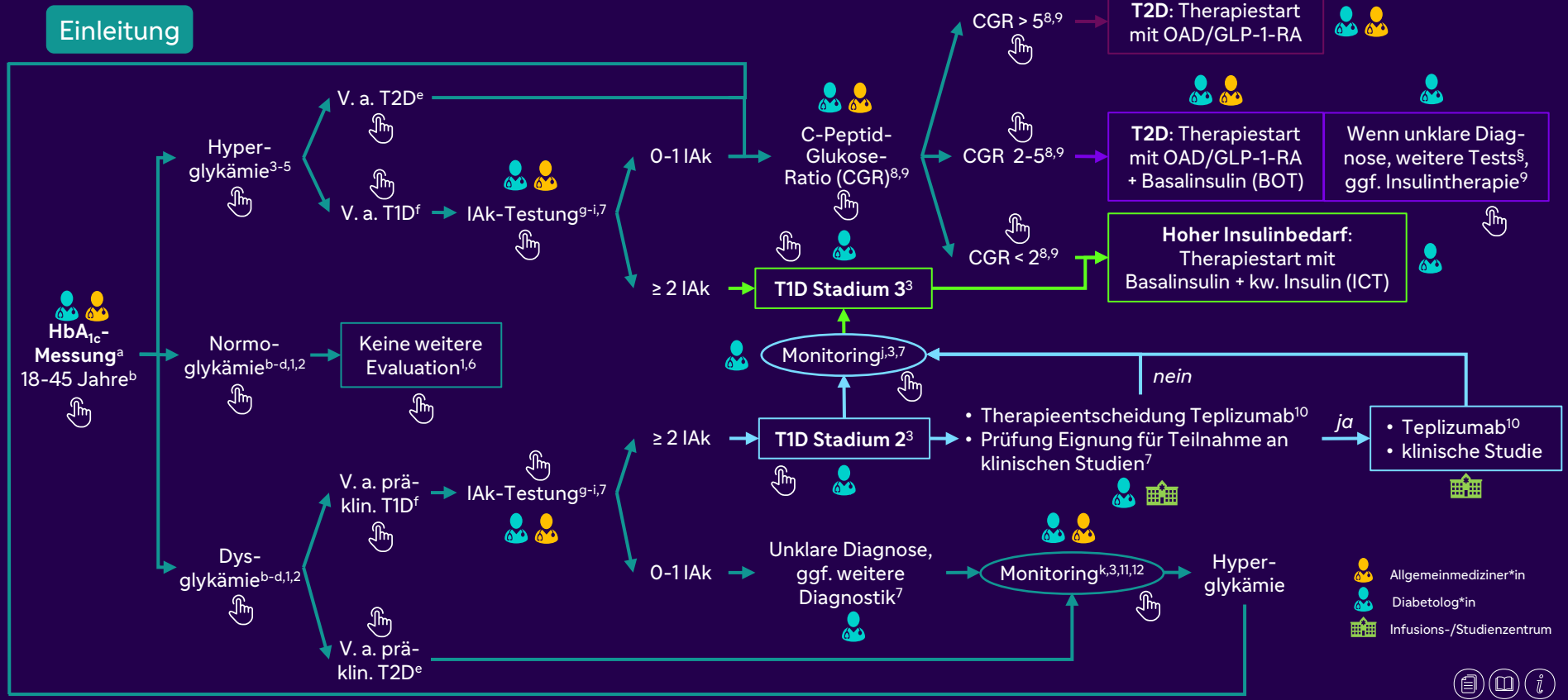
Vorschlag eines vereinfachten Algorithmus[#] zum Vorgehen bei jüngeren Erwachsenen[$] mit erhöhter Glykämie



[#] Vereinfachter Algorithmus ohne Vorgehen bei MODY-Diabetesformen, pankreoprivem Diabetes, Gestationsdiabetes oder anderen Formen des Diabetes. [$] 18-45 Jahre alt. [§] Z. B. Tests auf MODY, MIDD.[3,11] BOT: Basalunterstützte orale Therapie; CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptoragonist; IAk: Inselautoantikörper; ICT: *Intensive Conventional Therapy*, Intensivierte konventionelle Insulintherapie; kw.: kurzwirksam; MIDD: *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*, maternal vererbter Diabetes und Schwerhörigkeit; MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*, Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt; OAD: Orale Antidiabetika; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes; V. a.: Verdacht auf. Erfahren Sie mehr durch Klicken auf die interaktiven Felder.

Frühe Differenzialdiagnose bei auffälligem Blutzucker

- Bei jüngeren Erwachsenen (18-45 Jahre) können sich die klinischen Erscheinungsbilder von (Prä-)T1D und (Prä-)T2D überschneiden[7,13]
- **Jeden** zufällig erhobenen **auffälligen Plasmaglukose-Befund** durch **HbA_{1c}-Messung** verifizieren
- Ein **Gesundheits-Check-up mit Nüchternplasmaglukose-Messung** ist möglich:[14]
  - **Einmalig** bei Männern und Frauen **ab 18 Jahren bis 35 Jahre** bei Risikofaktoren für Diabetes (pos. Familienanamnese, Adipositas, Bluthochdruck)
  - **Alle 3 Jahre** bei Männern und Frauen **ab 35 Jahren**
  - Bei **auffälliger Nüchternplasmaglukose** verifizieren durch **HbA_{1c}-Messung**
- **Frühe Differenzialdiagnose** bei **erhöhtem HbA_{1c}** insbesondere bei Menschen mit **Risikofaktoren für T1D** wie Alter < 35 Jahre[3], Auffälligkeiten in der NPG[4,7], BMI < 30 kg/m² [3,15], Familienanamnese mit T1D[4,16-20], Vorliegen anderer AIE bei der Person[4] oder in der Familie[21-24]

  ODER **mit Risikofaktoren für T2D** wie BMI ≥ 25 kg/m² plus ≥ 1 Risikofaktor (z. B. Diabetes bei Verwandten 1. Grades, Hypertonie, HDL < 35 mg/dl/TG > 250 mg/dl, Komorbiditäten wie Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie)[3,4]

AIE: Autoimmunerkrankungen; BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; HDL: High Density Lipoprotein; NPG: Nüchternplasmaglukose; TG: Triglyceride; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

Vorteile einer frühen Differenzialdiagnose bei jüngeren Erwachsenen (18-45 Jahre) mit **Dysglykämie**

Präklinische T1D-Patient*innen	Präklinische T2D-Patient*innen
Immunmodulierende Therapieoption bei T1D Stadium 2# möglich[10]	Ermöglicht Lebensstilmodifikation[11]
Aufklärung und Schulungsangebote für **T1D**[7,25]	Aufklärung und Schulungsangebote für **T2D**[11]
Zeit zur Vorbereitung auf die Herausforderungen nach klinischer Manifestation[26]	Ermöglicht Differenzialdiagnose des T2D bei klinischer Manifestation[8]
Systematisches Monitoring, um den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Therapie bei Manifestation zu finden und passende Therapien anzubieten – von Anfang an! [3,7,11,12,27,28]	

Diskutieren Sie mit Ihren zuweisenden Hausärztinnen und Hausärzten die Vorteile einer **frühen Differenzialdiagnose bei Diabetes.**

Indikation für Teplizumab: Teizeild ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes (T1D) im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1D in das Stadium 3.[1]

T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

HbA_{1c}-Messung[a] bei jüngeren Erwachsenen (1/4)

Eine HbA_{1c}-Bestimmung ist sinnvoll:

- Bei **jeder Person** im Alter von **18-45 Jahren**[b] mit **≥ 1 Risikofaktor für T1D**, wie:
  - Alter < 35 Jahre[3]
  - Auffälligkeiten in der Nüchternplasmaglukose[4,7]
  - BMI < 30 kg/m² [3,29]
  - Familiäre Belastung mit T1D (Verwandte 1. oder 2. Grades)[4,16-20]
  - Vorliegen einer anderen Autoimmunerkrankung bei der Person[4] oder in der Familie[21-24]
- **Jeden** zufällig erhobenen **auffälligen Plasmaglukose-Befund** durch **HbA_{1c}-Messung** verifizieren

BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes.

a: POC-Tests und laborbasierte Verfahren zur HbA_{1c}-Analyse unterscheiden sich in Präzision und Richtigkeit. Bei diagnostisch relevanten Befunden wird eine Bestätigung durch ein zertifiziertes Labor mit standardisierten Methoden (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP/International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) empfohlen.[43]

b: Die Alterseinteilung erfolgte basierend auf der altersabhängigen Inzidenz und Prävalenz des T1D sowie dem mit zunehmendem Alter steigenden Risiko für Fehlklassifikation.[15,44-46]

