicht abnahmen. Für die Gewichtsänderung lag die mittlere Differenz zwischen den Gruppen bei 3,4 kg ((95% KI 1,4; 5,4 kg); n = 476, 2 Studien, $I^2 = 73\%$) für den Vergleich mit Metformin + Placebo, 5,5 kg ((95% KI 3,6; 7,5 kg); n = 1 777, 5 Studien, $I^2 = 91\%$) für den Vergleich mit Metformin + GLP-1-RA, 2,15 kg ((95% KI 1,71; 2,58 kg); n = 10 228, 9 Studien, $I^2 = 86\%$) für den Vergleich mit Metformin + DPP-4-inhibitoren und 4,4 kg ((95% KI 4,1; 4,8 kg); n = 3 249, 3 Studien, $I^2 = 0\%$) für den Vergleich zu Metformin + SGLT2-Inhibitoren. Einschränkend ist die teilweise große Heterogenität und niedrige Aussagesicherheit der Evidenz zu berücksichtigen [203].

Hypoglykämien: Das Risiko für milde bis moderate Hypoglykämien war in den Studien für die Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Kombination aus Metformin und Placebo (29,1% vs. 9,5%; RR 3,93 (95% KI 0,71; 21,88); n = 771, 2 Studien, $I^2 = 87\%$), Metformin und GLP-1-RA (37,8% vs. 11%; RR 3,24 (95% KI 2,05; 5,13); n = 2 594; 3 Studien, $I^2 = 85\%$), Metformin und DPP-4-Hemmer (30% vs. 3,4%; RR 7,42 (95% KI 4,77; 11,53); n = 9 973, 7 Studien, $I^2 = 84\%$) und Metformin und SGLT2-Inhibitoren (30,8% vs. 5,4% (RR 5,6 (95% KI 2,38; 13,14); n = 3 309, 3 Studien, $I^2 = 93\%$) erhöht. Einschränkend ist die große Heterogenität der Definitionen milder bis moderater Hypoglykämien zu berücksichtigen. Schwere Hypoglykämien traten unter Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen häufiger auf als unter Therapie mit Metformin plus DPP-4-Hemmern (1,0% vs. 0,1%; RR 8,04 (95% KI 3,31; 19,53); n = 10 691, 8 Studien, $I^2 = 0\%$) und Metformin plus SGLT2-Inhibitoren (1,4% vs. 0,3%; RR 6,16 (95% KI 2,92; 12,97); n = 5 134; 4 Studien, $I^2 = 0\%$). Für die Vergleiche mit Metformin plus Placebo bzw. Metformin plus GLP-1-RA waren die Unterschiede nicht signifikant. Die Aussagesicherheit der Evidenz wurde von den Review-Autoren insgesamt als niedrig eingeschätzt [203].

Im AHRQ-Report wird berichtet, dass bei Teilnehmenden aus drei Studien (n = 894) unter Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff das Gewicht konstant blieb oder im Verhältnis weniger stark anstieg als unter Kombination aus Metformin mit Mischinsulin oder Basalinsulin (Unterschied zwischen den Gruppen -0,67 kg (95% KI -0,83; -0,51 kg); Aussagesicherheit der Evidenz niedrig) [159].

Die selektiv eingebrauchte CAROLINA-Studie, die nach Abschluss der Recherche erschienen war, vergleicht den Sulfonylharnstoff Glimepirid mit dem aktiven Komparator Linagliptin (DPP-4-Hemmer) und findet keine Unterschiede in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit [204]. In der Studie wurden 6 042 Teilnehmende mit relativ kurzer Diabetesdauer und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Linagliptin oder Glimepirid als Add-on zur Standardtherapie behandelt (Median Follow-up 6,3 Jahre). In Bezug auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall wurde Nicht-Unterlegenheit erreicht (Linagliptin 356/3 023, 11,8%, Glimepirid 362/3 010, 12%; HR 0,98 (95,47% KI 0,84; 1,14)). Hypoglykämien traten in allen nach Schweregrad prädefinierten Kategorien unter Linagliptin seltener auf als unter Therapie mit Glimepirid. In der Linagliptin-Gruppe wurde mindestens eine hypoglykämische Episode bei 320 von 3 014 Teilnehmenden beobachtet (10,6%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 1 132 von 3 000 (37,7%) (HR 0,23 (95% KI 0,21; 0,26)). In Bezug auf den Gewichtsverlauf ergaben sich leichte Vorteile zugunsten der Linagliptin-Gruppe (gewichteter durchschnittlicher Unterschied zwischen den Gruppen -1,5 kg (95% KI -1,80; -1,28 kg)) [204]. Die Studie hatte ein überwiegend geringes Verzerrungsrisiko.

Als indirekte Evidenz für den Effekt auf mikrovaskuläre Outcomes zogen die NVL-Autor*innen in der ersten Auflage 2014 die UKPDS-33-Studie [205] sowie die ADVANCE-Studie [206] heran, die zwar eine andere Fragestellung untersucht haben, aus denen sich aber indirekte Hinweise auf die Wirksamkeit ziehen lassen [3]. Da seit Erscheinen der ersten Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 keine Studien identifiziert wurden, die die damaligen Aussagen widerlegen, bleibt die Leitliniengruppe bei der damaligen Einschätzung.

5.5.6 DPP-4-Hemmer

Substanzen dieser Wirkstoffgruppe hemmen das Enzym Dipeptidylpeptidase-4, so dass die nach Nahrungsaufnahme glukoseabhängig ausgeschütteten Inkretine nur noch verzögert abgebaut werden. Im Algorithmus (Abbildung 7) werden sie als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe in Kombination mit Metformin genannt.

5.5.6.1 Evidenzbasis

In der strukturierten Recherche nach aggregierter Evidenz wurde ein HTA-Bericht der Agency for Healthcare Research and Quality identifiziert [159]. Für DPP-4-Hemmer in Kombination mit Metformin sieht dieser Report keinen Vorteil gegenüber der Kombination aus Metformin mit anderen medikamentösen Optionen in Bezug auf makro- oder mikrovaskuläre Komplikationen. Unter Metformin-basierter Kombinationstherapie mit DPP-4-Hemmern traten weniger Hypoglykämien auf als unter Kombination aus Metformin mit Sulfonylharnstoffen (Studien über 2 Jahre, schwere Hypoglykämien: 3/2 972 (0,1%) vs. 42/2 965 (1,4%); pooled OR aus 4 von 5 Studien 0,09 (95% KI 0,03; 0,26); $I^2 = 0\%$, hohe Aussagesicherheit der Evidenz; milde/moderate und Hypoglykämien gesamt: 88/2 384 (3,7%) vs. 693/2 381 (29,1%), 4 Studien; pooled OR 0,07 (95% KI 0,04; 0,14); $I^2 = 81,5\%$, hohe Aussagesicherheit der Evidenz). In den Studienarmen unter Therapie mit Metformin plus DPP-4-Hemmer war das Gewicht konstant oder wurde geringer, während unter Therapie mit Sulfonylharnstoff plus Metformin eine Gewichtszunahme beobachtet wurde (Studien ≤ 1 Jahr: mittlere Differenz 2,1 kg (95% KI 1,8; 2,3 kg); 5 Studien, n = 3 300, $I^2 = 0\%$, hohe Aussagesicherheit der Evidenz; Studien 2 Jahre: mittlere Differenz 2,4 kg (95% KI 1,9; 2,9 kg); 5 Studien, n = 7 270, $I^2 = 63\%$, niedrige Aussagesicherheit der Evidenz) [159]. In einem Cochrane-Review, der ebenfalls in der strukturierten Recherche identifiziert wurde und die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes untersuchte, wurden keine Studien zu patientenrelevanten Langzeitendpunkten identifiziert [207].

Der Einfluss von DPP-4-Hemmern auf den HbA1c-Wert wurde innerhalb der Leitliniengruppe unterschiedlich eingeschätzt. Der in Tabelle 24 ausgewiesene geringere Effekt im Vergleich zu anderen Wirkstoffen beruht auf dem HTA-Bericht der AHRQ. Dieser beschreibt eine geringere HbA1c-Senkung der DPP-4-Hemmer im Vergleich zu Metformin (Metformin vs. DPP-4-Hemmer -0,43% (95% KI -0,55%; -0,31%); 6 Studien, n = 6 700, hohe Aussagesicherheit der Evidenz) [159]. Im Vergleich der metforminbasierten Kombinationstherapien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen DPP-4-Hemmern und Sulfonylharnstoffen. Die Einschätzung des Effektes wird dadurch erschwert, dass in den eingeschlossenen Studien Sulfonylharnstoffe in einer moderaten Dosis gegeben wurden, die DPP-4-Hemmer in der maximalen Dosis. Ob die Aufdosierung der Sulfonylharnstoffe durch auftretende Hypoglykämien limitiert wurde, wäre auf Basis der Einzelstudien zu prüfen. Da der HbA1c-Wert in der Leitlinie nicht zu den primär betrachteten Endpunkten gehörte, erfolgt die Prüfung im Rahmen der Leitlinienarbeit nicht. In der selektiv eingebrachten CAROLINA-Studie war die HbA1c-Senkung in der Linagliptin- und Glimepirid-Gruppe vergleichbar (Studienbeschreibung siehe oben). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der Studie die zusätzliche antihyperglykämische Therapie zur Erreichung des HbA1c-Ziels möglich war. Daher kann aus den Ergebnissen nicht direkt auf den Einfluss der DPP-4-Hemmer geschlossen werden [204].

5.5.6.2 Sicherheitsaspekte

Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind die entsprechenden Fachinformationen zu beachten. Ausgewählte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden hier entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt:

- Die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) informierte 2016 im Rahmen einer „Drug Safety Communication“ über das erhöhte Risiko von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz unter Saxagliptin und Alogliptin, das sich in der SAVOR-TIM-53-Studie und der EXAMINE-Studie ergeben hatte [208].
- In einer Metaanalyse der RCTs für Linagliptin, Saxagliptin und Sitagliptin war das Pankreatitisrisiko leicht erhöht (Gliptine vs. Kontrollgruppe OR 1,79 (95% KI 1,13; 2,82); Differenz des absoluten Risikos 0,13%) [209].

- Die DDG berichtet in ihrer Praxisempfehlung 2019, dass die Therapie von DPP-4-Hemmern in einer großen populationsbasierten Studie mit einer erhöhten Inzidenz entzündlicher Darmerkrankungen bei Typ-2-Diabetes assoziiert war (HR 1,75 (95% KI 1,22; 2,49)) ([210] nach [211]). Die Inzidenz wurde in der Studie mit 53,4 vs. 34,5 pro 100 000 Personenjahre angegeben. In einer 2019 publizierten Metaanalyse von 13 RCTs (54 719 Patient*innen, 39 Ereignisse) fand sich keine Assoziation [212].
- Selektiv wurde im Rahmen der Konsultationsphase (2021) die Assoziation zwischen DPP-4-Hemmern und bullösem Pemphigoid eingebbracht. In den Produktinformationen der EMA wird darauf hingewiesen, dass bei Patient*innen unter Therapie mit DPP-4-Inhibitoren einschließlich Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet wurde. Die Häufigkeit, mit der diese Nebenwirkung auftritt, wird als nicht bekannt (Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin) oder selten (Linagliptin) angegeben [213–216]. In einer Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde von 0,2% der Patient*innen unter Linagliptin und von keiner/keinem der Patient*innen unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet [216].
- In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit (AMSTAR-2-Kategorie moderat) wurde ein erhöhtes Risiko für Cholezystitis unter DPP-4-Hemmern im Vergleich zu Placebo oder nicht-Inkretin-basierte Antidiabetika beschrieben (DPP-4-Hemmer 173/48 231, 0,36% vs. Kontrollgruppe 110/43 720, 0,25%; OR 1,43 (95% KI 1,14 1,79), 60 RCTs, n = 91 951, durchschnittliches Follow-up 1,2 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz nach Einschätzung der Reviewautor*innen moderat, herabgestuft wegen Verzerrungsrisiko der Studien) [217,218]. Die absolute Risikodifferenz war niedrig (15 zusätzliche Ereignisse (95% KI 5; 27) pro 10 000 Personenjahre). Für Gallen- und Gallengangssteine oder andere Erkrankungen der Galle bzw. der Gallengänge war das Risiko in der paarweisen Metaanalyse im Vergleich zu Placebo oder nicht-Inkretin-basierten Antidiabetika nicht erhöht (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Verzerrungsrisiko der Studien und mangelnde Präzision) [218].

5.5.7 Insuline

5.5.7.1 Indikation zur Insulintherapie

Empfehlung

5-4 | e | bestätigt 2023

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll die Indikation zur Insulintherapie in folgenden Situationen geprüft werden:

- bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Maßnahmen und medikamentösen Therapie (Kombination aus oralen Antidiabetika mit/ohne s.c. zu verabreichenden GLP-1-RA gemäß Abbildung 7);
- bei metabolischen Entgleisungen, z. B. bei Erstdiagnose (unklare diagnostische Situation, Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen);
- bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei schweren Infekten, Traumata oder größeren Operationen, (eventuell nur temporär);
- bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (in Abhängigkeit vom individuellen Therapieziel).



5-5 | k | bestätigt 2023

Die Deeskalation der Insulintherapie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in folgenden Situationen geprüft werden: Wenn

- die Indikation (z. B. akute Erkrankung, metabolische Entgleisung, Verschlechterung der Nierenfunktion) nicht mehr besteht;
- die Zielwerte des Glukosestoffwechsels erreicht sind oder unterschritten werden;
- Hypoglykämien auftreten;
- sich das individuelle Therapieziel ändert (z. B. in Folge von Multimorbidität).



Rationale

Für den Nutzen der Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte liegen wenig belastbare Hinweise von sehr geringer Aussagesicherheit vor. Gleichzeitig kann die Insulintherapie zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme führen, sowie eine Belastung (Injektionen, Anpassung des Alltags) darstellen. Die Indikation für die dauerhafte Insulintherapie sieht die Leitliniengruppe daher erst dann gegeben, wenn andere, im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind. Sie spricht daher eine starke Empfehlung für die Bedingungen aus, unter denen die Indikation zur Insulintherapie geprüft werden soll. Situationen, in denen eine Insulintherapie notwendig ist, sind hiervon ausgenommen und werden zusätzlich genannt.