HbA_{1c}-Messung[a] bei jüngeren Erwachsenen (2/4)

Eine HbA_{1c}-Bestimmung ist sinnvoll (Fortsetzung):

- Wenn eine primäre HbA_{1c}-Messung nicht möglich ist, ist sie in jedem Fall bei **Auffälligkeiten der Glykämiewerte** sinnvoll[4,29], z. B. nach Messung eines
  - Nüchternblutzuckers > 100 mg/dl (> 5,6 mmol/l)[4] oder
  - Gelegenheitsblutzuckers > 140 mg/dl (> 7,8 mmol/l)[4]
- Es sollten **zwei unabhängige Messgrößen** (Nüchternblutzucker oder HbA_{1c}) oder bei widersprüchlichen Messergebnissen bzw. im Bereich der Dysglykämie auch ein dritter Wert (z. B. 2-Stunden-Wert nach OGTT) bestimmt werden[4]

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

a: POC-Tests und laborbasierte Verfahren zur HbA_{1c}-Analyse unterscheiden sich in Präzision und Richtigkeit. Bei diagnostisch relevanten Befunden wird eine Bestätigung durch ein zertifiziertes Labor mit standardisierten Methoden (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP/International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) empfohlen.[43]

HbA_{1c}-Messung[a] bei jüngeren Erwachsenen (3/4)

HbA_{1c}-Werte bei **jungen** Erwachsenen (18-30 Jahre):[2,3,6]

- < 5,7 % → **Normoglykämie**[d,2,3,6]
- 5,7 – < 6,5 % → **Dysglykämie**[2,3,6] (ab HbA_{1c} 6,0 %: Personen mit dem höchsten Progressionsrisiko)[2]
- ≥ 6,5 % → **Hyperglykämie**[2-4,6]

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}.

a: POC-Tests und laborbasierte Verfahren zur HbA_{1c}-Analyse unterscheiden sich in Präzision und Richtigkeit. Bei diagnostisch relevanten Befunden wird eine Bestätigung durch ein zertifiziertes Labor mit standardisierten Methoden (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP/International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) empfohlen.[43]

d: Bei jungen Erwachsenen (18 - < 30 Jahre) war das 1-Jahres-Progressionsrisiko für T1D vergleichbar dem von Kindern. Daher sollte bei dieser Altersgruppe in jedem Fall die HbA_{1c}-Grenze von 5,7 % angesetzt werden.[1]

HbA_{1c}-Messung[a] bei jüngeren Erwachsenen (4/4)

HbA_{1c}-Werte bei Erwachsenen **im mittleren Alter** (> 30-45 Jahre):

- < 5,7 % → **Normoglykämie**[2,3,6]
- 5,7 – < 6,0 % → **leichte Dysglykämie**[c,1-3], abhängig vom Alter und nach klinischer Entscheidung ggf. keine weitere Evaluation[1,2]
- 6,0 – < 6,5 % → **Dysglykämie**[c,1-3] (Personen mit dem höchsten Progressionsrisiko)[2]
- ≥ 6,5 % → **Hyperglykämie**[2-4,6]

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}.

a: POC-Tests und laborbasierte Verfahren zur HbA_{1c}-Analyse unterscheiden sich in Präzision und Richtigkeit. Bei diagnostisch relevanten Befunden wird eine Bestätigung durch ein zertifiziertes Labor mit standardisierten Methoden (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP/International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) empfohlen.[43]

c: Der Cut-off-Wert von HbA_{1c} 6,0 % für ältere Erwachsene wurde gewählt, um falsch-positive Befunde zu minimieren, da HbA_{1c}-Werte neben der Glukoseexposition auch durch nicht-glykämische Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen Hämoglobinvarianten, Erythrozytenlebensdauer, ethnische Unterschiede sowie altersbedingte Veränderungen (verlangsamter Erythrozytenumsatz, veränderte Erythropoese). Diese Faktoren führen zu physiologisch höheren HbA_{1c}-Werten mit zunehmendem Alter in der Allgemeinbevölkerung, ohne dass zwingend eine Diabeteserkrankung vorliegt.[1,3] Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein HbA_{1c} von 6,0 % bei Erwachsenen ≥ 30 Jahre ein vergleichbares Progressionsrisiko wie ein HbA_{1c} von 5,7 % bei Kindern und Erwachsenen < 30 Jahre anzeigt.[1]

Definition von Normoglykämie, Dysglykämie und Hyperglykämie auf Basis des HbA_{1c}-Wertes (1/2)

HbA_{1c}-Werte bei **jungen** Erwachsenen (18-30 Jahre):[2,3,6]

- < 5,7 % → **Normoglykämie**[d,2,3,6]
- 5,7 – < 6,5 % → **Dysglykämie**[2,3,6] (ab HbA_{1c} 6,0 %: Personen mit dem höchsten Progressionsrisiko)[2]
- ≥ 6,5 % → **Hyperglykämie**[2-4,6]

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}.

d: Bei jungen Erwachsenen (18 - < 30 Jahre) war das 1-Jahres-Progressionsrisiko für T1D vergleichbar dem von Kindern. Daher sollte bei dieser Altersgruppe in jedem Fall die HbA_{1c}-Grenze von 5,7 % angesetzt werden.[1]

Definition von Normoglykämie, Dysglykämie und Hyperglykämie auf Basis des HbA_{1c}-Wertes (2/2)

HbA_{1c}-Werte bei Erwachsenen **im mittleren Alter** (> 30-45 Jahre):

- < 5,7 % → **Normoglykämie**[2,3,6]
- 5,7 – < 6,0 % → **leichte Dysglykämie**[c,1-3], abhängig vom Alter und nach klinischer Entscheidung ggf. keine weitere Evaluation[1,2]
- 6,0 – < 6,5 % → **Dysglykämie**[c,1-3] (Personen mit dem höchsten Progressionsrisiko)[2]
- ≥ 6,5 % → **Hyperglykämie**[2-4,6]

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}.

c: Der Cut-off-Wert von HbA_{1c} 6,0 % für ältere Erwachsene wurde gewählt, um falsch-positive Befunde zu minimieren, da HbA_{1c}-Werte neben der Glukoseexposition auch durch nicht-glykämische Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen Hämoglobinvarianten, Erythrozytenlebensdauer, ethnische Unterschiede sowie altersbedingte Veränderungen (verlangsamter Erythrozytenumsatz, veränderte Erythropoese). Diese Faktoren führen zu physiologisch höheren HbA_{1c}-Werten mit zunehmendem Alter in der Allgemeinbevölkerung, ohne dass zwingend eine Diabeteserkrankung vorliegt.[1,3] Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein HbA_{1c} von 6,0 % bei Erwachsenen ≥ 30 Jahre ein vergleichbares Progressionsrisiko wie ein HbA_{1c} von 5,7 % bei Kindern und Erwachsenen < 30 Jahre anzeigt.[1]

Definition von Normoglykämie, Dysglykämie und Hyperglykämie auf Basis von Leitlinien[3,6,11]

	Normoglykämie	Dysglykämie[l]	Hyperglykämie bei T1D[n]	Hyperglykämie bei T2D[n]
Nüchternplasma-glukose	< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	100–125 mg/dl 5,6–6,9 mmol/l **und/oder**	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l **und/oder**	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l
HbA_{1c}	< 5,7 %	5,7–6,4 % oder Anstieg HbA_{1c} ≥ 10 % **und/oder**	≥ 6,5 % **und/oder**	≥ 6,5 %
Zufalls-Plasmaglukose[m]			≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l **und/oder**	--
OGTT (2-Stunden-Plasmaglukose)	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	140–199 mg/dl 7,8–11,0 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

l: Der Begriff Dysglykämie bezog sich ursprünglich auf alle nicht-normoglykämischen Werte (Hypo- oder Hyperglykämie). Inzwischen hat sich der Begriff etabliert als Definition für das prädiabetische Stadium zwischen Normo- und Hyperglykämie.

m: Nach S3-Leitlinie zu T1D[6] müssen bei entsprechender Zufalls-Plasmaglukose zusätzlich die klassischen Symptome einer Hyperglykämie vorliegen.

n: Hyperglykämie liegt bei T1D durch Vorliegen von mindestens einem der Kriterien vor.[6] Hyperglykämie liegt bei T2D vor, wenn mindestens 2 Werte im pathologischen Bereich sind.[11]

Normoglykämie junge Erwachsene

- Bei **jungen Erwachsenen** (18-30 Jahre) war das **1-Jahres-Progressions-risiko für T1D vergleichbar dem von Kindern**[1]
- Bei dieser Altersgruppe die HbA_{1c}-Grenze von 5,7 % wählen und HbA_{1c}-Werte 5,7 % bis 6,4 % als **dysglykämischen Bereich** definieren[3,6,11]
- Alle Personen mit **Normoglykämie** (HbA_{1c} < 5,7 %) auf die **Symptome von Diabetes** hinweisen:[6]

- Starker Durst
- häufiger Harndrang
- Müdigkeit
- unerklärlicher Gewichtsverlust
- Sehstörungen
- Infektanfälligkeit
- trockene Haut[30]
- Juckreiz[31]
- Wundheilungs-störungen[30]

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes.