Aus denselben Überlegungen und um Belastungen durch unerwünschte Wirkungen möglichst gering zu halten, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung für die Prüfung der Deeskalation in spezifischen Situationen aus. Evidenz zur Deeskalation der Insulintherapie lag der Leitliniengruppe nicht vor.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlungen basieren auf der Evidenz zur Wirksamkeit der Insulinbehandlung bzw. beschreiben gute klinische Praxis.

Die Leitliniengruppe nimmt aus ihrer klinischen Erfahrung als Versorgungsproblem wahr, dass die Indikation zur Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes teilweise zu zeitig gestellt wird und eine einmal begonnen Insulintherapie nicht wieder deeskaliert wird, auch wenn die Indikation nicht mehr besteht. In anderen Situationen, in denen eine Insulintherapie ggf. auch nur temporär sinnvoll ist, wird sie erfahrungsgemäß zu zögerlich initiiert.

Erwägungen, die die Empfehlungen begründen

Eine Therapie mit Insulin kann im Verlaufe der Behandlung des Typ-2-Diabetes als Mono- oder Kombinationstherapie intermittierend oder dauerhaft indiziert sein.

Mögliche Gründe für eine vorübergehende Insulingabe sind z. B. eine initiale Stoffwechseldekompensation, eine unklare diagnostische Situation (Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen), Dekompenstationen aufgrund von Infekten (siehe auch im noch zu erarbeitenden Kapitel Notfälle), Operationen, oder andere Begleiterkrankungen.

Eine Dauertherapie mit Insulin kann durch die anderen Möglichkeiten der antidiabetischen Therapie in vielen Fällen in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung kann gemäß Algorithmus zur medikamentösen Therapie bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes im Verlauf der Erkrankung Insulin indiziert sein. Bei Vorliegen eines ausgeprägten Defizits von endogenem Insulin (severe Insulin Deficient Diabetes, SIDD), was nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe bei ca. 17,5% der Menschen mit neu-diagnostiziertem Typ-2-Diabetes bestand [155], ist eine Insulintherapie früher indiziert.

Für den Nutzen einer Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte liegt kein ausreichend belastbarer Nachweis vor. Zwar haben sich aus der UKPDS-33-Studie ([205] zitiert nach [3]) Hinweise auf eine Senkung mikrovaskulärer Endpunkte unter Insulintherapie ergeben, allerdings wurden in dieser Studie neben unterschiedlichen Wirkstoffen auch unterschiedliche Zielbereiche der Blutglukoseeinstellung verglichen und die Studien wiesen weitere methodische Mängel auf. Darüber hinaus sind die Notwendigkeit zu Injektionen, die Beeinflussung des Alltags, der erhöhte Schulungsaufwand, das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme Gründe, warum Insulin als Dauertherapie bei Typ-2-Diabetes erst erwogen werden soll, wenn das individuelle Therapieziel durch andere Wirkstoffe nicht erreicht wurde, andere Wirkstoffe kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Situationen, die einer zeitnahen Regulation des Stoffwechsels bedürfen oder auch einer hohen Insulindosis (z. B. bei ausgeprägter Insulinresistenz), sowie die in Empfehlung 5-4 beschriebenen Situationen sind hiervon ausdrücklich ausgenommen.

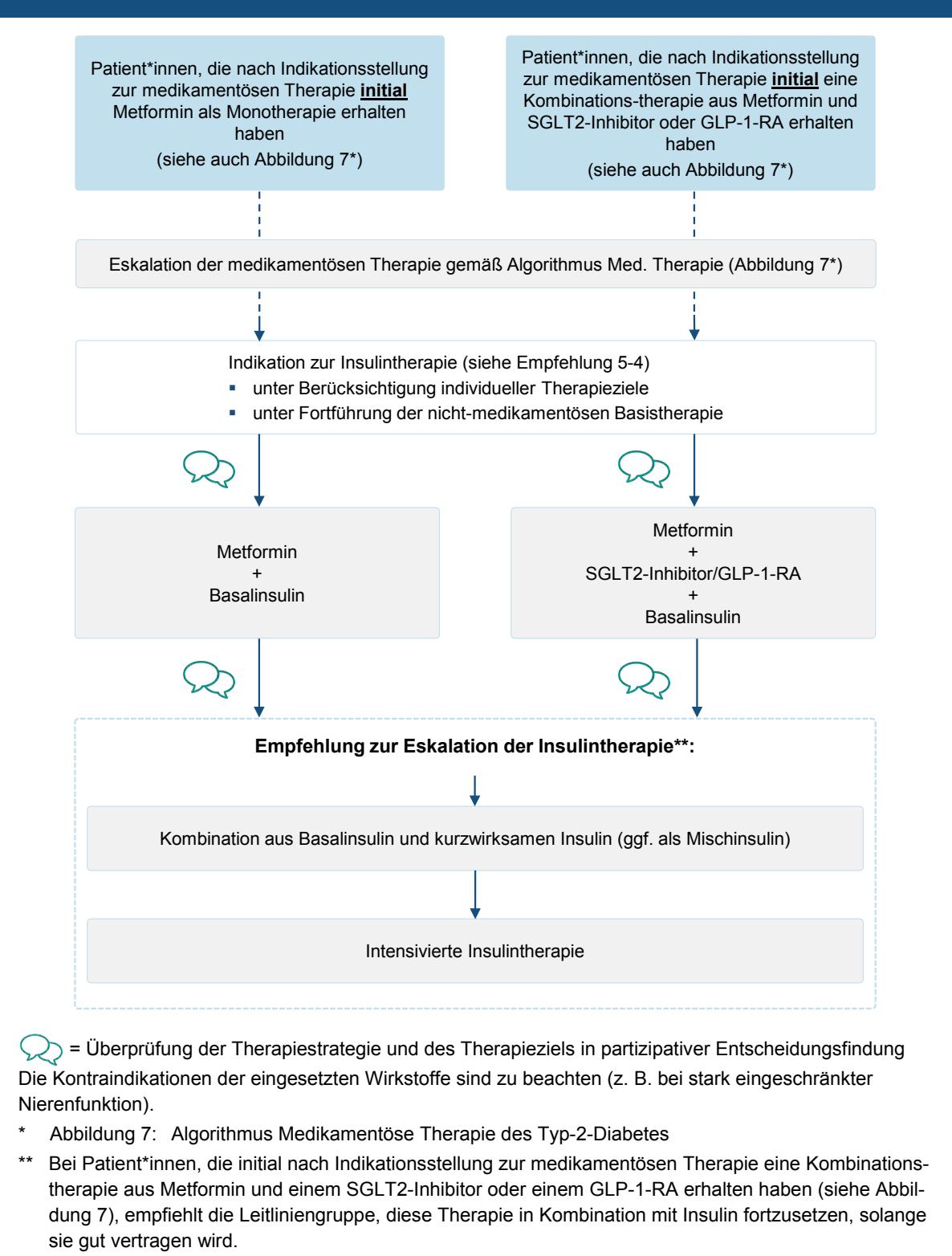
Insbesondere bei einer aufwendigen Insulintherapie, die Patient*innen im Alltag beeinflusst und Risiken mit sich bringt, ist zu prüfen, ob eine Deeskalation gemäß Algorithmus möglich und sinnvoll ist, wenn die Indikation nicht mehr besteht, bzw. sich das Therapieziel zum Beispiel in Folge dementieller Entwicklungen oder anderer zusätzlicher Erkrankungen ändert.

5.5.7.2 Algorithmus der Insulintherapie

Vorbemerkung

Der Algorithmus schließt an den Algorithmus zur Medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes (siehe Abbildung 7) an und ist als dessen Fortführung beim Einsatz von Insulin zu verstehen.

Abbildung 8: Algorithmus Insulintherapie



Empfehlung**5-6 | k | bestätigt 2023**

Die Wahl der Insulinart und des Insulinschemas soll sich an der Lebenssituation der Patient*innen orientieren.

**Rationale**

Die Empfehlung zu einer individuellen Wahl der Insulinart und des Insulinschemas beschreibt gute klinische Praxis und stützt sich auf den ethischen Überlegungen, die im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben werden. Die Leitliniengruppe sieht den Nutzen der Empfehlung darin, die Belastung der Betroffenen durch die Therapie möglichst gering zu halten. Einen Schaden sieht sie nicht und spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis des Algorithmus zur Insulintherapie und der Empfehlung 5-6

Als Grundlage für Empfehlungen zur Insulintherapie dient die identifizierte Evidenz aus der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank und bei AHRQ nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Diabetes, sowie die Empfehlungen und die Evidenzgrundlage der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [3]. Zudem wurden die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA in die Betrachtung mit einbezogen. Ethische Grundlagen zur Berücksichtigung individueller Therapieziele, die die Empfehlungen stützen, sind auch im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben. Insbesondere gilt es hier zu prüfen, ob die Therapieziele angesichts der bevorstehenden Eskalation weiterhin Bestand haben oder sich aufgrund individueller Voraussetzungen verändert haben (z. B. Frailty, Multimorbidität).

Der Algorithmus bezieht sich vorrangig auf eine längerfristige Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen das individuelle Therapieziel durch die vorherigen Eskalationsstufen nicht erreicht wurde. Bei anderen Situationen, die in Empfehlung 5-4 beschrieben werden (z. B. größere Operationen oder bei schweren Infekten, akuten Dekompensationen oder initial unklaren diagnostischen Situationen), sollte ein anderes Therapiekonzept überlegt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass beispielsweise die Therapie mit Metformin bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert ist.

5.5.7.2.1 Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Empfehlungen begründen**Insulin-Monotherapie vs. Kombinationstherapie**

Generell stehen verschiedene Formen der Insulintherapie zur Auswahl. Zunächst ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika und/oder s.c. zu verabreichen den GLP-1-RA durchgeführt werden soll.

Hierzu wurden in der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank zwei Reviews identifiziert. Ein Cochrane-Review untersuchte die Effekte der Insulinmonotherapie gegenüber der Kombination von oralen Antidiabetika mit Insulin bei Patient*innen, die unter oraler antihyperglykämischer Therapie nicht adäquat eingestellt waren [219]. Die durchschnittliche Diabetesdauer lag bei 9,6 Jahren (20 RCTs, n = 1 811), die durchschnittliche Studiendauer bei 10 Monaten. Die Gesamt mortalität, diabetes-assoziierte Morbidität und Mortalität wurden in keiner der Studien betrachtet. Bezüglich der Gewichtszunahme, der benötigten Insulinmenge und glykämischen Kontrolle ergaben sich Hinweise für einen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Insulinmonotherapie. Einschränkend ist die geringe methodische Qualität der eingeschlossenen Studien und die Heterogenität der betrachteten Therapieregime zu erwähnen. Die orale antihyperglykämische Therapie entsprach nicht den aktuellen Empfehlungen und bestand in 75% der Fälle aus Sulfonylharnstoffen, 4% aus Metformin und in 21% aus einer Kombination beider Wirkstoffe [219].

Ein weiterer Cochrane-Review untersuchte den Effekt der Kombinationstherapie aus Insulin mit oralen antihyperglykämischen Wirkstoffen im Vergleich zur Insulinmonotherapie bei Patient*innen, die unter alleiniger Insulintherapie nicht adäquat eingestellt waren [220]. 37 RCTs (3 227 Teilnehmer*innen) wurden in den Review eingeschlossen, 11 verglichenen betrachteten die Kombinationstherapie mit Metformin. Die Analyse erfolgte nach Wirkstoffgruppen. Für die Kombinationstherapie mit Metformin wurde im Vergleich zur Insulinmonotherapie ein signifikanter Vorteil in Bezug auf den Gewichtsverlauf (mean difference in weight gain -2,1 kg (95% KI -3,2; -1,1 kg); 7 Studien, n = 615, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund von Performance-Bias, Detektions-Bias, mangelnde Direktheit), und die Stoffwechselkontrolle (change in HbA1c from baseline: mean difference -0,9% (95%

KI -1,2; -0,5); $I^2 = 58\%$, 9 Studien, $n = 698$, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund von Performance-Bias, mangelnde Direktheit) beschrieben. In den meisten betrachteten Studien benötigten die Teilnehmenden unter Kombinationstherapie weniger Insulin als Teilnehmende mit alleiniger Insulintherapie. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden in 7 Studien berichtet und traten unter Therapie mit Metformin und Insulin bei 7 bis 67% der Fälle auf. Der Anteil war meist höher als unter alleiniger Insulintherapie (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig) [220].

Die Kombinationstherapie hat nach klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe gegenüber der Monotherapie den Vorteil, dass das Stoffwechselziel häufig zunächst mit einer einmal täglichen Basalinsulindosis bzw. einem relativ einfachen Insulinschema erreicht wird.

Bei Patient*innen, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben (siehe Abbildung 7), empfiehlt die Leitliniengruppe, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird. Patient*innen, die in den kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA (siehe Kapitel 5.5.3 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine) und 5.5.4 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)) untersucht wurden, waren zu einem großen Teil mit Metformin und/oder Insulin behandelt worden, bevor sie der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugeordnet wurden (EMPA-REG-OUTCOME: Baseline Medikation: Metformin ca. 74%, Insulin ca. 48%, LEADER: Metformin ca. 76%, Insulin ca. 45%). Positive Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte scheinen zumindest zum Teil auf die hier angesprochene Indikation extrapoliertbar.

Formen der Insulintherapie

Über die Form der Insulintherapie entscheiden Patient*in und Ärztin/Arzt gemeinsam entsprechend der individuellen Situation (Stoffwechsel, sowie weitere person- und umweltbezogene Kontextfaktoren, siehe im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Aus Sicht der Leitliniengruppe scheint es günstig, die Intensität und Komplexität der Insulintherapie schrittweise und entsprechend dem Bedarf zu intensivieren. Erfahrungsgemäß ist für viele Patient*innen eine basal unterstützte orale Therapie über viele Jahre ausreichend. Eine intensivierte Therapie ist mit einem deutlich erhöhten Schulungsaufwand und einer höheren Rate an Hypoglykämien verbunden. Hier sind neben den individuellen Präferenzen auch die motorischen und kognitiven Fähigkeiten zu berücksichtigen. Einen Überblick über die verschiedenen Formen der Insulintherapie sowie unterschiedliche Insuline geben Tabelle 27 und Tabelle 28.