Höherer Cut-off für Dysglykämie bei Erwachsenen im mittleren Alter

- Bei **Erwachsenen im mittleren Alter** (> 30-45 Jahre) war das 1-Jahres-Progressionsrisiko für T1D bei **HbA_{1c} 6,0 %** vergleichbar dem von **Kindern, Jugendlichen** und **jungen Erwachsenen** bei **HbA_{1c} 5,7 %**[1]

- Erwägen Sie, bei dieser Altersgruppe die HbA_{1c}-Grenze von 6,0 % zu wählen[1] und HbA_{1c}-Werte 6,0 % bis 6,4 % als **dysglykämischen Bereich** zu definieren[1,2]

- Alle Personen mit **HbA_{1c} < 6,0 %** auf die **Symptome von Diabetes** hinweisen:[6]
  - Starker Durst
  - häufiger Harndrang
  - Müdigkeit
  - unerklärlicher Gewichtsverlust
  - Sehstörungen
  - Infektanfälligkeit
  - trockene Haut[30]
  - Juckreiz[31]
  - Wundheilungs-störungen[30]

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes.

Verdacht auf einen präklinischen T1D

Bei **Dysglykämie** und **T1D-typischer Risikokonstellation**:

- AABBCC-Kriterien:[o,p,3]
  - Alter < 35 Jahre
  - Autoimmunität (positive [Familien-]Anamnese für AIE oder PAS)
  - BMI < 25 kg/m²
  - Positive Familienanamnese für T1D
  - Rasche Progression der Dysglykämie im Verlauf bzw. fehlendes Ansprechen auf Lebensstilmaßnahmen
  - Komorbiditäten (z. B. bestimmte Krebstherapien)

- Fehlende T2D-typische Begleiterkrankungen[q]

AIE: Autoimmunerkrankungen; BMI: *Body Mass Index*; PAS: Polyglanduläres Autoimmunsyndrom; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

o: Die AABBCC-Kriterien sind nur für das manifeste Stadium 3 des T1D beschrieben.[3] Einzelne Kriterien (z. B. positive Familienanamnese für T1D und andere Autoimmunerkrankungen) sprechen jedoch für eine Autoimmungenese der Dysglykämie.[19,21,39]

p: Einzelmerkmale wie Alter, BMI oder Ketoazidose besitzen bei alleiniger Betrachtung nur begrenzte Trennschärfe zwischen T1D und T2D. Rund 40 % der nach dem 30. Lebensjahr diagnostizierten T1D-Fälle werden zunächst fälschlich als T2D klassifiziert.[36]

q: Zunehmend zeigen auch erwachsene T1D-Patienten Adipositas, metabolische Dysregulation und Dyslipidämie bei Erstdiagnose. Das Fehlen T2D-typischer Komorbiditäten verliert damit an differenzialdiagnostischer Aussagekraft.[36]

Verdacht auf Prädiabetes (präklinischer T2D)[r,3]

Bei **Dysglykämie** und

- **Übergewicht/Adipositas (BMI ≥ 25 kg/m²)** plus **≥ 1 Risikofaktor**, wie:
  - Verwandte 1. Grades mit Diabetes
  - Hypertonie (≥ 130/80 mmHg oder antihypertensive Therapie)
  - HDL < 35 mg/dl und/oder TG > 250 mg/dl
  - Weitere: kardiovaskuläre Erkrankung, PCOS, MASLD

BMI: *Body Mass Index*; HDL: High-Densitiy-Lipoprotein; MASLD: Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung; PCOS: Polyzystisches Ovarialsyndrom; TG: Triglyzeride; T2D: Typ-2-Diabetes.

r: Prädiabetes zeigt einen heterogenen Phänotyp. Anhand pathophysiologischer und klinischer Merkmale lassen sich Subphänotypen abgrenzen, die ein unterschiedliches Progressionsrisiko haben.[47,48]

Verdacht auf einen klinisch manifesten T1D (1/2)

Bei **Hyperglykämie** und **T1D-typischer klinischer Konstellation:**[3,32,33]

- AABBCC-Kriterien (*siehe Seite 2/2*)
- Symptomatik, wie:
  - ungewollter Gewichtsverlust
  - Polyurie
  - Polydipsie
  - ggf. Ketoazidose oder Glukose > 360 mg/dl (> 20 mmol/l) bei Vorstellung
- Fehlen T2D-typischer Merkmale[q]

T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

q: Zunehmend zeigen auch erwachsene T1D-Patienten Adipositas, metabolische Dysregulation und Dyslipidämie bei Erstdiagnose. Das Fehlen T2D-typischer Komorbiditäten verliert damit an differenzialdiagnostischer Aussagekraft.[36]

Verdacht auf einen klinisch manifesten T1D (2/2)

AABBCC-Kriterien:[p,3]

- Alter < 35 Jahre
- Autoimmunität (positive [Familien-]Anamnese für AIE oder PAS)
- BMI < 25 kg/m²
- Positive Familienanamnese für T1D
- Schlechte Glukosekontrolle unter Nicht-Insulin-Therapien; Zeit bis Insulinpflicht < 3 Jahre[22,33]
- Komorbiditäten (z. B. bestimmte Krebstherapien)

AIE: Autoimmunerkrankungen; BMI: *Body Mass Index*; PAS: Polyglanduläres Autoimmunsyndrom; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

p: Einzelmerkmale wie Alter, BMI oder Ketoazidose besitzen bei alleiniger Betrachtung nur begrenzte Trennschärfe zwischen T1D und T2D. Rund 40 % der nach dem 30. Lebensjahr diagnostizierten T1D-Fälle werden zunächst fälschlich als T2D klassifiziert.[36]

Verdacht auf einen klinisch manifesten T2D (1/2)

Bei **Hyperglykämie** sprechen folgende **Merkmale für einen T2D**:[s]

- Manifestation v.a. im mittleren oder höheren Erwachsenenalter[34]
- Schleichender, oft asymptomatischer Beginn[t,3,4]
- Keine eigene oder familiäre Autoimmunanamnese[3,36]
- Therapieziele unter nicht-insulinbasierter Therapie erreichbar; Insulinpflicht erst nach > 3 Jahren oder nie[35,36]

T2D: Typ-2-Diabetes; v.a.: vor allem.

s: Kein Einzelmerkmal ist beweisend, die Merkmale müssen gemeinsam bewertet werden.[3,4,36]

t: Auch T1D mit Manifestation im Erwachsenenalter kann einen schleichenden Beginn haben.[3,4]

Verdacht auf einen klinisch manifesten T2D (2/2)

Bei **Hyperglykämie** sprechen folgende **Merkmale für einen T2D** (Fortsetzung):[s]

- Komorbiditäten, wie:
  - Übergewicht/Adipositas (BMI ≥ 25 kg/m²)[3,4,36]
  - Hypertonie (≥ 130/80 mmHg oder antihypertensive Therapie)[3,4,36]
  - HDL < 35 mg/dl und/oder TG > 250 mg/dl[3,4,36]
  - MASLD (betrifft > 70 % der Menschen mit T2D)[37]

BMI: Body-Mass-Index; HDL: High-Densitiy-Lipoprotein; MASLD: Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung; TG: Triglyzeride; T2D: Typ-2-Diabetes.

s: Kein Einzelmerkmal ist beweisend, die Merkmale müssen gemeinsam bewertet werden.[3,4,36]

Inselautoantikörpertestung bei Verdacht auf T1D (1/2)

Es gibt **fünf Inselautoantikörper** (IAk):[38]

- **GADA**: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper
- **IA-2A**: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper
- **IAA**: Insulin-Autoantikörper
- **ZnT8A**: Zinktransporter 8-Autoantikörper
- **ICA**: *Islet cell cytoplasmatic autoantibodies*, Zytoplasmatische Inselzell-Autoantikörper

Bestätigung multipler IAk-Positivität: **„Rule of Twos“** [7]

- **≥ 2 IAk**, nachgewiesen in **2 Tests** aus **2 separaten Blutproben** (Erst- und Bestätigungsprobe)

GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; IAA: Insulinautoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; ICA: *Islet cell cytoplasmatic autoantibodies*; Zytoplasmatische Inselzell-Autoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantikörper.

Inselautoantikörpertestung bei Verdacht auf T1D (2/2)

Empfehlungen zur **Reihenfolge der IAk-Testung bei Erwachsenen**:

1. **GADA**[g,3]
2. **IA-2A und/oder ZnT8A** (je nach Verfügbarkeit der Tests)[3]
3. **IAA** (bei nicht mit Insulin behandelten Personen)[3,7]

Begründung einer **gestaffelten IAk-Messung**: Senkung der Falsch-negativ-Rate, **kumulative Sensitivität steigt:**[33]

- GADA allein 70-80 %
- + IA-2A 85-90 %
- + ZnT8A 90-95 %

ICA: In der Routine selten gemessen, kann aber zur Risikobestimmung beitragen, wenn weitere Autoantikörper vorliegen.[7]

GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; IAA: Insulinautoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; ICA: *Islet cell cytoplasmatic autoantibodies*; Zytoplasmatische Inselzell-Autoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantikörper.

g: Testung auf GADA nur bei klinischem Verdacht auf T1D, da niedrigtitrige GADA bei ca. 1-2 % der erwachsenen Allgemeinbevölkerung falsch positiv sein können.[33]

Stadieneinteilung des T1D

T1D Stadium 1[3] (T1D-Frühstadium)	**T1D Stadium 2**[3] (T1D-Frühstadium)	**T1D Stadium 3**[3] (manifester T1D)	**T1D Stadium 4**[39] (Langzeit-T1D)
≥ 2 IAk	≥ 2 IAk	≥ 1 IAk; IAk können wieder negativ sein	≥ 1 IAk; IAk können wieder negativ sein
Normoglykämie	Dysglykämie[u]	Hyperglykämie[v]	Hyperglykämie[v]
Asymptomatisch	Asymptomatisch	Symptomatisch	Symptomatisch
		Klinische Manifestation des T1D	Über Jahre bestehender T1D

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IAk: Inselautoantikörper; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

u: Dysglykämie: Nüchternplasmaglukose 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oder 2-Stunden-Plasmaglukose während eines OGTT 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} 5,7 %–6,4 % (39-47 mmol/mol) oder ≥ 10 % Anstieg des HbA_{1c}.[3]

v: Hyperglykämie: Nüchternplasmaglukose ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder 2-Stunden-OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} ≥ 6,5 % oder klassische Symptome + Gelegenheitsglukose ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) .[3]

Definition von Normoglykämie, Dysglykämie und Hyperglykämie zur Stadieneinteilung des T1D[6]

	Normoglykämie (T1D Stadium 1)	Dysglykämie[l] (T1D Stadium 2)	Hyperglykämie (T1D Stadium 3/4)
Nüchternplasmaglukose	< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	100–125 mg/dl 5,6–6,9 mmol/l **und/oder**	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l **und/oder**
HbA_{1c}	< 5,7 %	5,7–6,4 % oder Anstieg HbA_{1c} ≥ 10 % **und/oder**	≥ 6,5 % **und/oder**
Zufalls-Plasmaglukose[m]			≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l **und/oder**
OGTT (2-Stunden-Plasmaglukose)	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	140–199 mg/dl 7,8–11,0 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

l: Der Begriff Dysglykämie bezog sich ursprünglich auf alle nicht-normoglykämischen Werte (Hypo- oder Hyperglykämie). Inzwischen hat sich der Begriff etabliert als Definition für das prädiabetische Stadium zwischen Normo- und Hyperglykämie.

m: Nach S3-Leitlinie zu T1D[6] müssen bei entsprechender Zufalls-Plasmaglukose zusätzlich die klassischen Symptome einer Hyperglykämie vorliegen.

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (1/9)

- CGR ist ein Surrogatmarker der **basalen Insulinsekretionskapazität** und erlaubt die **Diskriminierung** zwischen **Insulinmangel** und **-hypersekretion**[8]
- CGR wird angewendet bei Menschen mit **Hyperglykämie**[v], die nicht mit Insulin behandelt werden, um zu ermitteln, ob die **Gabe von exogenem Insulin notwendig** ist[8]
- CGR kann auch angewendet werden bei älteren Menschen mit **MARD** oder **MOD** und **niedrigem HbA_{1c}**, um eine **Therapie-Deeskalation** zu erwägen[8]
- CGR korreliert stark mit HOMA2-B[w], ist jedoch deutlich praktikabler, da keine komplexe Berechnung nötig ist[8]
- CGR ist weniger anfällig für Fluktuation der Werte als stimuliertes C-Peptid[8], das im ADA/EASD-Konsensbericht vorgeschlagen wird[33]

ADA: *American Diabetes Association*; CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; EASD: *European Association for the Study of Diabetes*; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; HOMA2-B: *Homeostatic Model Assessment 2 for Beta Cell Function*, Homöostatische Modellbewertung 2 der Betazellfunktion; MARD: *Mild age-related diabetes*, milder altersassoziierter Diabetes; MOD: *Mild obesity-related diabetes*, moderater Übergewichtsdiabetes; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest.

v: Hyperglykämie: Nüchternplasmaglukose ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder 2-Stunden-OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} ≥ 6,5 % oder klassische Symptome + Gelegenheitsglukose ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) .[3]

w: HOMA2-B ist ein mathematisches Modell, das die pankreatische Betazellfunktion aus Nüchtern-Insulin- und Nüchtern-Glukose-Messungen schätzt.[40]

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (2/9)

CGR-Messung kann genutzt werden bei **Hyperglykämie**[v] zur:

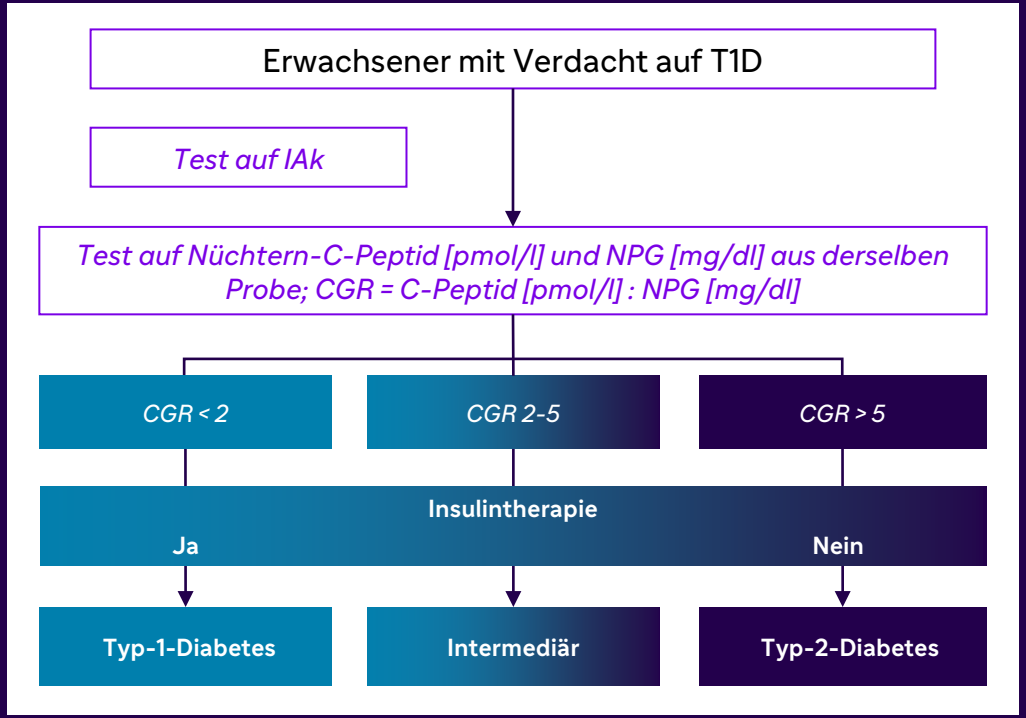
- Unterstützung der **Differenzialdiagnose T1D vs. T2D** bei unklarer Diabetestyp-Zuordnung (z. B. bei 0-1 IAk-Status und überlappendem T1D/T2D-Phänotyp)[9]
- Bei **T2D-Diagnose** zur **Festlegung einer Initialtherapie** oder bei **Notwendigkeit für eine T2D-Therapieoptimierung**[8,9]
  - **CGR < 2**: Insulinmangel → Insulintherapie erforderlich; je niedriger die CGR, desto eher ist eine Basal-Bolus-Therapie (ICT) notwendig[6,9]
  - **CGR 2–5**: Eingeschränkte endogene Insulinsekretion → Basalinsulin in Kombination mit anderen Antidiabetika[9]
  - **CGR > 5**: Erhaltene endogene Insulinsekretion → i.d.R. keine Insulintherapie notwendig, orale Antidiabetika/Inkretinanaloga ausreichend[9]