Voraussetzung einer Insulintherapie ist, dass die Person, welche die Injektionen durchführt wird (Patient*in oder An- und Zugehörige, Pflegedienst) ausreichend geschult ist. Ist es der/dem Betroffenen nicht möglich, die Injektionen eigenständig vorzunehmen, erscheint es günstig, die Anzahl und Tageszeit der Injektionen so zu legen, dass der Pflegedienst dies übernehmen kann. Neben der richtigen Art und Weise der Applikation, ist das Verhalten und die Behandlung in Notfallsituationen (z. B. Hypoglykämien) ein wichtiger Schulungsinhalt (siehe auch Kapitel Schulungen, das noch erstellt wird). Begleitumstände, die eine Injektionstherapie erschweren könnten (z. B. motorische oder kognitive Fähigkeiten), sollten mit der/dem Betroffenen vorab besprochen und entsprechend bei der Wahl des Therapieschemas berücksichtigt werden.

In der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes werden die konventionelle und intensivierte Insulintherapie wie folgt definiert [116]:

- „*Die konventionelle Therapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). [...]. In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die 2x täglich zum Frühstück und zum Abendessen verabreicht und soweit möglich an das Essverhalten der Patienten angepasst werden. Eine einfache konventionelle Insulintherapie ist nur bei einem festen Kostenplan Erfolg versprechend.“*

- „*Die intensivierte Insulintherapie ist aufgrund der DCC-Studie definiert als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag. Vor allem aber ist sie gekennzeichnet durch eine Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem „Basalinsulin“ und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem „Bolusinsulin“ zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Prinzip).“* [116].

Die Insulindosis wird anhand der gemessenen Plasmaglukose- oder der interstitiellen Glukosewerte (CGM) festgelegt. Neben den Glukosewerten ist eine zusätzliche Adaptation der Insulindosis anhand der jeweils aufgenommenen Kohlenhydrat-Menge nur dann erforderlich, wenn diese von Tag zu Tag stark abweicht. Nimmt die Person weniger als drei Hauptmahlzeiten mit Kohlenhydratanteil ein, verringert sich entsprechend die Frequenz der Bolusinjektionen.

Tabelle 27: Formen der Insulintherapie

Therapie	Charakteristika/Anmerkungen
Basalinsulin in Kombination mit 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 ▪ Mahlzeiten-unabhängig ▪ geringer Schulungsaufwand ▪ niedriges Hypoglykämie-Risiko ▪ einfaches Monitoring (in der Titrationsphase und bei Notwendigkeit zur Eskalation oder Deeskalation Nüchtern-Glukose-Messung)
Kombination von Basalinsulin mit s.c. zu verabreichenden GLP-1-RA mit/ohne orale Antidiabetika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ einfacher Beginn, einfache Dauertherapie ▪ weniger Insulinbedarf ▪ weniger starke Gewichtszunahme oder gewichtsneutral ▪ mäßige gastrointestinale Verträglichkeit (vor allem initial)
Konventionelle Insulintherapie (CT) 1-2 Injektionen eines Kombinationsinsulins in fester Mischung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ einfache Handhabung für Patient*innen und Diabetesteam ▪ Schulung notwendig ▪ Anpassung der Insulindosis durch den Patienten/die Patientin bei Bewegung und Krankheit möglich, insgesamt aber wenig flexible Therapie ▪ mehr Hypoglykämien als mit Basalinsulin allein, aber weniger als mit präprandialer oder intensiver Therapie
Supplementäre Insulintherapie (SIT) Meist zu jeder Hauptmahlzeit (1-3) Glukose- und an KH-Mengen-adaptiert s.c. Injektionen (Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloga)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ flexible und spontane Essensgewohnheiten möglich ▪ Anpassung an Schichtarbeit und stark wechselnde körperliche Belastung möglich ▪ erhöhter Schulungsaufwand ▪ relativ hohes Hypoglykämie-Risiko
Intensivierte Insulintherapie (Synonyme: intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), Flexible Insulintherapie) Insulinbedarf wird nach Basal- und Bolus-Insulin aufgeteilt, Faktoren zur KE/BE-Abdeckung werden berechnet und Korrekturen ermittelt.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hohe Flexibilität hinsichtlich der Essensgewohnheiten ▪ großer Schulungsaufwand ▪ schwierigere Handhabung ▪ häufiges Glukose-Monitoring ▪ Gewichtszunahme ▪ höchste Hypoglykämieneneigung von allen Insulintherapien
CSII (Pumpe)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Typ-2-Diabetes selten indiziert
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Tabelle gibt einen Überblick auf Basis eines Expert*innenkonsenses und folgt einem hierarchischen Aufbau mit zunehmender Komplexität und Intensität der Therapie. ▪ KH: Kohlenhydrat, KE: Kohlenhydrateinheit, BE: Broteinheit 	

Insulinarten

Es stehen verschiedene kurzwirksame und langwirksame Insuline zur Wahl (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Insulinarten

Insulin	Anmerkungen
Kurzwirksame Insuline	
Normalinsulin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lange Erfahrungen ▪ Depotwirkung in höherer Dosierung
Insulinanaloga: Aspart Glulisin Lispro	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schnelleres Anfluten, höhere Peakwirkung ▪ besseres weil stabileres Pumpeninsulin
Langwirksame Insuline	
NPH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lange Erfahrungen ▪ Schwenken vor Injektion notwendig (Mischfehler möglich) ▪ Variabilität des Wirkungsverlaufs
Insulinanaloga: Degludec Detemir Glargin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ flaches und dadurch gleichmäßiges Wirkprofil ▪ flexible Wahl der Tageszeit für die Gabe möglich

Zu einigen Wirkstoffen sind verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichem Wirkprofil verfügbar.

Kurzwirksame Insuline: Als kurzwirksame oder prandiale Insuline stehen Normalinsulin und kurzwirksame Insulinanaloga zur Verfügung. In einem Cochrane-Review wurden kurzwirksame Insulinanaloga mit Normalinsulin verglichen [221]. Eine begleitende Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Gruppen gleich war. Zehn RCTs ($n = 2\,751$) wurden in die Betrachtung mit einbezogen. Die Gesamt mortalität wurde in 6 Studien ($n = 2\,519$) berichtet, war aber nicht primärer Endpunkt. Demnach starben in der Gruppe der Patient*innen, die mit Normalinsulin behandelt wurden, 3 von 1 247 Patient*innen (0,2%). In der Gruppe der Patient*innen unter Therapie mit Analoginsulinen waren es 5 von 1 272 (0,4%) (Peto OR 1,66 (95% KI 0,41; 6,64); Aussagesicherheit der Evidenz moderat, niedrige Ereignisrate). Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte wurden nicht berichtet. Eindeutige Vor- oder Nachteile für eine der Insulinart z. B. in Bezug auf Hypoglykämien ließen sich aus der Analyse nicht ableiten [221].

Langwirksame Insuline: Als langwirksame Insuline stehen NPH und langwirksame Insulinanaloga zur Verfügung. Der Wirkstoff Glargin ist in verschiedenen Formulierungen verfügbar (100 und 300 E/ml). Ob sich hieraus Unterschiede in der Erreichung patientenrelevanter Endpunkte ergeben, wird unter den Autoren kontrovers diskutiert. In der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank wurde ein systematischer Review identifiziert, der Insulinanaloga (Insulin glargin 100 E/ml oder Insulin detemir) mit NPH-Insulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verglich [222]. Begleitende antihyperglykämische Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Therapiegruppen gleich war. In 8 Studien mit einer Dauer zwischen 24 und 52 Wochen wurden insgesamt 2 293 Patient*innen untersucht (Insulin glargin 100 E/ml 6 Studien, $n = 1\,715$, Insulin detemir 2 Studien, $n = 578$). Keine der Studien war darauf ausgelegt, Langzeiteffekte der unterschiedlichen Therapieformen nachzuweisen. Bezuglich der Stoffwechselkontrolle wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien wurden in der Insulin glargin 100 E/ml-Gruppe seltener berichtet als in der NPH-Gruppe (symptomatisch: Insulin glargin 100 E/ml 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%); RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95); $I^2 = 44\%$, nächtliche Hypoglykämien: Insulin glargin 100 E/ml 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%); RR 0,66 (95% KI 0,55; 0,80), $I^2 = 33\%$, jeweils 3 Studien, $n = 1\,458$). In den zwei betrachteten Studien waren Hypoglykämien allgemein und nächtliche Hypoglykämien unter Therapie mit Insulin detemir seltener als unter Therapie mit NPH-Insulin (Hypoglykämien allgemein: Insulin detemir 322/578 (55,7%), NPH 286/402 (71,1%); RR 0,82 (95% KI 0,74; 0,9); $I^2 = 0,0\%$; nächtliche Hypoglykämien: Insulin detemir 130/578 (22,5%), NPH 158/402 (39,30%); RR 0,63 (95% KI 0,52; 0,76); $I^2 = 0,0\%$, jeweils 2 Studien, $n = 980$). Schwere Hypoglykämien traten nicht signifikant häufiger auf. Die methodische Qualität der Studien wurde von den Review-Autoren als gering eingeschätzt. In vielen Studien wurde eine Nüchternplasmaglukose im normnahen Bereich bzw. Normbereich angestrebt.

Unterschiede der verschiedenen Insuline bestehen zum Beispiel in der Anflutung und Peakwirkung. Diese Unterschiede im Wirkprofil können in Abhängigkeit der individuellen Lebensgewohnheiten genutzt und als Vor- oder Nachteil gesehen werden. Dementsprechend empfiehlt die Leitliniengruppe neben dem Schema der Insulintherapie auch die Insulinart individuell der Lebenssituation anzupassen (Empfehlung 5-6). So ist beispielsweise für NPH-Insulin eine nächtliche Gabe zu empfehlen. Eine ausführliche Tabelle zu den Eigenschaften der verschiedenen Insuline ist in der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes zu finden [116].

Bewertung der langwirksamen Insuline durch die verschiedenen Fachgesellschaften/Organisationen: Die verschiedenen langwirksamen Insuline werden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe unterschiedlich bewertet. Die verschiedenen Positionen werden im Folgenden kurz dargestellt (siehe auch Anhang 9).

DEGAM und AkdÄ sehen keinen Vorteil langwirksamer Analoginsuline gegenüber NPH-Insulin. Bezuglich des NPH-Insulins bestehen die meisten Erfahrungen, auch im Hinblick auf langfristige Folgen. Der Wirkverlauf entspricht bei Gabe zur Nacht am ehesten der physiologischen Insulinwirkung, so dass der flachere Wirkverlauf der Insulinanaloga nicht als Vorteil zu werten ist. DEGAM und AkdÄ weisen auf die strengen Zielwerte der meisten zugrunde liegenden Studien in dem oben genannten Cochrane-Review [222] hin und sehen die Daten nicht als Beleg für eine Überlegenheit von Insulin glargin und Insulin detemir in Bezug auf Hypoglykämien. Sie gehen davon aus, dass die Gefahr von Hypoglykämien durch NPH aufgrund der strikten Zielwerte überschätzt wird. Es werden Anhaltspunkte aus einer kleinen deutschen Beobachtungsstudie genannt, dass die Therapie mit NPH weder mit nächtlichen Hypoglykämien noch mit Gewichtszunahme verbunden war [223].

DDG und DGIM präferieren langwirksame Analoginsuline gegenüber NPH. Als Vorteile werden die geringere Rate an nächtlichen Hypoglykämien, Hypoglykämien insgesamt sowie das flache und stabile Wirkprofil gesehen. Die Einschätzung bezüglich der strengen Zielwerte als Limitation teilen DGIM und DDG nicht. Die Vorteile ermöglichen nach Einschätzung von DGIM und DDG eine flexible Wahl der Tageszeit zur Gabe. Durch die Notwendigkeit, NPH-Insulin vor der Gabe durch Schwenken zu mischen, sind Mischfehler möglich. Die variable Absorption führt darüber hinaus zu Wirkungsschwankungen von Tag zu Tag. DDG und DGIM weisen darauf hin, dass die in der strukturierten Recherche identifizierten und hier betrachteten Studien mehr als 10 Jahre alt sind und lediglich Insulin glargin 100 E/ml und Insulin detemir mit NPH verglichen. Neuere langwirksame Analoginsuline bzw. Formulierungen (Insulin degludec und Insulin glargin 300 E/ml) werden in den neueren Studien nicht mehr gegen NPH-Insulin getestet, sondern meist gegen Insulin glargin 100 E/ml.

Weitere Informationen zu der jeweiligen Sichtweise der Fachgesellschaften werden in den entsprechenden Anwendungsversionen zu finden sein. Eine Gegenüberstellung der divergierenden Bewertungen einiger Aspekte ist im Anhang 9 der NVL zu finden.

5.6 Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

Bei Patient*innen mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ist eine Therapie mit Metformin kontraindiziert [164]. In Abhängigkeit der metabolischen Situation ist bei dieser Patientengruppe initial häufig eine Insulintherapie indiziert. Dies kann auch nur vorübergehend sein. Es ist wichtig, regelmäßig zu prüfen, ob die Therapie an die Nierenfunktion angepasst ist.

Die Leitliniengruppe schlägt vor, Patient*innen mit höhergradiger Niereninsuffizienz, bei denen die individuellen Therapieziele nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapie nicht erreicht worden sind, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Fachinformation mit einem der folgenden Wirkstoffen zu behandeln (alphabetische Reihenfolge):

- DPP-4-Inhibitoren oder
- Glinide oder
- GLP-1-RA oder
- Insulin.

Werden die individuellen Therapieziele nicht erreicht, schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin mit einem der oben genannten Wirkstoffe an (immer unter Berücksichtigung der Nierenfunktion). Die nächste Eskalationsstufe sieht eine Kombination von Basalinsulin mit kurzwirksamem Insulin bzw. eine Intensivierung der Insulintherapie vor.

Die Auswahl der Medikamente erfolgt im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, Kontextfaktoren, sowie Vor- und Nachteile der Wirkstoffe (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24). Bei dialysepflichtigen Patient*innen kann eine Anpassung des Insulinschemas an die Behandlungstage mit und ohne Nierenersatztherapie erforderlich sein.

5.7 Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe

Neben den oben genannten Wirkstoffgruppen wurden in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes aus 2014 [3] alpha-Glukosidasehemmer, Glinide und Glitazone genannt. Diese Wirkstoffe sind seltenen Sondersituationen vorbehalten und wurden im Rahmen der Leitlinienarbeit nicht näher betrachtet.

5.8 Spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel, Gewicht und Bluthochdruck

Empfehlung

5.7 | e | bestätigt 2023

Menschen mit Typ-2-Diabetes soll unter anderem für folgende Parameter die Vereinbarung und Priorisierung individualisierter somatischer Therapieziele bzw. Therapiestrategien angeboten werden:

- Glukosestoffwechsel;
- Lipide;
- Körpergewicht;
- Blutdruck.



Rationale

Es liegt Evidenz moderater bzw. hoher Aussagesicherheit vor, dass die Beeinflussung der genannten Parameter kardiovaskuläre Outcomes beeinflusst. Da vermutlich nicht alle Menschen gleichermaßen von festen Zielwerten profitieren und strengere Therapieziele den Alltag stärker beeinträchtigen können, spricht sich die Leitliniengruppe mit starker Empfehlung für eine individualisierte Therapiezielvereinbarung aus (siehe auch Rationale zu Empfehlung 5-8). Darüber hinaus beschreibt die Empfehlung gute klinische Praxis und stärkt die Patientenautonomie.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf der Evidenz aus Therapiestudien zur Beeinflussung dieser Risikofaktoren mit dem Effekt der Prävention kardiovaskulärer Outcomes [124,224]. Ethische Grundlagen, die diese Empfehlung stützen, sind auch im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben. Empfehlungen zur Vereinbarung individueller Therapieziele und deren regelmäßigen Evaluation und Dokumentation (siehe Empfehlung 2-1 bis 2-3) sind ebenfalls dort zu finden. Im Gegensatz zu den Therapiezielen, die in Empfehlung 2-1 angesprochen werden und deren Beeinflussung die Patient*innen in ihrem Alltag bemerken, sind an dieser Stelle somatische, messbare Parameter zur Therapiekontrolle gemeint. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass somatische Therapieziele und Therapiestrategien nicht immer unter Berücksichtigung der individuellen Faktoren und Voraussetzungen vereinbart werden.

Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die in der Empfehlung 5-7 genannten somatischen Parameter beeinflussen den Verlauf der Diabetes-Erkrankung und dienen der Therapiesteuerung. In welchem Maß sich einzelne Parameter auf Langzeitendpunkte und Beschwerden auswirken, ist nicht immer genau bekannt und unter anderem abhängig von den individuellen Kontextfaktoren.

Da die Erreichung der vereinbarten Zielwerte durch nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen den Alltag von Menschen mit Diabetes beeinflusst, ist es wichtig, eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen und die Zielwerte zu priorisieren. Ein Ziel gemeinsam zu vereinbaren und zu kennen, trägt darüber hinaus zur Adhärenz bei und ist auch unter dem Aspekt der Selbstbestimmung und Autonomie unabdingbar.

Tabelle 29 gibt eine Orientierung zur Vereinbarung von Therapiezielen. Der individuelle Zielbereich für den HbA1c-Wert ist von einer Vielzahl beeinflussender Faktoren abhängig (siehe Abbildung 9). Das empfohlene Vorgehen wird in Kapitel 5.9 HbA1c-Zielkorridor beschrieben.

Lipide

Für die medikamentöse Beeinflussung des LDL-Cholesterins kommen zwei verschiedene Strategien in Betracht:

Strategie der festen Dosis: Überschreitet das mittels Risikokalkulator geschätzte kardiovaskuläre Gesamtrisiko den zuvor festgelegten Schwellenwert, wird eine feste Statindosis angeboten (siehe Anhang 9 Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften). Weitere Lipidbestimmungen oder Adjustierungen entfallen.

Zielwertstrategie: Das LDL-Cholesterin wird auf zuvor festgelegte Zielwerte gesenkt (siehe Anhang 9 Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften). Bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung oder Unverträglichkeiten wird als Konsequenz eine individuelle Adjustierung der Therapie empfohlen (z. B. modifizierte Statindosis, Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen).

Die bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit der Statine setzten überwiegend eine feste Dosis ein. Beide Strategien und die vorhandene Evidenz werden ausführlich in der NVL Chronische KHK beschrieben [124]. Die unterschiedlichen Positionen der Fachgesellschaften zu den Zielwerten bzw. der Therapiestrategie ist im Anhang 9 zu finden. Zur Diagnostik der Dyslipidämie siehe auch (noch zu erststellendes) Kapitel Folge- und Begleiterkrankungen.

Blutdruck

Als Orientierungswert für die Blutdruckeinstellung nennt die Leitliniengruppe 140/90 mmHG mit individuellen Gründen, von diesem Ziel nach oben oder unten abzuweichen. Zu berücksichtigen sind hier unter anderem die Verträglichkeit der Therapie, der funktionelle Status, das Alter und kognitive Einschränkungen der Betroffenen sowie weitere Komorbiditäten (siehe auch [97,224]).

Tabelle 29: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes

Indikator	Individualisierung der Therapieziele
HbA1c	individualisiertes Therapieziel für HbA1c unter Berücksichtigung beeinflussender Faktoren (siehe Empfehlung 5-8 und Abbildung 9)
Lipide	Entweder: feste Statindosis unabhängig vom LDL-Wert („fix and forget“) Oder: zielwertorientierte Therapie gemäß individuell festgelegter LDL-Ziele und dem Grad des kardiovaskulären und renalen Risikos siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften im Anhang 9 und NVL Chronische KHK [124]
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	siehe Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie (wird aktuell erstellt)
Blutdruck	Orientierungswert 140/90 mmHG Individuelle Zielvereinbarung unter Berücksichtigung von Verträglichkeit, funktionellem Status, Alter, Kognition und Komorbiditäten [97,224]

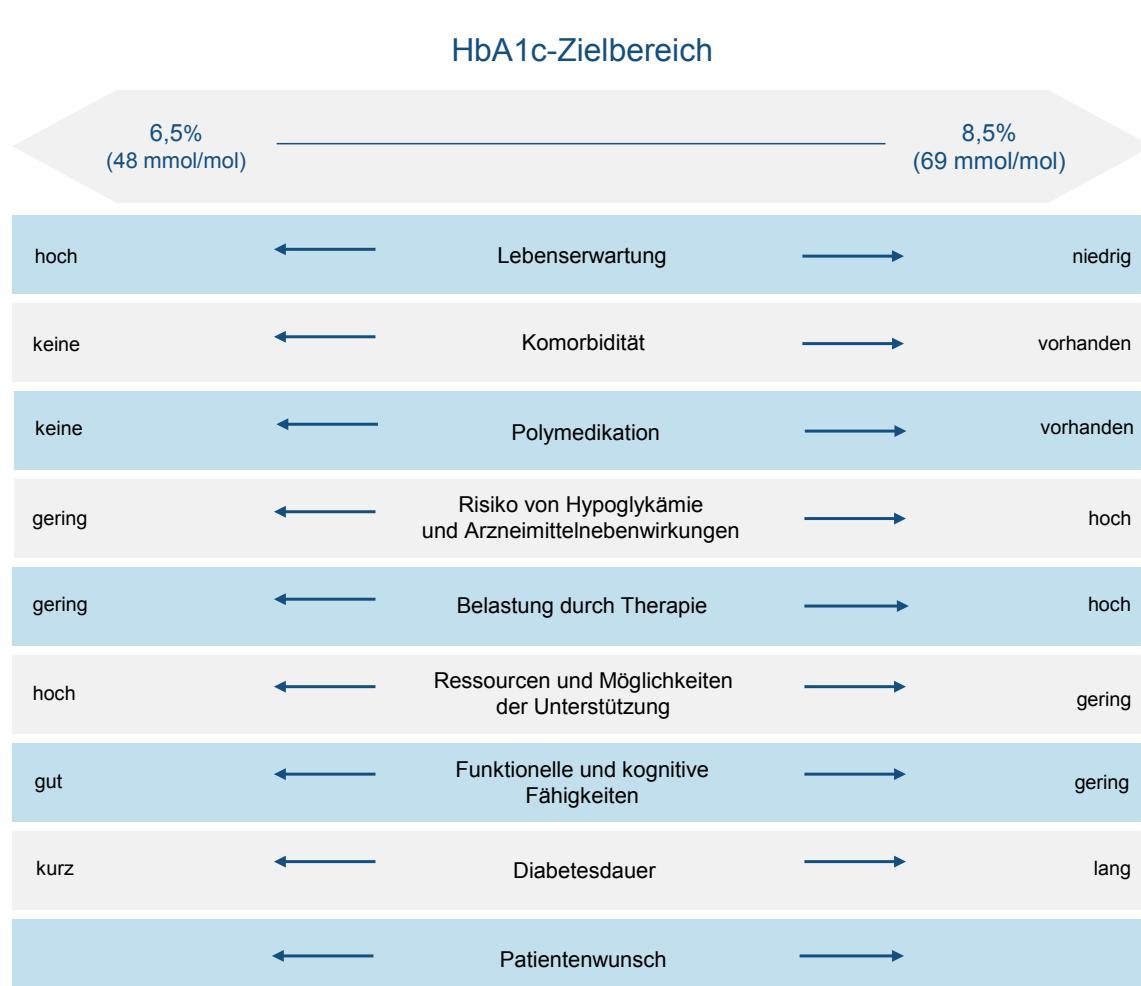
5.9 HbA1c-Zielkorridor

Empfehlung

5-8 | e | bestätigt 2023

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c vereinbart werden. Dabei sollen die Aspekte gemäß Abbildung 9 berücksichtigt werden.



Abbildung 9: HbA1c-Zielkorridor

Zu Limitationen der Aussagekraft des HbA1c-Wertes siehe auch Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien.

Abbildung 9 zum HbA1c-Zielbereich bezieht sich nicht auf Patient*innen mit einer schweren Stoffwechseldekompenstation.

Rationale

Zusammenfassend lassen sich aus der Evidenz (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Verzerrungsrisiko und Indirektheit) keine klaren HbA1c-Zielwerte für einzelne Patientengruppen ableiten. Insgesamt ergeben sich Hinweise auf einen kleinen Vorteil einer strengen vs. einer weniger strenge Blutzuckereinstellung in Bezug auf die Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte (geringe Aussagesicherheit der Evidenz), für andere Endpunkte zeigt sich kein Unterschied. Dafür ist das Risiko für Hypoglykämien erhöht (geringe Aussagesicherheit der Evidenz). Die Leitliniengruppe hält es für plausibel, dass Menschen abhängig von persönlichen Faktoren von unterschiedlichen Zielwerten profitieren und spricht sich daher für eine Individualisierung des HbA1c-Zielwertes aus anhand der in der Abbildung genannten Faktoren. Diese Faktoren bilden erfahrungsgemäß wichtige Aspekte ab, die entweder die Wahrscheinlichkeit beeinflussen, von einer prognostisch orientierten Therapie zu profitieren beziehungsweise, sie stellen Barrieren bei der Umsetzung einer Therapiestrategie dar. Angesichts der fehlenden Aussagesicherheit der Evidenz ist das primäre Ziel der Empfehlung, eine Therapie gemeinsam so zu planen, dass sie möglichst gut mit dem Alltag und individuellen Bedürfnissen der Menschen vereinbar ist. Dies entspricht auch dem Prinzip der Patientenautonomie. Darum spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf einem Rapid Reports des IQWiG [218] zum Nutzen von Maßnahmen zu einer normnahe Blutglukoseeinstellung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu einer weniger strikten Blutglukosesenkung. Das in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2] bereits konsentierte Kapitel zum Thema „Limitationen des HbA1c“ wurde bei den Überlegungen mit beachtet.

Evidenzbeschreibung

Zusammenfassend lassen sich aus den analysierten Studien des Rapid Reports keine klaren Grenzwerte ableiten. Es ergeben sich Hinweise, dass eine „normnahe“ Blutzuckereinstellung (in den Studien zu Studienende erreicht: HbA1c zwischen 6,4 und 7,2% bzw. 46 und 55 mmol/mol) im Vergleich zu einer weniger strengen Einstellung (in den Studien zu Studienende jeweils erreicht: HbA1c zwischen 7,0 und 9,4% bzw. 53 und 79 mmol/mol) nur geringe Vorteile bezüglich einer möglicherweise etwas reduzierten Rate an nicht-tödlichen Herzinfarkten hat (HR bzw. RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,94); 5 Studien, $I^2 = 0\%$), bei gleichzeitig aber deutlich erhöhter Rate an Hypoglykämien sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [225]. Das Ergebnis in Bezug auf nicht-tödliche Herzinfarkte erscheint insgesamt unsicher, da der signifikante Vorteil zu 34% auf Ergebnissen der ACCORD-Studie basiert. Das Verzerrungspotential in dieser Studie wurde endpunktspezifisch als hoch eingestuft. Aufgrund signifikant erhöhter Gesamtmortalität war die Studie vorzeitig abgebrochen worden. In der Sensitivitätsanalyse ohne die ACCORD-Studie war der Effekt nicht signifikant (HR 0,88 (95% KI 0,76; 1,01)). Hinsichtlich schwerer Hypoglykämien zeigten sich gleichgerichtete Ergebnisse. Aufgrund von Heterogenitäten wurde auf eine Metaanalyse verzichtet. Bei anderen Endpunkten (Gesamtmortalität, tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Minor- oder Majoramputationen oder Erblindung) findet der Rapid Report keinen Unterschied [225].

Folgende klinische Überlegungen relativieren diese Ergebnisse:

- Heute stehen – anders als in den Studien, die zur Zielwertfindung herangezogen werden – Medikamente zur Verfügung, die ein geringeres Risiko für Hypoglykämien haben, daher kann sich das im IQWiG-Report berichtete Verhältnis heute möglicherweise anders darstellen. Zu dieser Vermutung gibt es allerdings keine Daten.
- Der HbA1c-Wert hat u. a. sowohl im Alter als auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eine begrenzte Aussagekraft (siehe Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien). Die Limitationen sind zu berücksichtigen.

Welcher Zielwert angestrebt wird, hängt unter anderem ab vom Alter und körperlichem Zustand, Begleiterkrankungen, Diabetesdauer, Therapieadhärenz und Therapiestufe bzw. notwendiger Eskalation (wie viele Medikamente müssen eingesetzt werden, um einen Zielwert zu erreichen?) sowie dem Risiko unerwünschter Wirkungen. Daher spricht sich die Leitliniengruppe grundsätzlich für eine Individualisierung der HbA1c-Zielwerte aus, welche die in der Abbildung 9 genannten Faktoren in Form einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung berücksichtigt.