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; IAk: Inselautoantikörper; ICT: Intensivierte konventionelle Therapie, Basal-Bolus-Therapie; i.d.R.: In der Regel; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

v: Hyperglykämie: Nüchternplasmaglukose ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder 2-Stunden-OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} ≥ 6,5 % oder klassische Symptome + Gelegenheitsglukose ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) .[3]

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (3/9)

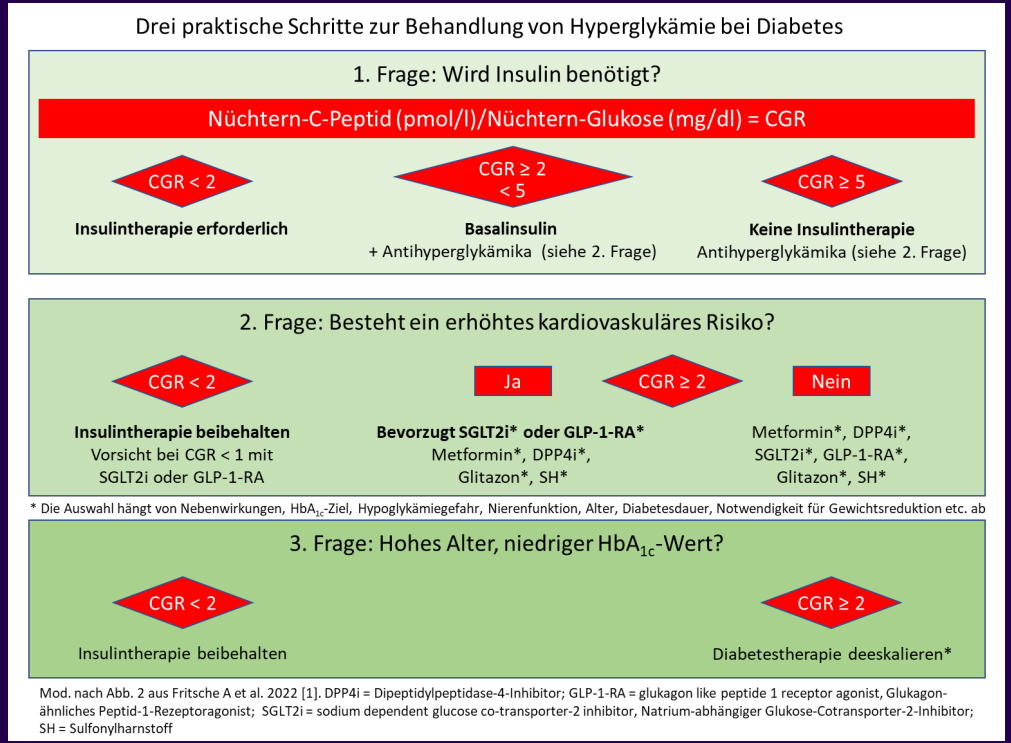
CGR-Messung zur Unterstützung der Differenzialdiagnose T1D vs. T2D:[9]



CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; IAk: Inselautoantikörper; NPG: Nüchternplasmaglukose; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (4/9)

CGR-Messung bei T2D-Diagnose zur Festlegung einer Initialtherapie oder bei Notwendigkeit für eine T2D-Therapieoptimierung:[8]



Mod. nach Abb. 2 aus Fritsche A et al. 2022 [1]. DPP4i = Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor; GLP-1-RA = glukagon like peptide 1 receptor agonist, Glukagon-ähnliches Peptid-1-Rezeptoragonist; SGLT2i = sodium dependent glucose co-transporter-2 inhibitor, Natrium-abhängiger Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; SH = Sulfonylharnstoff

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; T2D: Typ-2-Diabetes.

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (5/9)

Berechnung der CGR:

- **Nüchtern-C-Peptid [pmol/l] / Nüchtern-Plasmaglukose [mg/dl]**[8]
- Messung beider Werte aus derselben venösen Nüchtern-Blutprobe[8]

Umrechnungshilfe C-Peptid und Blutglukose:

- Umrechnungsfaktor C-Peptid µg/l in pmol/l: **x 331**
  Beispiel: 1 µg/l = 1 ng/ml = **331 pmol/l** = 0,331 nmol/l
- Umrechnungsfaktor Blutglukose mmol/l in mg/dl: **x 18,02**
  Beispiel: 7,6 mmol/l = **137 mg/dl**

Es gibt Kalkulationshilfen im Internet, z. B. Rechner für das C-Peptid-zu-Glukose-Verhältnis (CGR)[41]

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio.

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (6/9)

Was muss bei Bestimmung der CGR beachtet werden?

- **Keine CGR-Berechnung bei schwerer Stoffwechseldekompensation**
  - Bei Blutglukosewerten > 250 mg/dl (> 13,9 mmol/l) kann das C-Peptid akut aber reversibel erniedrigt sein (durch Glukotoxizität für die Betazellen)[6,8]
  - C-Peptid-Bestimmung nach einer hyperglykämischen Notfallsituation erst einige Wochen später durchführen[42]
  - Bei einer Hypoglykämie kann das C-Peptid physiologisch erniedrigt sein[42]
- Aus dem zuvor Genannten ergibt sich: Nüchternblutabnahme am besten bei Blutglukosewerten zwischen 100-200 mg/dl (max. 250 mg/dl) [5,6-11,1 mmol/l (max. 13,9 mmol/l)]

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio.

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (7/9)

Was muss bei Bestimmung der CGR beachtet werden?

- **Keine CGR-Berechnung bei moderater bis schwerer Nierenfunktions-einschränkung**
  - CGR nicht verwenden bei eGFR < 50 ml/min/1,73 m²: Verminderte C-Peptid-Clearance → CGR kann tatsächliche Betazell-Reserve überschätzen[8,9]
  - Im Bereich einer **eGFR von 50-60 ml/min/ 1,73 m² ist Vorsicht bei der Interpretation** der CGR geboten, da C-Peptid renal eliminiert wird und bei Niereninsuffizienz zunehmend falsch hoch ist[9]
- Ab einer eGFR > **60 ml/min/ 1,73 m²** kann die CGR bestimmt werden[8,9]

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (8/9)

Wiederholungsmessungen im Krankheitsverlauf bei:

- Einstufung als „intermediär“ bei T1D/T2D-Differenzialdiagnose[9]
- T2D-Therapieänderung bzw. -eskalation[8], um zu klären, ob aktuell (Basal-)Insulin notwendig geworden ist, da im T2D-Krankheitsverlauf die Insulinsekretion progredient abnehmen kann[9]
- Nach Normalisierung einer akuten schweren Dekompensation (Nüchternglukose > 250 mg/dl (> 13,9 mmol/l)[8]
- Bei älteren T2D-Patient*innen mit gutem HbA_{1c}-Wert, um bei ausreichender Betazell-Restfunktion (CGR ≥ 2) die Diabetestherapie zu deeskalieren[8]

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) (9/9)

Bitte beachten Sie:

Die Grenzwerte und Empfehlungen sind als **Orientierungshilfen** gedacht. Es handelt sich nicht um prospektive Evidenz, insofern sind die Angaben keine absolut feststehenden Grenzwerte, sondern **Orientierungswerte für fließende Übergänge**. In Grenz- oder Zweifelsfällen sollten so viele Parameter für die Entscheidungsfindung herangezogen werden, wie möglich. Zudem können wiederholte Messungen mehr Sicherheit geben. Bitte beachten Sie insbesondere, in welchen Fällen eine C-Peptid-Glukose-Ratio-Bestimmung falsche Werte liefern kann.

Was bedeutet eine C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) > 5?

- Deutet auf **erhaltene bis erhöhte endogene Insulinsekretion** hin[8,9]
- CGR > 5 ist ein Indiz für das Vorliegen eines T2D[9]
- Insulintherapie ist i.d.R. nicht erforderlich[8,9]
- Therapie mit OAD und GLP-1-RA[8]
  - Bei erhöhtem CV-Risiko:[x] **bevorzugt SGLT2i oder GLP-1-RA**, aber auch Metformin, DPP4i, Glitazon, SH
  - Ohne erhöhtes CV-Risiko:[x] Metformin, DPP4i, SGLT2i, GLP-1-RA, Glitazon, SH

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; CV: Kardiovaskulär; DPP4i: Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor; GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptoragonist; i.d.R.: In der Regel; OAD: Orale Antidiabetika; SGLT2i: *Sodium dependend glucose co-transporter-2 inhibitor*, Natrium-abhängiger Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; SH: Sulfonylharnstoff; T2D: Typ-2-Diabetes.

x: Die Auswahl der Nicht-Insulin-Antidiabetika hängt von Nebenwirkungen, HbA_{1c}-Ziel, Hypoglykämiegefahr, Nierenfunktion, Alter, Diabetesdauer, Notwendigkeit für Gewichtsreduktion etc. ab.[8]

Was bedeutet eine C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) 2-5?