Patientenmaterialien

Das Patientenblatt „Wie soll der Blutzucker eingestellt sein?“ erläutert in allgemeinverständlicher Sprache die leitenden Kriterien bei der gemeinsamen Festlegung des individuellen HbA1c-Ziels (siehe auch Patientenblätter).

Hinweise zur Abbildung des HbA1c-Korridors

Die gewählte Reihenfolge der beeinflussenden Faktoren stellt keine Priorisierung dar und die Erfüllung eines einzelnen Kriteriums in die eine oder andere Richtung ist keine Vorgabe zur Wahl eines niedrigeren oder höheren Therapieziels. Beispielsweise führen geringe funktionelle und kognitive Fähigkeiten nicht automatisch zu der Wahl eines höheren HbA1c-Zielbereichs, wenn Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung gegeben sind.

Auswertungen im deutschen Diabetes-Survey legen nahe, dass sich die Übersterblichkeit von Menschen mit Typ-2-Diabetes mit zunehmendem Alter der Normalbevölkerung annähert [25]. Der Nutzen, der im hohen Alter von der Therapie zu erwarten ist, nimmt damit ab.

Der Korridor soll den Behandelnden und Patient*innen als Orientierung für die individuelle Einschätzung dienen, welcher HbA1c-Wert auf Basis der vorliegenden persönlichen Situation angemessen erscheint. Im Verlauf der Behandlung ist eine wiederholte Prüfung und Evaluation der Therapiestrategie wie der Behandlungsziele wichtig, da diese sich durch die Änderung der individuellen Situation verschieben können.

Anhang

Anhang 1 Vorbereitung für das Gespräch mit der Ärztin/dem Arzt

Reden Sie mit uns ...

Nehmen Sie sich bitte einen Moment Zeit und versuchen Sie, die folgenden vier Fragen zu beantworten, bevor Sie mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt sprechen. Vielleicht hilft es Ihnen, dabei an Ihre Familie und Freunde, Ihre Partnerschaft, Ihre Arbeit, Ihre Nachbarschaft, Ihre Finanzen, Ihr Schicksal, Ihre Gefühle, Ihre Schlaf- und Essgewohnheiten oder Ihre Hobbys zu denken.

Was sollte Ihre Ärztin/Ihr Arzt unbedingt über Sie wissen, auch wenn es nicht unmittelbar Ihre Gesundheit betrifft?

Welche Empfehlung Ihrer Ärztin/Ihres Arztes hat Ihnen am meisten geholfen?

Welche Empfehlung Ihrer Ärztin/Ihres Arztes bezüglich Ihrer Gesundheit empfinden Sie als besondere Belastung?

Wobei brauchen Sie mehr Unterstützung oder Information, was Ihr Leben mit der Erkrankung betrifft?

(modifiziert nach „Tell us about your Life“, https://patientrevolution.org/s/Reflection_Doc_8_F_2016.pdf)

Anhang 2 Umsetzungs-Barrieren auf Seite der Behandelnden

Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele auf Seite der Behandelnden



Kommunikationsgestaltung

- Kommunikation zwischen Ärztin/Arzt und Patient*in?
- Besteht eine vertrauliche Beziehung zu der Patientin/dem Patienten?
- Ausreichende Einbeziehung der Patientin/des Patienten in Therapieentscheidungen?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Habe ich im Gespräch eine akzeptierende, wertschätzende und empathische Haltung eingenommen?
- Habe ich nach ihrem/seinem Anliegen gefragt und danach, was sie/er in diesem Gespräch von mir erwartet?
- Habe ich das Anliegen der Patientin/des Patienten wahrgenommen und den Inhalt des Gespräches auch darauf abgestimmt?
- Habe ich im Gespräch die Wünsche und Erwartungen aufgegriffen?
- Habe ich im Gespräch die Patientin/den Patienten ermuntert, selbst Fragen zu stellen oder nachzufragen?
- Habe ich im Gespräch die Eigeninitiative der Patientin/des Patienten aktiv gefördert?
- Habe ich die konkreten Therapieziele – vor allem auch Etappenziele – mit der Patientin/dem Patienten besprochen und mit ihr/ihm eine Vereinbarung getroffen?
- Habe ich die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen mit ihrem Nutzen-Schadens-Potenzial ausführlich mit der Patientin/dem Patienten besprochen?
- Habe ich gegebenenfalls danach gefragt, was sie/ihn an der Erfüllung der Therapieziele hindert und ob bzw. wie ich ihrer/seiner Meinung nach helfen kann?
- Habe ich zum Abschluss des Gespräches eine konkrete Vereinbarung mit der Patientin/dem Patienten getroffen oder mit ihr/ihm ein bestimmtes Thema für den nächsten Termin vereinbart?
- Hatte ich für das Gesprächsthema genügend Zeit oder sollte ich das Thema das nächste Mal noch einmal aufgreifen?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Reflektion der eigenen Kommunikationsgestaltung (z. B. Zeitplanung? passende Gesprächssituation?)
- Nachfragen, wie die Patientin/der Patient das Gespräch empfunden hat
- Fragebögen zur Zufriedenheit der Patient*innen einsetzen und auswerten
- Fortbildung für kommunikative Kompetenzen
- Nutzung von Unterstützungsangeboten (z. B. Dolmetscher*in)



Therapieplanung

- Zeitgerechte Initiierung oder Anpassung der Therapie („clinical inertia“)?
- Ausreichende Berücksichtigung person- und umweltbezogener Kontextfaktoren?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Sollte bei der Patientin/dem Patienten die Therapie initiiert oder angepasst werden?
- Habe ich den Behandlungsverlauf mit allen wichtigen Informationen im Blick?
- Habe ich bei der Therapieplanung relevante person- und umweltbezogene Kontextfaktoren mit einbezogen?
- Habe ich mit der Patientin/dem Patienten über mögliche Barrieren der Umsetzung im Vorfeld gesprochen und ggf. gemeinsam vorausschauend nach alternativen Lösungen gesucht?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Erarbeitung und Anwendung von Behandlungsrichtlinien (SOPs = Standard Operation Procedure)
- Gezielte Planung der Konsultationen
- Digitale Unterstützung zum Erkennen des richtigen Zeitpunkts zur Initiierung oder Anpassung der Therapie
- Monitoring von Behandlungserfolgen
- Systematische Überprüfung der Therapien
- Qualitätsmanagement (Überprüfung der Prozess- und Ergebnisqualität)

Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele auf Seite der Behandelnden

Leitliniengerechtes Vorgehen

- Kenntnisse aktueller leitliniengerechter Therapieempfehlungen?
- Umsetzung der evidenzbasierten Leitlinien?
- Ist die Anwendbarkeit evidenzbasierter Therapieempfehlungen für die individuelle Patientin/den individuellen Patienten unklar?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Kenne ich die aktuellen leitliniengerechten Therapieempfehlungen?
- Habe ich bei der Therapieplanung die Empfehlungen der wissenschaftlichen Leitlinien berücksichtigt?
- Habe ich bei der Patientin/dem Patienten die Übertragbarkeit von Leitlinienempfehlungen in verschiedenen klinischen Situationen entsprechend der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin überprüft?
 1. Orientierung an bester wiss. Evidenz (Leitlinien)
 2. Klinische Expertise
 3. Werte und Ziele der Patientin/des Patienten überprüft?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Fortbildungen, Fachzeitschriften, wissenschaftliche Veranstaltungen, kollegialer Austausch
- Leitlinienportal www.awmf.org


Praxisorganisation und interprofessionelle Kooperation

- Zeitmanagement und andere organisatorische Barrieren?
- Gute Kommunikation im Team und mit anderen an der Behandlung Beteiligten?
- Möglichkeiten interprofessioneller Kooperationen ausgeschöpft?

Erkennen von Barrieren (Beispiele):

- Gibt es klare und transparente Praxis-/Einrichtungsstrukturen, in der jedes Teammitglied klare Aufgaben hat?
- Gibt es Schwachstellen bei der Organisation der Praxis/Einrichtung, die verbessert werden können?
- Werden die Patientenorganisation, Therapieplanungen und -entscheidungen, Dokumentation digital unterstützt um rasch einen Überblick über relevante Parameter zu haben?
- Gibt es eine gute Kommunikation im Team, ein positives Teamklima?
- Wird die Qualität regelmäßig überprüft (Qualitätsmanagement)?
- Werden externe Hilfen zur Weiterentwicklung der Praxis in Anspruch genommen?
- Werden die Möglichkeiten der interprofessionellen Kooperation ausreichend ausgeschöpft?
- Kann die Qualität und Tragfähigkeit der Kommunikation mit den Kooperationspartnern verbessert werden (inhaltlich, organisatorisch, menschlich)?

Lösungsansätze (Beispiele):

- Überprüfung der Praxisstrukturen, Einbezug digitaler Routinen
- Digitale Unterstützung bei der Praxisorganisation und therapeutischen Entscheidungen
- Teambesprechungen, -fortbildungen, regelmäßiger Austausch, Aufgabenklärung, gemeinsame interprofessionelle Leitlinien, strukturierte und transparente interprofessionelle Kommunikation (z. B. formale Mitteilungsbögen, Nutzung der EPA)
- Qualitätsmanagement, interprofessionelle QM-Zirkel
- Personalfortbildung, individuelle und Team-Supervision

Anhang 3 Durchführung und Auswertung neurologischer Tests

Allgemeine Hinweise zur Durchführung der neurologischen Tests (modifiziert nach [128,226]):

- Demonstrieren Sie die Untersuchung zunächst an einer klinisch nicht betroffenen Stelle (z. B. an der Hand).
- Bitten Sie den Patienten/die Patientin während der Untersuchung, die Augen zu schließen, um Suggestionen zu vermeiden.
- Fragen Sie nicht übergeordnet, ob der/die Betroffene etwas spürt, sondern immer nach der zu überprüfenden Qualität (z. B. Vibration, Schmerz).
- Führen Sie die Untersuchungen nicht an verhornten oder vernarbenen Arealen oder im Bereich einer Wunde durch.
- Ist eine Untersuchung an der empfohlenen Untersuchungsstelle nicht möglich (z. B. durch Wunde oder nach Amputation), wählen Sie die nächstgelegene geeignete Stelle.
- Führen Sie die Untersuchung beidseits durch.

Vibrationsempfindung mit C64 Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer)

Nach Demonstration der Untersuchung an einem Handknochen, z. B. am Processus styloideus radii, wird der Patient/die Patientin gebeten, die Augen zu schließen. Das Vibrationsempfinden wird zunächst beidseits dorsal am Großzehen-Interphalangealgelenk getestet. Hierzu wird die Stimmgabel anfangs ohne Vibration aufgesetzt und nach dem Empfinden der Vibration („Spüren Sie die Vibration?“) gefragt.

Dann erfolgt der Test mit schwingender Stimmgabel. Der Patient/die Patientin soll angeben, ab wann die Vibration nicht mehr zu spüren ist. Aus klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe können insbesondere ältere Menschen gelegentlich Druck schlecht von Vibration unterscheiden. Falls kein Empfinden besteht, wird die Untersuchung an einer proximalen Stelle (Malleolus medialis) wiederholt. Eine differenzierte Beschreibung des Untersuchungsablaufs ist im Diagnosemanual der Nationalen Aufklärungsinitiative zur diabetischen Neuropathie zu finden [226].

Untere Normgrenze für die Messung des Vibrationsempfindens mittels Rydel-Seiffer-Stimmgabel (nach [128,226])

Alter [Jahre]	Großzehen-Interphalangealgelenk dorsal	Medialer Malleolus	
		Männer	Frauen
≤ 39	5/8	5/8	5,5/8
40–59	4,5/8	4,5/8	5/8
60–74	4/8	4/8	4,5/8
≥ 75	3,5/8	3,5/8	4/8

Druck-/Berührungsempfindung mit dem 10 g-Monofilament

Gemessen wird beidseits an mindestens fünf Punkten (plantar distal an der Großzehe, Plantarseite der Metatarsalköpfchen 1 und 2; zwischen 3 und 4 und 5). Ungeeignet für die Testung sind stark überhornte oder vernarbte Stellen [226].

Aufgrund von Veränderungen der Filamenteigenschaften sollte ein einzelnes 10 g-Monofilament nur bei maximal zehn Patient*innen nacheinander verwendet werden und dann erst nach 24-stündiger Pause erneut zum Einsatz gelangen [227] zitiert nach [6]. Auch sollte berücksichtigt werden, dass die mechanischen Eigenschaften der Filamente sich bei langzeitiger Verwendung verändern und es nach ca. 500 Untersuchungen zur signifikanten Reduktion des applizierten Druckes kommt [6].

Auswertung: Wird der Druck eines 10 g-Monofilamentes nicht mehr wahrgenommen, ist das Berührungsempfinden bereits deutlich eingeschränkt. Bei ≥ 1 von 5 bzw. 2 von 10 nicht erkannten Teststellen, ist die Druck-/Berührungs-sensitivität als eingeschränkt und das Ergebnis als pathologisch zu bewerten.

Schmerzempfindung z. B. mit 512 mN Pinprick Stimulatoren, oder ähnlichem

Bei der Überprüfung des Schmerzempfindens können verschiedene Instrumente genutzt werden. Dabei ist auf die Verletzungsgefahr zu achten. Der zur Testung genutzte Gegenstand darf nicht zu spitz sein.

Der Test kann beidseits am distalen Fußrücken inklusive Großzehe oder an der plantaren Beugefalte im Metatarso-Interphalangelenk durchgeführt werden (ca. 5- bis 10-mal). Dabei wird der Patient/die Patientin gebeten, mit geschlossenen Augen zu sagen, ob die Berührung spitz/schmerhaft ist, oder ob nur eine stumpfe Berührung gespürt wird.

Auswertung: Ab drei von zehn falsch erkannten Testungen wird das Schmerzempfinden als eingeschränkt bewertet.

Temperaturempfindung z. B. mit stiftförmigem Instrument mit flachem Kunststoff- und Metallende, oder ähnlichem kalten Metall (z. B. Stimmgabel) oder ähnlichem

Nach Demonstration der Untersuchung an der Hand wird der Patient/die Patientin gebeten, die Augen zu schließen. Das Instrument wird mit beiden Seiten auf dem Fußrücken aufgesetzt und gefragt, ob die erste oder zweite Berührung kälter ist. Pro Fuß sollte die Untersuchung 3 mal durchgeführt werden.

Der Test kann nur durchgeführt werden, wenn die Füße ausreichend warm sind.

Auswertung: Das Temperaturempfinden wird als vermindert gewertet, wenn pro Fuß mindestens zwei von drei Warm-Kalt-Unterschiede falsch erkannt wurden.

Anhang 4 Dokumentationsbögen Retinopathie

- Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt/die Augenärztin
- Augenfachärztliche Mitteilung

Beide Dokumente stehen als Druckversion zum Download zur Verfügung. Sie sind abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/diabetes/dokumentationsboegen sowie per Direktlink zum jeweiligen PDF über die Abbildungen auf den nächsten beiden Seiten.

Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname der/des Versicherten		geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum

Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt/die Augenärztin

Das Risiko für eine Netzhautkomplikation bei Diabetes setzt sich zusammen aus

- dem allgemeinen Risiko, das von dem Hausarzt/der Hausärztin bzw. der Diabetologin/dem Diabetologen eingeschätzt wird und
- dem ophthalmologischen Risiko, das von dem Augenarzt/der Augenärztin eingeschätzt wird.

In dieser Mitteilung geben die hausärztlich/diabetologisch tätigen Ärzt*innen ihre Einschätzung des allgemeinen Risikos wieder. Das Gesamtrisiko kann erst nach der Untersuchung bei dem Augenarzt/der Augenärztin eingeschätzt werden.

Diabetes-Typ:	<input type="checkbox"/> Typ-1-Diabetes <input type="checkbox"/> Typ-2-Diabetes	
Diabetes bekannt seit:Jahren	(Grenzwert*: > 10 Jahre)
HbA1c :%	(Grenzwert*: > 7,5%)
Repräsentativer Blutdruckwert:mmHg	(Grenzwert*: > 140/85 mmHg)
Bestehende Gefäßkomplikation, insbesondere Niere:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Integrierende Einschätzung* des allgemeinen Risikos auf Basis oben aufgeführter Risikofaktoren und des Gesamtbildes des Patienten/der Patientin	<input type="checkbox"/> eher geringes Risiko <input type="checkbox"/> eher erhöhtes Risiko	

* Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko. Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, muss es immer zu einer integrativen Beurteilung aller Risikofaktoren zusammen kommen.

Weitere hausärztliche/diabetologische Diagnosen/Bemerkungen:

Für die Netzhautuntersuchung ist eine medikamentöse Pupillenerweiterung erforderlich, sodass danach zwei bis vier Stunden kein Fahrzeug geführt werden darf.

Datum, Unterschrift und Stempel des Hausarztes/der Hausärztin bzw. der Diabetologin/des Diabetologen

Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname der/des Versicherten		
geb. am		
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum

Augenfachärztliche Mitteilung

Der Augenhintergrund soll bei erweiterter Pupille untersucht werden.

	Rechtes Auge	Linkes Auge
Vorderabschnitte: Rubeosis iridis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retinopathiestadium:		
Keine diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milde oder mäßige diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Befund im Vergleich zur Voruntersuchung:		
unverändert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
besser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
schlechter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorbefund nicht bekannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedere:		
OCT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fluoreszeinangiographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Panretinale Laserkoagulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fokale Laserkoagulation am hinteren Augenpol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intravitreale Medikamenteneingabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vitrektomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bester korrigierter Fernvisus: _____

Weitere augenärztliche Diagnosen/Bemerkungen:

Kontrolluntersuchung bezüglich diabetischer Retinopathie:

- in 2 Jahren**
- in 1 Jahr**
- in Monaten**

Untersuchungsdatum, Unterschrift und Stempel des Augenarztes/der Augenärztin

Anhang 5 Diagnosekriterien metabolisches Syndrom

Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms, modifiziert nach [78]

Kriterium	Grenzwerte
Stammbetonte Adipositas (Taillenumfang)*	Männer ≥ 102 cm Frauen ≥ 88 cm
Erhöhte Triglyceride**	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Erniedrigtes HDL-Cholesterin**	Männer: < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) Frauen: < 50 mg/dl (1,3 mmol/l)
Erhöhte Blutdruckwerte**	Systolisch ≥ 130 mmHg und/oder Diastolisch ≥ 85 mmHG
Erhöhte Nüchternblutglukose**	≥ 100 mg/dl bzw. 5,6 mmol/l

* Werte der European Cardiovascular Societies für Europäer mit europäischer Herkunft.
 ** alternativ entsprechende medikamentöse Therapie

Nach der hier genannten Definition [78] liegt ein metabolische Syndrom vor, wenn drei der fünf Kriterien erfüllt sind.

Die 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 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) [103,104], siehe auch Tabelle 10.

Anhang 6 Beispiele für Testverfahren des geriatrischen Assessments

Beispiele für Testverfahren des geriatrischen Assessments (modifiziert nach [97])

Bereich	Beispiele für mögliche Testverfahren*
Kognition	Uhren-Test, DemTect, Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), Mini-Mental-Status-Test (MMST) nach Folstein
Motorik/Bewegung	Timed-Up-and-Go-Test, Tinetti-Test, Balance-Testung, Short Physical Performance Battery (SPPB) [228]
Ernährung	Mini Nutritional Assessment (MNA), MNA-SF
Affekt	Geriatric Depression Scale (GDS) 15
Performance	IADL-Skala (instrumental activities of daily living Scale), Geldzähltest
Soziales	Soziales Assessment nach Nikolaus [229]

*die Auflistung stellt beispielhaft mögliche Tests dar, von denen einige ggf. nicht frei verfügbar sein können.

Für ausführliche Informationen siehe [S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter](#) [97]. Das Kompetenz-Centrum Geriatrie stellt unter www.kcgeriatrie.de eine große Auswahl von Assessment-Instrumenten zur Verfügung.

Anhang 7 WHO-5-Fragebogen und Zwei-Fragen-Test

WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998) [230], zitiert nach [3]

In den letzten 2 Wochen	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
...war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich vital und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Auswertung: Punktberechnung: Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 geringstes Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden/höchste Lebensqualität bezeichnen. Ein Rohwert unter 14 Punkten stellt die kritische Grenze dar. Den Prozentwert von 0 bis 100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste, 100 das beste Befinden [3].

Zwei-Fragen-Test (PHQ-2; Whooley Questions)

1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?
2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Werden beide Fragen mit „Ja“ beantwortet, identifiziert der Test das Vorliegen depressiver Störungen mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 57% [231], zitiert nach [126]. Der Test weist somit eine gute Validität auf und ist gleichzeitig niedrigschwellig und zeitökonomisch, liegt auf Deutsch vor, ist kostenfrei, mündlich und ohne komplizierte Auswertung durchführbar und die Nutzungsrechte sind nicht eingeschränkt [126].

Anhang 8 Risikosituationen für Gliflozin-assoziierte diabetische Ketoazidosen

Tabelle: Risikosituationen für Gliflozin-assoziierte diabetische Ketoazidosen und Maßnahmen, um ihr Auftreten zu verhindern [114]

Risikosituation	Maßnahmen in Bezug auf Gliflozine
Akute Erkrankung (z. B. Infektion, Gastroenteritis, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pausierung ▪ Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
Bariatrische Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pausierung bei präoperativer Diät, Indikation für Gliflozin post-operativ reevaluieren
Größere operative Eingriffe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ drei Tage vor Eingriff pausieren ▪ Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
Drohende Dehydratation (Vorbereitung zur Koloskopie, exzessives Training)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pausierung bis Dehydratation behoben
Low-Carb Diät	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pausierung bis normale Ernährung wieder aufgenommen wird
Exzessiver Alkoholkonsum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sofortige Pausierung ▪ Indikation für Gliflozin zu späterem Zeitpunkt reevaluieren

Anhang 9 Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften

Die vorliegende NVL beschreibt die gemeinsame Sicht der Fachgesellschaften. Einzelne Aspekte der Diagnostik und Therapie werden jedoch unterschiedlich bewertet. An diesen Stellen bleibt die NVL und z. B. der Algorithmus zur Diagnostik und medikamentösen Therapie unscharf. Abweichende Sichtweisen der Fachgesellschaften/Organisationen werden im Folgenden dargestellt. Informationen zu den unterschiedlichen Sichtweisen stammen zu Teilen aus der aktuellen [Praxisempfehlung der DDG](#) zur Therapie des Typ-2-Diabetes [232] und zur Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus [99], aus den [DEGAM-Anwenderversionen](#) als Addendum zur NVL Typ-2-Diabetes [233,234], sowie den Diskussionen im Rahmen der Leitlinienarbeit (siehe auch [1,8]).

Diese Positionen wurden nicht im Rahmen der NVL konsentiert und durch das NVL-Team nicht inhaltlich überprüft. Es handelt sich um Bewertungen der jeweiligen Fachgesellschaftsgruppen.

Zu Kapitel 3 Screening und erhöhtes Diabetesrisiko und Kapitel 4 Diagnostik

Zu Kapitel 3.1 Empfohlene Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko

Siehe auch abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften in Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko und Kapitel 4.1.2.1.1 Erläuterungen zum Algorithmus und abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften.

DDG/DGIM	DEGAM/AkdÄ
<p>Bei Menschen mit erhöhtem Risiko (gemäß Risikoscores, siehe Weiterführende Informationen: Risikoscores):</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Diagnostik entsprechend Kapitel 4 Diagnostik (mindestens zwei Laborparameter, siehe Abbildung 6).▪ einmalige Bestimmung der NPG zum Ausschluss der Diagnose nicht ausreichend (Gefahr besteht, einen Teil der Erkrankten (ca. 1/3) zu übersehen ([68] selektiv durch der Fachgesellschaft eingebrachte Literatur)). <p>Weiteres Vorgehen:</p> <p>Laborwerte im Normbereich:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Aufklärung über erhöhtes Risiko und ggf. lebensstilmodifizierende Maßnahmen entsprechend des Risikoprofils, sowie Kontrolle der Laborparameter nach einem Jahr. <p>Laborwerte im Bereich des erhöhten Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ lebensstilmodifizierende Maßnahmen (siehe auch Empfehlung 3-2) und Laborwerte initial nach 3 Monaten und dann 6-monatlich kontrollieren.▪ nach diabetesassoziierten Erkrankungen bei erhöhten Glukosewerten fragen und eventuell suchen ([69,70], selektiv durch die Fachgesellschaft eingebrachte Literatur). <p>Das weitere Vorgehen bei Diabetesdiagnose erfolgt gemäß den Kapiteln Nicht-medikamentöse (wird aktuell erstellt) und ggf. Medikamentöse Therapie (Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels).</p>	<p>Bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko ohne weiteren klinischen oder laborchemischen Verdacht:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ orientierende Bestimmung der NPG im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsuntersuchung (alle drei Jahre) ausreichend. <p>Der klinische oder laborchemische Verdacht ergibt sich durch:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Auftreten von diabetesspezifischen Symptomen,▪ anderweitig erhobene erhöhte Blutglukose- oder HbA1c-Werte▪ Auftreten von diabetesassoziierten Erkrankungen wie Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie. <p>Weiteres Vorgehen:</p> <p>NPG im Normbereich oder im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bestimmung eines weiteren Wertes nicht notwendig. Erneute Kontrolle nach drei Jahren im Rahmen der nächsten allgemeinen Gesundheitsuntersuchung.▪ Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos (Nüchternplasmaglukose 110–125 mg/dl bzw. 6,1–6,9 mmol/l, WHO-Grenzwerte) sollen gemäß Empfehlung 3-2 lebensstilmodifizierende Maßnahmen empfohlen werden (siehe Empfehlung 3-2). <p>Bei einem erhöhten Wert der NPG (≥ 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l) erfolgt die weitere Diagnostik (z. B. Nachbestimmung des HbA1c-Wertes), siehe Kapitel 4 Diagnostik und ggf. Einleitung der entsprechenden Therapie.</p>

Zu Kapitel 3 und 4: Grenzwerte für die Nüchternplasmaglukose

DDG/DGIM/DGEM	DEGAM/AkdÄ/DGfW/DGP
<p>DDG, DGIM und DGEM präferieren die ADA-Grenzwerte für NPG:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ kein Diabetes < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l),▪ erhöhtes Risiko für Diabetes 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) [87] <p>Begründung:</p> <p>In den meisten internationalen Diabetes-Fachgesellschaften haben sich aktuell diese Werte durchgesetzt.</p>	<p>Die DEGAM, AkdÄ, DGfW und DGP präferieren die WHO-Grenzwerte für die NPG:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ kein Diabetes < 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l),▪ erhöhtes Risiko für Diabetes 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) [103,104] <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Die einzige Begründung für einen neuen Grenzwert in 2003 war die Fehleranfälligkeit der bis dahin ebenfalls willkürlich festgelegten Diagnosekriterien. Schon damals wurde eingeräumt, dass der Nutzen dieser Maßnahme nicht belegt sei [235]. Die vorgeschlagenen überarbeiteten Diagnosekriterien führen jedoch zu einem dramatischen Anstieg der Prävalenz von IFG. Diese „neue IFG-Gruppe“ hat ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil als die aktuelle IFG-Gruppe, wie von der WHO definiert. Dies stellt ernsthaft in Frage, ob bestehende Interventionsstrategien auf die neue Kategorie von Personen mit IFG überhaupt anwendbar sind. In der Inter99-Studie zeigte sich, dass die Senkung der diagnostischen Schwelle auf 5,6 mmol/l die Prävalenz von IFG auf 38,8% oder mehr als das Dreifache der Prävalenz von IGT erhöhte. Mit den überarbeiteten Kriterien würde mehr als eine von drei Personen als „prädiabetisch“ eingestuft, und nur 59% der Bevölkerung in der Altersgruppe der 30- bis 60-Jährigen hätten eine normale Glukosetoleranz basierend auf der Nüchtern-Plasmaglukose. Für die in das DETECT-2-Projekt eingeschlossenen Studien wurde ein ähnliches Muster gefunden. Eine Absenkung der diagnostischen Schwelle auf 5,6 mmol/l würde die Prävalenz von IFG auf 28,7% (China) bis 45,7% (Frankreich) erhöhen [236]. <p>Laut Qualitätsbericht des DMP der KV-Region Nordrhein erhielten im Jahr 2020 knapp ein Drittel (30,8%) der im DMP Typ-2-Diabetes eingeschriebenen Personen eine rein nicht-medikamentöse Therapie. Von den im DMP eingeschriebenen Personen, die 2014 keine medikamentöse antidiabetische Therapie benötigten, wurden sechs Jahre später (2020) weniger als die Hälfte (ca. 40%) medikamentös behandelt [27].</p> <p>Nach Einschätzung der DEGAM, AkdÄ, DGfW und DGP ist der Schaden durch immer niedrigere Diagnosekriterien und daraus resultierender Übertherapie größer als der potentielle Nutzen, für den die Fachgesellschaften/Organisationen keine Belege sehen.</p>