- Spricht für **eingeschränkte endogene Insulinsekretion**[8,9]
- Bei klinischem V. a. T2D: leicht insulindefizienter Phänotyp oder T2D mit progredientem Betazellverlust → indiziert die Einführung von Basalinsulin (BOT)[8,9]
  - BOT: OAD + Basalinsulin +/- GLP-1-RA
  - Therapie mit OAD und GLP-1-RA[8]
    - Bei erhöhtem CV-Risiko:[x] **bevorzugt SGLT2i oder GLP-1-RA**, aber auch Metformin, DPP4i, Glitazon, SH
    - Ohne erhöhtes CV-Risiko:[x] Metformin, DPP4i, SGLT2i, GLP-1-RA, Glitazon, SH
- Bei Differenzialdiagnose „intermediär“: CGR im Verlauf wiederholen, weitere Differenzialdiagnostik, Insulintherapie ggf. mit Basalinsulin starten[9]

BOT: Basalunterstützte orale Therapie; CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; CV: Kardiovaskulär; DPP4i: Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor; GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptoragonist; OAD: Orale Antidiabetika; SGLT2i: *Sodium dependend glucose co-transporter-2 inhibitor*, Natrium-abhängiger Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; SH: Sulfonylharnstoff; T2D: Typ-2-Diabetes; V. a.: Verdacht auf.

x: Die Auswahl der Nicht-Insulin-Antidiabetika hängt von Nebenwirkungen, HbA_{1c}-Ziel, Hypoglykämiegefahr, Nierenfunktion, Alter, Diabetesdauer, Notwendigkeit für Gewichtsreduktion etc. ab.[8]

Was bedeutet eine C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) < 2?

- Spricht für ein **relevantes bis schweres Insulinsekretionsdefizit**[8,9]
- Bei klinischem V. a. T2D: schwer insulindefizienter Phänotyp (SIDD) oder T2D mit fortgeschrittenem Betazellverlust → Insulintherapie obligatorisch[8]
- Je niedriger die CGR, umso wahrscheinlicher wird eine ICT benötigt[8]
- Therapiedeeskalation bei älteren Patient*innen mit CGR < 2 nur unter Beibehaltung der Insulintherapie[8]
- Bei Anwendung zur Differenzialdiagnose ist eine CGR < 2 ein Hinweis auf das Vorliegen eines T1D, auch bei 0-1 IAk[9]
- Bei CGR < 1 liegt ein absolutes Insulindefizit vor, es besteht Ketoazidoserisiko[8]
    - OAD: Vorsicht mit SGLT2i oder GLP-1-RA, nie ohne Insulintherapie[8]

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptoragonist; IAk: Inselautoantikörper; ICT: Intensivierte konventionelle Therapie, Basal-Bolus-Therapie; OAD: Orale Antidiabetika; SGLT2i: *Sodium dependend glucose co-transporter-2 inhibitor*, Natrium-abhängiger Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; SIDD: *Severe insulin-deficient diabetes*, schwerer Insulinmangel-Diabetes; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes; V. a.: Verdacht auf.

CGR 2-5 bei Differenzialdiagnose nach klinischer Manifestation → weitere Diagnostik (1/3)

Wenn bei klinischer Manifestation eine CGR 2-5 ermittelt wird, sollte spätestens jetzt ein Test auf IAk erfolgen. Ist dieser negativ, auf klinische **Hinweise auf MODY** prüfen (macht ca. 1-5 % aller Diabetestypen aus)[3,4]:

- Nüchternhyperglykämie meist < 144 mg/dl (< 8,0 mmol/l) [4] bei jungen Menschen[4] (meist < 25 Jahre[3]) bzw. 100-150 mg/dl (5,6-8,5 mmol/l) und HbA_{1c} 5,6-7,6 %[3]
- Positive Familienanamnese für Diabetes (≥ 3 Generationen betroffen)[3,4]
- Erstmanifestation bei Verwandten im jungen Erwachsenenalter[4]
- Keine Ketoazidose-Neigung[3]
- IAk-negativ[4], in Einzelfällen aber IAk-Vorhandensein möglich[3]
- Normalgewicht, keine Insulinresistenz, gestörte Insulinsekretion[3,4]

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IAk: Inselautoantikörper; MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*, Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt.

CGR 2-5 bei Differenzialdiagnose nach klinischer Manifestation → weitere Diagnostik (2/3)

MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*):[3]

- Autosomal-dominanter Erbgang, bisher ≥ 14 Gene identifiziert
- Häufigste Formen: GCK-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3), HNF4A-MODY (MODY1)
- MODY häufig fälschlich als T1D oder T2D diagnostiziert → suboptimale oder sogar schädliche Therapie und verzögerte Diagnose bei Familien-angehörigen
- Genetisches Screening (Next-Generation-Sequencing) ist zunehmend verfügbar und kosteneffektiv → Genetische Beratung wird empfohlen (Vererbungsmuster, Bedeutung der korrekten Diagnose, kardiovaskuläres Risiko)

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*, Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

CGR 2-5 bei Differenzialdiagnose nach klinischer Manifestation → weitere Diagnostik (3/3)

Therapeutischer Nutzen eines Screenings auf MODY:[3]

- Keine Therapie bei GCK-MODY
- Sulfonylharnstoffe als First-line bei HNF1A- und HNF4A-MODY
- Identifikation weiterer betroffener Familienmitglieder und möglicher extrapankreatischer Komplikationen
- Nutzung von MODY-Vorhersagemodellen:[3]
  - MODY Calculator: Exeter Diabetes App
  - MODY Probability Calculator:[3,4] https://www.diabetesgenes.org/

CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*, Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt.

Monitoring-Empfehlungen bei Dysglykämie und 1 IAk+ oder 0 IAk/unklarem Diabetestyp/Prädiabetes (1/3)

Monitoring von **Erwachsenen mit Dysglykämie und 1 IAk+**:

- Jährliche **Stoffwechselkontrolle**[7]
- **IA-2A-positiv**: wird wie Mehrfach-IAk-Positivität überwacht
  → IA-2A-Positivität ist ein unabhängiger Risikofaktor für T1D-Progression[12]
- **IAk-Wiederholungsmessung**[3,7] (z. B. alle 3 Jahre, bei Risikofaktoren[y] jährlich erwägen[3])

IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

y: Z. B. Verwandte*r ersten Grades mit T1D, erhöhtes genetisches T1D-Risiko oder Vorliegen weiterer Autoimmunerkrankungen.[3]

Monitoring-Empfehlungen bei Dysglykämie und 1 IAk+ oder 0 IAk/unklarem Diabetestyp/Prädiabetes (2/3)

Monitoring von **Erwachsenen mit Dysglykämie und negativem IAk-Status/ unklarem Diabetestyp oder Prädiabetes**:

- DDG/DGIM: Werte im Risikobereich (NPG 100–125 mg/dl [5,6–6,9 mmol/l] bzw. HbA_{1c} 5,7 bis < 6,5 %):[11]
  - **Stoffwechselkontrolle** initial nach **3 Monaten**, dann **6-monatlich**
  - Empfehlung lebensstil-modifizierender Maßnahmen
  - Suche nach diabetesassoziierten Erkrankungen

DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IAk: Inselautoantikörper; NPG: Nüchternplasmaglukose.

Monitoring-Empfehlungen bei Dysglykämie und 1 IAk+ oder 0 IAk/unklarem Diabetestyp/Prädiabetes (3/3)

Monitoring von **Erwachsenen mit Dysglykämie und negativem IAk-Status/ unklarem Diabetestyp oder Prädiabetes**:

- ADA: **jährliche Stoffwechselkontrolle**; kürzere Intervalle nach individuellem Risiko[z,3,12]
- **Lebensstil- und medikamentöse Intervention** zur T2D-Prävention:[12]
  - Empfehlung lebensstil-modifizierender Maßnahmen (z. B. bei Übergewicht/ Adipositas 5-7 % Gewichtsreduktion, Ernährungsberatung)
  - Metformin erwägen, v. a. bei Alter 25-29 Jahre, BMI ≥ 35 kg/m², NPG ≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/l), HbA_{1c} ≥ 6,0 % und nach Gestationsdiabetes
  - Prävention von Gefäßerkrankungen und Mortalität anstreben

ADA: *American Diabetes Association;* BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IAk: Inselautoantikörper; NPG: Nüchternplasmaglukose; T2D: Typ-2-Diabetes.

z: Kürzere Intervalle können bei Vorwerten nahe der Diagnoseschwelle oder bei diabetogenen Medikamenten sinnvoll sein.[3] Als besonders hohes Risiko gelten BMI ≥ 35, NPG 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l), 2-Stunden-Glukose 173–199 mg/dl (9,6–11,1 mmol/l), HbA_{1c} ≥ 6,0 % und Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte.[12]

Monitoring-Empfehlungen bei Dysglykämie und ≥ 2 IAk (T1D Stadium 2):

Monitoring von **Erwachsenen mit T1D Stadium 2:**[3,7]

- Aufklärung/Schulung über **Symptome bei Hyperglykämie** und **Ketoazidose**
- Überwachung des **HbA_{1c}-Wertes alle 6 Monate** sowie eine weitere Maßnahme
  - verblindetes CGM
  - SMBG mit höherer Frequenz
  - OGTT

CGM: *Continuos Glucose Monitoring*, Kontinuierliche Glukoseüberwachung; CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IAk: Inselautoantikörper; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; SMBG: Selbstmessung der Blutglukose; T1D: Typ-1-Diabetes.