Zu Kapitel 3 und Kapitel 4: Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften, welche diabetesassoziierten Erkrankungen und ob ein erhöhtes Diabetesrisiko zu der im Algorithmus (Abbildung 6) beschriebenen diagnostischen Abklärung führen sollen

DDG/DGIM	DEGAM/AkdÄ
<p>Diabetesassoziierte Erkrankungen, die zu einer Diagnostik gemäß Algorithmus führen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ makro- und mikroangiopathische, sowie neurologische Komplikationen. <p>Zur Abklärung bei erhöhtem Diabetesrisiko siehe Absatz "Zu Kapitel 3.1 Empfohlene Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko".</p>	<p>Erkrankungen, die zu einer Diagnostik gemäß Algorithmus führen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ diabetesassoziierte Erkrankungen wie z. B. eine Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. <p>Bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko ohne die im Algorithmus (Abbildung 6) genannten klinischen und laborchemischen Verdachtsmomente ist aus Sicht der DEGAM und AkdÄ eine orientierende Bestimmung der Nüchternplasmaglukose ausreichend (siehe Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko und Absatz "Zu Kapitel 3.1 Empfohlene Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko").</p>

Zu Kapitel 4.1: Bewertung des oGTT

DDG/DGIM	DEGAM/AkdÄ/DGfW/DGP
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oGTT gilt trotz eingeschränkter Reproduzierbarkeit international immer noch als Goldstandard bzw. Referenztest in der Diagnose eines Diabetes. ▪ HbA1c und NPG sind wegen unzureichender Sensitivität kein adäquater Ersatz. ▪ Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen (NPG und HbA1c) oder Ergebnissen im Bereich des erhöhten Risikos (NPG: 5,6–6,9 mmol/l bzw. 100–125 mg/dl; HbA1c 39 – < 48 mmol/mol Hb bzw. 5,7 – < 6,5%) sehen DDG und DGIM daher einen Anlass, den Einsatz des oGTT zu empfehlen. ▪ Nur mit einem oGTT ist eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) zu diagnostizieren. DDG und DGIM schätzen diese u. a. wegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos als relevant in der Prognose für die Entwicklung diabetesassozierter Erkrankungen ein. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ oGTT hat keinen Stellenwert in der Diagnose des Typ-2-Diabetes in der hausärztlichen Praxis. <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hoher Aufwand, ▪ mäßige Reliabilität ▪ mäßige Validität hinsichtlich diabetesassozierter Folgeerkrankungen <p>Es ergibt sich für eine nennenswert große Gruppe von Personen die Gefahr der Medikalisierung, ohne einer kleineren Gruppe eine bessere Behandlung zukommen zu lassen. Denn therapeutische Konsequenzen, die über diejenigen in der Folge eines allgemeinen kardiovaskulären Risiko-Assessments hinausgehen, können erfahrungsgemäß nur sehr selten gezogen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die DEGAM, AkdÄ, DGfW und DGP sehen keinen Stellenwert des oGTTs und einer erweiterten Abklärung von Nüchternplasmaglukosewerten im Grenzbereich.

Zu Kapitel 4.1.2.3 Ausschluss der Diagnose: notwendigen Untersuchungen zum Ausschluss der Diagnose Typ-2-Diabetes

DDG/DGIM	DEGAM/AkdÄ
<ul style="list-style-type: none">▪ Bestimmung von mindestens zwei Laborparametern im Normbereich notwendig, um die Diabetesdiagnose zum aktuellen Zeitpunkt ausreichend zuverlässig auszuschließen.▪ Empfohlen wird die Bestimmung der NPG und des HbA1c-Wertes. Eine Kombination zweier anderer Laborparameter (NPG + GPG oder GPG + HbA1c) oder zwei Ergebnisse eines Laborparameters im Normbereich (2x NPG, 2x HbA1c, 2x GPG) eignen sich aus Sicht der Fachgesellschaften hierzu nicht. <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ GPG kann aufgrund der fehlenden Standardisierung nicht zum Ausschluss der Diagnose herangezogen werden.▪ wiederholte Messung des HbA1c-Wertes wird aufgrund der Vielzahl beeinflussender Faktoren als alleiniges Diagnosekriterium nicht empfohlen.▪ Wird nur die NPG zweimalig bestimmt, besteht nach Einschätzung der DDG und DGIM die Gefahr, einen Teil der Patient*innen im frühen Stadium der Erkrankung zu übersehen. Bei hochgradigem klinischen Verdacht auf eine Diabeteserkrankung ist der hinreichende Ausschluss einer Glukosestoffwechselstörung aus Sicht der DDG und DGIM nur durch einen oGTT möglich.	<p>DEGAM und AkdÄ sehen die einmalige Bestimmung einer normwerten NPG als ausreichend an, um eine <i>therapeutisch relevante</i> Blutglukosestoffwechselstörung zum aktuellen Zeitpunkt auszuschließen. Nur bei hochgradigem klinischen Verdacht auf einen Diabetes mellitus (typische Diabetessymptome, Erkrankungen, die auch Folge eines Diabetes sein können) soll ein weiterer Wert bestimmt werden.</p> <p>Folgende Kombinationen sind hierfür aus Sicht der DEGAM/AkdÄ sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none">- NPG + NPG (zweiseitig), NPG + HbA1c; <p>Liegen aus anderen Gründen folgende Kombinationen, NPG + GPG; HbA1c + GPG, vor – so reicht aus Sicht der Vertreter*innen der DEGAM/AkdÄ auch dies zum Ausschluss einer Diabeteserkrankung.</p>

Zu Kapitel 4.1.1 und Kapitel 4.4.2: Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur Durchführung eines U-Status und der Bestimmung der UACR bei der Erstuntersuchung und dem regelmäßigen Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen

(siehe auch Kapitel 4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen)

DDG/DGIM/DGFN/DGEM	DEGAM/AkdÄ
<p>Empfohlenes Screening auf Nephropathie bei Diabetes bei allen Menschen mit Typ-2-Diabetes (Eingangsuntersuchung und im regelmäßigen Verlauf):</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bestimmung der eGFR,▪ U-Status und Bestimmung der UACR (zweizeitig, siehe unten) <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen durch U-Status und UACR-Bestimmung▪ alleinige Bestimmung einer eGFR > 60 ml/min ist nicht ausreichend, um nephrologische Erkrankungen mit initialer alleiniger Albuminurie und/oder Mikrohämaturie frühzeitig zu erkennen▪ Untersuchungen finden gezielt bei einer Risikopopulation statt.▪ potentieller Schaden durch Überdiagnostik und Übertherapie bei auffallenden Befunden ohne Behandlungsnotwendigkeit gering, da angemessene Interpretation eines U-Status bei hausärztlichen Kolleg*innen vorausgesetzt werden kann. <p>Vorschlag: Zweizeitiges Vorgehen zur Ressourcenschonung. Bei pathologischem Urinbefund (U-Status) mit Hinweis auf Infektion oder andere Auffälligkeiten, die eine Protein- oder Albuminbestimmung stören, ist die Bestimmung der UACR zum Untersuchungszeitpunkt nicht sinnvoll.</p>	<p>Empfohlenes Screening auf Nephropathie bei Diabetes bei allen Menschen mit Typ-2-Diabetes (Eingangsuntersuchung und im regelmäßigen Verlauf):</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bestimmung der eGFR <p>DEGAM und AkdÄ sprechen sich gegen einen U-Status als Bestandteil der Eingangsuntersuchung und des regelmäßigen Screenings aus.</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Aus Sicht der Fachgesellschaften liegen keine Daten vor, die einen Nutzen des U-Status bei asymptomatischen und ansonsten unauffälligen Patient*innen (eGFR > 60 ml/min) mit Diabetes zeigen.▪ Das absolute Risiko der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist gering und hat in den letzten Jahren abgenommen [27,237]. Der Mehrwert zusätzlicher ungezielter Diagnostik lässt sich aus Sicht der Fachgesellschaften so nicht begründen.▪ potentieller Schaden durch Überdiagnostik und Übertherapie bei auffallenden Befunden (z. B. Nitrit positiv) ohne Behandlungsnotwendigkeit wird größer eingeschätzt als der potentielle Nutzen <p>Individuell zu prüfende Bestimmung der UACR für bestimmte Risikogruppen: Dies sind – zusammengefasst – Patient*innen, die eine schlecht kontrollierte Plasmaglukose bzw. Bluthochdruck haben, ggf. für Letzteres noch keinen ACE-Hemmer (bzw. AT1-Rezeptorantagonisten) erhalten und die zugleich zu einer Therapieescalation bereit sind, wüssten sie von dem Vorhandensein des zusätzlichen Risikofaktors „Albuminurie“ [3]. In der S3-Leitlinie zur Versorgung von Menschen mit nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis wird die Bestimmung bei Erstdiagnose einer eGFR < 60 ml/min und Erstdiagnose eines Hypertonus empfohlen [92].</p>

Zu Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

Die Abweichende Einschätzungen von DDG/DGIM/DGK/DGfN und DEGAM/AkdÄ/DGP werden im Folgenden dargestellt.

Zu Kapitel 5.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes und Kapitel 5.9 HbA1c-Zielkorridor

Die Leitliniengruppe hat sich darauf verständigt, HbA1c-Wert-Ziele nicht in den Algorithmus der NVL aufzunehmen. Aus den analysierten Studien und Reviews ließen sich keine klaren Grenzwerte ableiten. Gleichzeitig wird die Evidenz von den Fachgesellschaften teilweise unterschiedlich interpretiert. Voraussetzungen für eine medikamentöse Senkung der Blutglukose, sowie Patient*innen- und Wirkstoff-spezifische Beeinflussung des HbA1c-Zielbereichs werden wie folgt benannt. Unberührt von den hier vorgeschlagenen Zielwerten bzw. Ziel-Korridoren bleiben die primär gemeinsam mit den Patient*innen vereinbarten individuellen Therapieziele (siehe Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen).

Therapieziel HbA1c (DDG/DGIM/DGK/DGfN) und Zielbereich für eine medikamentöse Senkung des HbA1c (DEGAM/AkdÄ/DGP)

DDG/DGIM/DGK/DGfN	DEGAM/AkdÄ/DGP
<ul style="list-style-type: none">▪ HbA1c-Zielkorridor von 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol Hb)▪ multimorbide ältere Menschen und/oder stark eingeschränkte Lebenserwartung HbA1c-Wert < 8,0% (< 64 mmol/mol Hb), seltener < 8,5% (< 69 mmol/mol Hb)▪ bei antidiabetischen Medikationen ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko auch niedrigere HbA1c-Wert-Ziele möglich	<p>Hausärztlicher Versorgungsbereich:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ <u>medikamentöse</u> Senkung der Blutglukose bei Patient*innen <u>ohne</u> kardiovaskuläre Erkrankungen erst ab HbA1c >7,5% (58 mmol/mol)▪ HbA1c-Ziel bei medikamentöser Blutglukose-Senkung 7,0-8,0% (53-64 mmol/mol)▪ bei Behandlung mit Glibenclamid oder Insulin HbA1c-Wert von 7,0-7,5% (53-58 mmol/mol) nicht unterschreiten▪ bei über 70-Jährigen HbA1c bis 8,5% (69 mmol/mol) akzeptieren, solange asymptomatisch

Zu Kapitel 5.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes, Abbildung 7

Divergierende Einschätzungen zum Algorithmus werden im Folgenden dargestellt:

Linke Seite im Algorithmus: Patient*innen ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse

Bevorzugtes zweites Medikament, wenn durch Metformin-Monotherapie die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden.	
DDG/DGIM/DGK/DGfN	DEGAM/AkdÄ/DGP
Individuelle Wirkstoffwahl unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Medikamente, Grade der Evidenz für relevante Endpunkte (auch Hypoglykämien), Patient*innencharakteristika und -Präferenzen	Bevorzugter Einsatz von Glibenclamid in der niedrigsten effektiven Dosierung Effektivste Blutzuckersenkung abgesehen von Insulin
Bewertung der verschiedenen Wirkstoffgruppen	
DPP-4-Hemmer: ersetzen in zunehmendem Maße die Therapie mit Sulfonylharnstoffen Begründung: <ul style="list-style-type: none">▪ günstiges Sicherheitsprofil auch bei progredienter Niereninsuffizienz und gute Verträglichkeit (insbesondere bei älteren Menschen wichtig)▪ weitgehend gewichtsneutrale Effekte, vergleichbare glukosesenkende Potenz wie Metformin und die anderen OADs	DPP-4-Hemmer: Ausnahmefällen vorbehalten (als Monotherapie bei symptomatischen Patient*innen, die andere Substanzen nicht vertragen oder ablehnen; siehe Anwenderversion) Begründung: <ul style="list-style-type: none">▪ Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt▪ Einsatz bei Herzinsuffizienz nicht empfohlen▪ additive Senkung des HbA1c bei zusätzlichem Einsatz marginal
Sulfonylharnstoffe: werden zunehmend durch andere OADs ersetzt Begründung: <ul style="list-style-type: none">▪ höchstes Hypoglykämiepotential aller oralen Antidiabetika (z. T. schwere und prolongierte Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion)▪ bei Patient*innen mit kardiovaskulären und renalen Komplikationen aufgrund der Gefährdung durch schwere Hypoglykämien nicht empfohlen;▪ meist moderate Gewichtszunahme▪ keine Vorteile auf makrovaskuläre Endpunkte, in Studien eher gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid, Gliclazid und Glimepirid als bevorzugte Kombinationspartner von Metformin Begründung: <ul style="list-style-type: none">▪ kein Schadpotential, solange keine Hypoglykämien auftreten▪ Hypoglykämierisiko als gering einzuschätzen, wenn keine HbA1c-Zielwerte < 7,5% (58 mmol/mol) angestrebt werden▪ Gewichtszunahme als gering einzuschätzen▪ Glibenclamid ist eine Substanz mit gesichertem Nutzen aus Endpunktstudien