Verweise (1/2)

a: POC-Tests und laborbasierte Verfahren zur HbA_{1c}-Analyse unterscheiden sich in Präzision und Richtigkeit. Bei diagnostisch relevanten Befunden wird eine Bestätigung durch ein zertifiziertes Labor mit standardisierten Methoden (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP/International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) empfohlen.[43]

b: Die Alterseinteilung erfolgte basierend auf der altersabhängigen Inzidenz und Prävalenz des T1D sowie dem mit zunehmendem Alter steigenden Risiko für Fehlklassifikation.[15,44-46]

c: Der Cut-off-Wert von HbA_{1c} 6,0 % wurde gewählt, um falsch-positive Befunde zu minimieren, da HbA_{1c}-Werte neben der Glukoseexposition auch durch nicht-glykämische Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen Hämoglobinvarianten, Erythrozytenlebensdauer, ethnische Unterschiede sowie altersbedingte Veränderungen (verlangsamter Erythrozytenumsatz, veränderte Erythropoese). Diese Faktoren führen zu physiologisch höheren HbA_{1c}-Werten mit zunehmendem Alter in der Allgemeinbevölkerung, ohne dass zwingend eine Diabeteserkrankung vorliegt.[1,3] Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein HbA_{1c} von 6,0 % bei Erwachsenen ≥ 30 Jahre ein vergleichbares Progressionsrisiko wie ein HbA_{1c} von 5,7 % bei Kindern und Erwachsenen < 30 Jahre anzeigt.[1]

d: Bei jungen Erwachsenen (18 - < 30 Jahre) war das 1-Jahres-Progressionsrisiko für T1D vergleichbar dem von Kindern. Daher sollte bei dieser Altersgruppe die HbA_{1c}-Grenze von 5,7 % beibehalten werden.[1]

e: V. a. präklinischen T2D bei Dysglykämie:[3] BMI ≥ 25 kg/m² plus ≥ 1 Risikofaktor (z. B. Diabetes bei Verwandten 1. Grades, Hypertonie, HDL < 35 mg/dl/TG > 250 mg/dl). V.a. T2D bei Hyperglykämie und z. B. schleichendem Krankheitsbeginn[3,4], negativer Autoimmunanamnese[3] oder Komorbiditäten (wie Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie)[3,4].

f: Risikofaktoren für T1D, wie: Alter < 35 Jahre[3], Auffälligkeiten in der Nüchternplasmaglukose[4,7], BMI < 30 kg/m² [3,43], familiäre Belastung mit T1D (Verwandte 1. oder 2. Grades[4,16-20], Vorliegen einer anderen Autoimmunerkrankung bei der Person[4] oder in der Familie[21-24].

g: Testung auf GADA nur bei klinischem Verdacht auf T1D, da niedrigtitrige GADA bei ca. 1-2 % der erwachsenen Allgemeinbevölkerung falsch positiv sein können.[33]

h: Zwei-Methoden-Regel unter Verwendung von zwei unabhängigen Verfahren zur Bestätigung des positiven Status für Inselautoantikörper[7]; Autoantikörper im Stadium 2 des T1D sind meist multipel. Personen mit IA-2A sollten ähnlich wie Personen mit mehreren IAk überwacht werden, da die IA-2A-Positivität ein unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung ist. Personen mit einem einzigen bestätigten Inselautoantikörper sollten alle 6 Monate bis 3 Jahre (je nach Alter) eine wiederholte Antikörpertestung erhalten, um die Persistenz oder Serokonversion zu beurteilen.[16]

i: Eine direkte IAk-Testung ohne vorherige glykämische Messung kann im Einzelfall sinnvoll sein, z. B. bei jüngeren Erwachsenen mit positiver Familienanamnese für T1D[4,16-20] oder anderen Autoimmunerkrankungen bei der Person[4] oder in der Familie[21-24].

j: Monitoring bei ≥ 2 IAk:[3]
- Aufklärung/Schulung Symptome Hyperglykämie, Ketoazidose
- Überwachung des HbA1c-Wertes alle 6 Monate sowie eine weitere Maßnahme: verblindetes CGM, SMBG mit höherer Frequenz oder oGTT [E]†
- C-Peptid bestimmen, wenn die Diagnose T1D vs. T2D unklar ist [B]†

† Jeder Empfehlung wurde ein Evidenzgrad (A, B, C oder E) zugeordnet, der dem Evidenzbewertungssystem der „Standards of Care in Diabetes – 2023" der American Diabetes Association (ADA) entspricht.[3]

k: Monitoring bei
- 0 IAk:
  - Erwägen Sie eine jährliche Stoffwechselkontrolle[3,16]
- 1 IAk:[3]
  - Bestätigen Sie den anhaltenden Status „Singulär IAk+". [B]†
  - Erwägen Sie eine jährliche Stoffwechselkontrolle, wenn Risikofaktoren vorliegen, einschließlich [E]†: Verwandte*r ersten Grades mit T1D, erhöhtes genetisches T1D-Risiko, Dysglykämie oder Stress-Hyperglykämie in der Vorgeschichte

† Jeder Empfehlung wurde ein Evidenzgrad (A, B, C oder E) zugeordnet, der dem Evidenzbewertungssystem der „Standards of Care in Diabetes – 2023" der American Diabetes Association (ADA) entspricht.[3]

l: Der Begriff Dysglykämie bezog sich ursprünglich auf alle nicht-normoglykämischen Werte (Hypo- oder Hyperglykämie). Inzwischen hat sich der Begriff etabliert als Definition für das prädiabetische Stadium zwischen Normo- und Hyperglykämie.

m: Nach S3-Leitlinie zu T1D[6] müssen bei entsprechender Zufalls-Plasmaglukose zusätzlich die klassischen Symptome einer Hyperglykämie vorliegen.

n: Hyperglykämie liegt bei T1D durch Vorliegen von mindestens einem der Kriterien vor.[6] Hyperglykämie liegt bei T2D vor, wenn mindestens 2 Werte im pathologischen Bereich sind.[11]

Verweise (2/2)

o: Die AABBCC-Kriterien sind für das manifeste Stadium 3 des T1D beschrieben.[3] Eine Validierung für das präklinische T1D-Stadium 2 fehlt.[3] Einzelne Kriterien (z. B. positive Familienanamnese für T1D und andere Autoimmunerkrankungen) sprechen jedoch für eine Autoimmungenese der Dysglykämie.[19,21,39]

p: Einzelmerkmale wie Alter, BMI oder Ketoazidose besitzen bei alleiniger Betrachtung nur begrenzte Trennschärfe zwischen T1D und T2D. Rund 40 % der nach dem 30. Lebensjahr diagnostizierten T1D-Fälle werden zunächst fälschlich als T2D klassifiziert.[36]

q: Zunehmend zeigen auch erwachsene T1D-Patienten Adipositas, metabolische Dysregulation und Dyslipidämie bei Erstdiagnose. Das Fehlen T2D-typischer Komorbiditäten verliert damit an differenzialdiagnostischer Aussagekraft.[36]

r: Prädiabetes zeigt einen heterogenen Phänotyp. Anhand pathophysiologischer und klinischer Merkmale lassen sich Subphänotypen abgrenzen, die ein unterschiedliches Progressionsrisiko haben.[47,48]

s: Kein Einzelmerkmal ist beweisend, die Merkmale müssen gemeinsam bewertet werden.[3,4,36]

t: Auch T1D mit Manifestation im Erwachsenenalter kann einen schleichenden Beginn haben.[3,4]

u: Dysglykämie: Nüchternplasmaglukose 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oder 2-Stunden-Plasmaglukose während eines oralen Glukose-Toleranztests (OGTT) 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} 5,7 %–6,4 % (39-47 mmol/mol) oder ≥ 10 % Anstieg des HbA_{1c}.[3]