Bevorzugtes zweites Medikament , wenn durch Metformin-Monotherapie die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden.	
DDG/DGIM/DGK/DGfN	DEGAM/AkdÄ/DGP
<p>SGLT2-Inhibitoren:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ eine der präferierten Therapieoptionen als Kombinationswirkstoff von Metformin <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ effektive antihyperglykämische Substanzen▪ günstige Wirkprofil durch geringes Hypoglykämierisiko, Gewichtssenkung, vermehrte Harnsäureausscheidung und Absenkung des systolischen Blutdrucks▪ positive Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte in großen kardiovaskulären Endpunktstudien▪ Sicherheitsaspekte (z. B. genitale Infektionen, Ketoazidosen) sind zu beachten <p>GLP-1-RA:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Plasmaglukosesenkung im Mittel stärker als bei den klassischen oralen Antidiabetika; sowie blutdrucksenkende (gering), gewichtsreduzierende Effekte▪ kardio- und renoprotektive Effekte▪ geringes Hypoglykämierisiko	<p>SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ bei Patient*innen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bisher ergibt sich aus den Einzelstudien kein ausreichender Nutzennachweis bei Patient*innen ohne kardiovaskuläre Erkrankung (inkonsistente Effekte bei weniger Endpunkten, u.a. Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bzw. Schlaganfallinzidenz). Allerdings zeigt eine Meta-Analyse von Palmer aus 2021 [238] einen sehr geringen Nutzen hinsichtlich Tod und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen.▪ Gefahr von Mykosen in der Genitalregion und Ketoazidosen
Bevorzugter weiterer Wirkstoff , wenn die Kombination aus Metformin und einem zweiten Blutglukose-senkenden Medikament nicht ausreicht, um individuelle Therapieziele zu erreichen.	
DDG/DGIM/DGK/DGfN	DEGAM/ AkdÄ/DGP
<p>Individuelle Wirkstoffwahl (siehe oben)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Gabe oraler Dreifachkombination (z. B. Metformin + DPP-4-Inhibitor + SGLT2-Inhibitor) kann individuell sinnvoll sein oder▪ Beginn einer oralen oder s.c. Gabe von GLP-1-RA vor Insulintherapie erwägen, insbesondere bei erhöhtem Body Mass Index	<ul style="list-style-type: none">▪ Dreifachkombinationen möglichst vermeiden▪ lässt sich eine Dreifachkombination nicht vermeiden, kommen zusätzlich zu Metformin in Frage:<ul style="list-style-type: none">▫ Sulfonylharnstoffe▫ SGLT2-Inhibitoren▫ GLP-1-RA▫ nächtliches Basalinsulin (dann keinen Sulfonylharnstoff einsetzen)

Rechte Seite im Algorithmus: Patient*innen mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung

DDG/DGIM/DGK/DGfN	DEGAM/AkdÄ/DGP
Frühzeitige Kombinationstherapie (Metformin plus SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA) anstreben	<p>Initiale Kombinationstherapie nur bei HbA1c-Wert > 7% (53 mmol/mol)</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ in den Studien untersuchte Patient*innen hatten bereits eine vorbestehende glukosesenkende Therapie. Daten zur initialen Kombinationstherapie bei Therapie-naiven Patient*innen liegen nicht vor▪ Baseline-HbA1c-Wert in den Studien überwiegend > 7% (53 mmol/mol)
<p>Bevorzugter weiterer Wirkstoff, wenn die Kombination aus Metformin plus SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA nicht ausreicht, um individuelle Therapieziele zu erreichen</p>	
Individuelle Wirkstoffwahl (siehe oben) <ul style="list-style-type: none">▪ Gabe von mehr als zwei oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, oder▪ Beginn einer oralen oder s.c. Blutglukose-senkenden Therapie mit GLP-1-RA und/oder Insulin	Insulin hinzufügen (bevorzugt NPH zur Nacht)

Mitte im Algorithmus: Patient*innen mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse

Bei welchen Patient*innen aus dieser Gruppe ist eine initiale Kombinationstherapie aus Metformin und SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA zu empfehlen?

DDG/DGIM/DGK/DGfN

- Patient*innen mit klinisch relevanter renaler Erkrankung (eGFR < 60 ml/min und/oder Makroalbuminurie)
- Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko gemäß ESC-Risiko-Rechner

DEGAM/AkdÄ/DGP

- Patient*innen mit Makroalbuminurie und HbA1c-Wert > 7,0% bzw. 53 mmol/mol (Empagliflozin)

Zu Kapitel 5.5.7 Insuline

Bevorzugtes langwirksames Insulin

DDG/DGIM/DGK/DGfN

Langwirksame Analoginsuline

Begründung:

- flaches Wirkprofil, tageszeitlich flexible Injektion, stabileres Glukoseprofil, geringeres Hypoglykämierisiko
- NPH-Suspension muss geschwenkt werden
- Anmerkung: GLP-1-RA eventuell vor Insulintherapie erwägen

DEGAM/AkdÄ/DGP

NPH-Insulin zur Nacht

Begründung:

- lange Erfahrung
- sehr geringes Hypoglykämie-Risiko am Tag, insbesondere wenn HbA1c-Ziel nicht zu niedrig gewählt
- kaum Gewichtszunahme [223]

Zu Kapitel 5.8 Spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel, Gewicht und Bluthochdruck

Weitere Therapieziele

	DDG/DGIM/DGK/DGfN	DEGAM/AkdÄ/DGP
Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systolisch: 120-140 mmHg (\geq 65 Jahre 130-140 mmHg) ▪ \leq 65 Jahre 120-129 mmHg); diastolisch: < 80 mmHg (nicht < 70 mmHg); wenn die Therapie ohne relevante Nebenwirkungen ist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \leq 140 mmHg systolisch, \leq 90 mmHG diastolisch (40-80 Jahre) [91] ▪ 140-150 mmHg bei Patient*innen \geq 80 Jahre in guter körperlicher und geistiger Verfassung [97]
Lipide	<p>LDL-Cholesterin-Senkung: Sehr hohes Risiko in der Primär- und Sekundärprävention: \geq 50% LDL-C-Reduktion von der Basis vor lipidsenkender Therapie und ein LDL-C-Ziel < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)</p> <p>High Risk: \geq 50% LDL-C-Reduktion von der Basis und ein LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)</p> <p>Mäßigiges Risiko: < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)</p> <p>Niedriges Risiko: < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Strategie der festen Dosis, keine Zielwertorientierung: ▪ in der Sekundärprävention Verweis auf NVL Chronische KHK [124] ▪ Statintherapie anbieten bei kardiovaskulärem Gesamtrisiko > 20%/10 Jahre ▪ Statintherapie nach individueller Beratung erwägen bei absolutem Gefäßrisiko 10-20%/10 Jahre und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation), modifiziert nach [13,14].....	12
Tabelle 2:	Ziel-Kategorien und Beispiele aus Sicht des Menschen mit Typ-2-Diabetes (modifiziert nach [52])	21
Tabelle 3:	Risikokommunikation (modifiziert nach [53]).....	24
Tabelle 4:	Kontextfaktoren	28
Tabelle 5:	Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele auf Patient*innenseite und mögliche Lösungsansätze.....	32
Tabelle 6:	Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung vereinbarter Therapieziele auf Seite der Behandelnden und mögliche Lösungsansätze	35
Tabelle 7:	Manifestationsfördernde oder assoziierte Faktoren des Typ-2-Diabetes	40
Tabelle 8:	Laborwerte im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos.....	42
Tabelle 9:	Anamnese und Untersuchungen bei der Erstdiagnose des Typ-2-Diabetes (modifiziert nach [3])	46
Tabelle 10:	Laborkriterien (modifiziert nach [87]).....	51
Tabelle 11:	Laborkriterien oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT) (modifiziert nach [87])	54
Tabelle 12:	Laborparameter zur Diagnose des Typ-2-Diabetes	55
Tabelle 13:	Durchführung des oralen Glukose-Toleranz-Tests	56
Tabelle 14:	Beeinflussende Faktoren HbA1c-Wert.....	56
Tabelle 15:	Altersabhängige Referenzbereiche (2,5- bis 97,5-Perzentile) für HbA1c-Werte für nicht-diabetische Erwachsene in zwei Kollektiven in Deutschland (nach [99]).....	57
Tabelle 16:	Übersicht zur klinischen Differenzialdiagnose primärer Diabetes-Formen (mod. nach [117,118])	59
Tabelle 17:	Screeningintervalle für Untersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen diese nicht vorliegen oder nicht bekannt sind	63
Tabelle 18:	Wichtige ausgewählte Risikofaktoren der diabetischen Neuropathie zur Wahl des Screeningintervalls	65
Tabelle 19:	Risikoklassifizierungssystem für das Auftreten von Fußläsionen modifiziert nach International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) [132]	67
Tabelle 20:	Allgemeine Risikofaktoren für Retinopathie und/oder Makulopathie	68
Tabelle 21:	Screeninguntersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes	69
Tabelle 22:	Mögliche Symptome als Hinweise auf eine autonome diabetische Neuropathie	72
Tabelle 23:	Integrierende Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes).....	81
Tabelle 24:	Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes).....	82
Tabelle 25:	Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren	92
Tabelle 26:	Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu GLP-1-Rezeptoragonisten	98
Tabelle 27:	Formen der Insulintherapie	107
Tabelle 28:	Insulinarten	108
Tabelle 29:	Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes.....	111

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung individueller Patientenziele anhand eines realen Fallbeispiels, modifiziert nach Elwyn et al. [52]	22
Abbildung 2:	Prozessschritte zur Umsetzung von PEF (modifiziert nach [57–59]).....	27
Abbildung 3:	Bio-psycho-soziales Krankheitsmodell (Wechselwirkungen zwischen Gesundheitsproblem und Kontextfaktoren [47]).....	29
Abbildung 4:	Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Patient*innen, modifiziert nach Petrak et al. 2019 [48].....	31
Abbildung 5:	Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht-erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) auf Seite der Behandelnden	34
Abbildung 6:	Algorithmus Diagnostik.....	51
Abbildung 7:	Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes	78
Abbildung 8:	Algorithmus Insulintherapie	104
Abbildung 9:	HbA1c-Zielkorridor.....	112

Glossar

Bezeichnung	Erläuterung
Erythrozyten-Turnover	Erythrozyten-Umsatz
Exzessmortalität	Übersterblichkeit von Personen im Vergleich zu einer Referenzgruppe
Gelegenheitsplasmaglukose	Plasmaglukose, die unabhängig von Tageszeit oder Nüchternzustand des Betroffenen ermittelt wird.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
95% KI	95% Konfidenzintervall
ABI	ankle brachial index (Knöchel-Arm-Index)
ACCORD-Studie	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACS	Acute Coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ADA	American Diabetes Association
AHRQ	U.S. Agency for Healthcare Research and Quality
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AP	Angina pectoris
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BAG SELBSTHILFE	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
CANVAS-Programm	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CKD	Chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Injection
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankung)
CV-Tod	Kardiovaskulärer Tod
DAPA-HF	The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial
DaTraV	Datentransparenzverordnung
DCC-Studie	Diabetes Control And Comlications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) trial
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS1	Erste Erhebungswelle der „Studie zur Gesundheit Erwachsener“ (DEGS)
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGfW	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung

Abkürzung	Ausschrift
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programme
DNEbM	Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DPP-4-Inhibitoren	Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren
DSPN	diabetische sensomotorische Polyneuropathie
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EbM	Evidenzbasierte Medizin
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ELIXA	Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) trial
EMA	European Medicines Agency
EMPA-REG OUTCOME	(Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EPA	Europäisches Praxisassessment
EXSCEL	Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial
FDA	Food and Drug Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1-RA	GLP-1-Rezeptoragonisten
PGP	Gelegenheitsplasmaglukose
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Harmony Outcomes	Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykohämoglobin
HHI	Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases (10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IFG	Impaired Fasting Glucose (Abnorme Nüchternplasmaglukose)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Gestörte Glukosetoleranz)

Abkürzung	Ausschrift
IH	Intermediäre Hyperglykämie
IK	Interessenkonflikt
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWGDF	International Working Group on the Diabetic Foot
k. A.	keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Kohlenhydrate
KI	Künstliche Intelligenz
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low-density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MFA	Medizinische/r Fachangestellte/r
n	Anzahl
NAKO	Gesundheitsstudie National Kohorte
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPG	Nüchternplasmaglukose
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
OR	Odds Ratio
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEF	Partizipative Entscheidungsfindung
PIONEER 6	A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
PNP	Polyneuropathie
QM	Qualitätsmanagement
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisiert kontrollierte Studie)
REWIND	Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes trial
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko, Risk Ratio
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SDM	Shared Decision Making
SGLT2-Inhibitoren	Inhibitoren des Natrium-Glukose-Co-Transporter-2

Abkürzung	Ausschrift
SMART	Akronym für spezifisch, messbar, erreichbar, realistisch und terminiert (englisch Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Time limited)
SUSTAIN-6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VDBD	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland
VdK	Sozialverband VdK Deutschland e. V.
VERTIS CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease
VK	Variationskoeffizient
vs.	versus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation,
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

Patientenblätter

Die NVL Typ-2-Diabetes stellt für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen evidenzbasierte Materialien in allgemeinverständlicher Sprache bereit. Diese auf den Empfehlungen der NVL beruhenden Patientenblätter sollen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte in der Beratung der Patient*innen unterstützen und so zur partizipativen Entscheidungsfindung beitragen:

- Typ-2-Diabetes – Welche Medikamente gibt es?
 - Typ-2-Diabetes – Medikamente: Wann helfen Gliflozine oder Glutide?
 - Typ-2-Diabetes – Wie soll der Blutzucker eingestellt sein?

Die Patientenblätter sind abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/diabetes/patientenblaetter sowie per Direktlink zu den einzelnen Patientenblättern über die Abbildungen auf dieser Seite (es erfolgt jeweils eine Weiterleitung auf unsere Seite www.patienten-information.de).

Typ-2-Diabetes: Welche Medikamente gibt es?

Typ-2-Diabetes: Medikamente: Wann helfen Gliflozine oder Glutide?

Typ-2-Diabetes: Wie soll der Blutzucker eingestellt sein?