v: Hyperglykämie: Nüchternplasmaglukose ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder 2-Stunden-OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} ≥ 6,5 % oder klassische Symptome + Gelegenheitsglukose ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l).[3]

w: HOMA2-B ist ein mathematisches Modell, das die pankreatische Betazellfunktion aus Nüchtern-Insulin- und Nüchtern-Glukose-Messungen schätzt.[40]

x: Die Auswahl der Nicht-Insulin-Antidiabetika hängt von Nebenwirkungen, HbA_{1c}-Ziel, Hypoglykämiegefahr, Nierenfunktion, Alter, Diabetesdauer, Notwendigkeit für Gewichtsreduktion etc. ab.[8]

y: Z. B. Verwandte*r ersten Grades mit T1D, erhöhtes genetisches T1D-Risiko oder Vorliegen weiterer Autoimmunerkrankungen.[3]

z: Kürzere Intervalle können bei Vorwerten nahe der Diagnoseschwelle oder bei diabetogenen Medikamenten sinnvoll sein.[3] Als besonders hohes Risiko gelten BMI ≥ 35, Nüchternplasmaglukose 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l), 2-Stunden-OGTT-Wert 173–199 mg/dl (9,6–11,1 mmol/l), HbA_{1c} ≥ 6,0 % und Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte.[12]

Referenzen (1/2)

1. Templeman EL *et al. Diabetes Care* 2026; 49: 1262–9. https://doi.org/10.2337/dc26-0446
2. The International Expert Committee. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–34. https://doi.org/10.2337/dc09-9033
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): 27–49. https://doi.org/10.2337/dc26-S002
4. Landgraf R *et al. Diabetol Stoffwechs* 2025; 20: S127–S143. PE_Definition_des_Diabetes_mellitus_Update_2025.pdf (zuletzt abgerufen am 13.10.2026).
5. Haak T *et al. Diabetol Stoffwechs* 2024; 19: S155–S166. DuS_2024_S02_Praxisempfehlungen_Haak_Therapie_Typ_1.pdf (zuletzt abgerufen am 13.10.2026)
6. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2023. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer: 057-013. 057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf (zuletzt abgerufen am 13.10.2026)
7. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. https://doi.org/10.2337/dci24-0042
8. Fritsche A *et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130: 200–4. https://doi.org/10.1055/a-1242-9809
9. Fritsche A. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023; 131: 500–3. https://doi.org/10.1055/a-2016-8392
10. Fachinformation Teizeild®, Stand Juli 2026. Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (zuletzt abgerufen am 13.10.2026)
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. 2023 [zitiert: 02.10.2026]. DOI: 10.6101/AZQ/000503. https://doi.org/10.6101/AZQ/000503
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): 50–60. https://doi.org/10.2337/dc26-S003
13. Diabetes UK Prediabetes. Erhältlich unter: https://diabetes.org.uk/about-diabetes/type-2-diabetes/prediabetes (zuletzt abgerufen am 20.10.2026)
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie), Anlage 1. Stand 12.02.2021; erhältlich unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf (zuletzt abgerufen am 20.10.2026)
15. Thomas NJ *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 122–9. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30362-5
16. Maahs DM *et al. Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 481–97. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011
17. Bonifacio E. *Diabetes Care* 2015; 38: 989–96. https://doi.org/10.2337/dc15-0101
18. Ziegler AG *et al. JAMA* 2013; 309: 2473–9. https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285
19. Parkkola A *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 348–54. https://doi.org/10.2337/dc12-0445
20. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. https://doi.org/10.2337/dc15-1419
21. Thomas N *et al. Diabetes Metab Res Rev* 2026; 42: e70110. https://doi.org/10.1002/dmrr.70110
22. Kahaly GJ *et al. Endocrinol Diabetes Metab* 2026; 9: e70119. https://doi.org/10.1002/edm2.70119
23. Edelman SV *et al. Diabetes Obes Metab* 2025; 27: 4229–38. https://doi.org/10.1111/dom.16454
24. Conrad N *et al. Lancet* 2023; 401: 1878–90. 10.1016/S0140-6736(23)00457-9
25. Hummel S *et al. Diabetologia* 2023; 66: 1633–42
26. Hussain S *et al. Diabetes Obes Metab* 2026; 28: 3535–56
27. Moore DJ *et al. Int J Gen Med* 2024; 17:3003-14
28. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2023. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer: 057-013
29. Genuth SM *et al.* Chapter 1: Classification and Diagnosis of Diabetes. In: Diabetes in America. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institue of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); August 2018. Erhältlich unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568014/pdf/Bookshelf_NBK568014.pdf (zuletzt abgerufen am 28.09.2026).
30. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW) 2023. S3-Leitlinie Lokaltherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz. AWMF-Registernummer: 091-001. https://derma.de/fileadmin/derma/1_derma.de_WebRoot/Leitlinien/091-001l_S3_Lokaltherapie-schwerheilender-chronischer-Wunden_2023-11.pdf (zuletzt abgerufen am 13.10.2026).
31. Ständer S *et al. J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 1387–402. https://doi.org/10.1111/ddg.14830
32. Saisho Y. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 744. https://doi.org/10.3390/ijms17050744
33. Holt RIG *et al. Diabetes Care* 2026; 49: online publiziert am 15.09.2026. DOI: https://doi.org/10.2337/dci26-0122
34. Baumert J *et al. J Health Monit* 2025; 10: e13381. https://doi.org/10.25646/13381
35. Shields BM *et al. BMJ Open* 2015; 5: e009088. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009088
36. Wright EE *et al. Postgrad Med* 2026; 138: 396–407. https://doi.org/10.1080/00325481.2026.2672192
37. Davies MJ *et al. Diabetes Care* 2026; 49: 1–45. https://doi.org/10.2337/dci26-0141
38. Winter WE *et al. J Appl Lab Med* 2022; 7: 197–205. https://doi.org/10.1093/jalm/jfab113
39. Haller MJ *et al. Horm Res Paediatr* 2024; 97: 529–45. https://doi.org/10.1159/000543035
40. HOMA 2 B Calculator. Erhältlich unter: https://homaircalculator.com/HOMA-2-B-Calculator.php#section1 (zuletzt abgerufen am 02.10.2026).

Referenzen (2/2)

41. Kalkulationshilfe für das C-Peptid-zu-Glukose-Verhältnis (CGR) von Calc4Lab. Erhältlich unter: https://calc4lab.com/de/calculators/c-peptide-glucose-ratio (zuletzt abgerufen am 07.10.2026).
42. Vinay ES *et al. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2026; 19: 11795514251397811. https://doi.org/10.1177/11795514251397811
43. Sacks D *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1104–10. https://doi.org/10.2337/dci23-0040
44. Thomas NJ *et al. Diabetologia* 2019; 62: 1167–72. https://doi.org/10.1007/s00125-019-4863-8
45. Thomson I *et al. Diabet Med* 2023; 40: e15069. https://doi.org/10.1111/dme.14944
46. Green A *et al. Diabetologia* 2021; 64: 2741–50. https://doi.org/10.1007/s00125-021-05571-8
47. Washirasaksiri C *et al. BMJ Open Diab Res Care* 2025; 13: e004803. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2024-004803
48. Wagner R *et al. Nat Med* 2021; 27: 49–57. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9

Pflichttext/Fachkurzinformation

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). **Wirkstoff:** Teplizumab. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksame Bestandteile:* Ein ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Teplizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2 mg/0,5 mg Teplizumab in 2 ml/0,5 ml Konzentrat (2 mg/2 ml bzw. 0,5 mg/0,5 ml). Teplizumab ist ein monoklonaler Antikörper (humanisiertes IgG1-Kappa), der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Durchstechflasche mit 2 ml/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Teplizumab enthält 7,45 mg/1,86 mg Natrium und 0,10 mg/0,025 mg Polysorbat 80. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80 (E 433), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Teizeild ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes (T1D) im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1D in das Stadium 3. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht lagern. **Nebenwirkungen:** *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Gelegentlich: Infektionen; nicht bekannt: Epstein-Barr-Virus-Reaktivierung. *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:* Sehr häufig: Lymphopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, erniedrigtes Hämoglobin; häufig: Eosinophilie. *Erkrankungen des Immunsystems:* Häufig: Zytokin-Freisetzungssyndrom; gelegentlich: Überempfindlichkeit. *Erkrankungen des Nervensystems:* Sehr häufig: Kopfschmerzen. *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit; häufig: Diarrhö, Abdominalschmerzen. *Leber- und Gallenerkrankungen:* Sehr häufig: Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht; häufig: Bilirubin erhöht. *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:* Sehr häufig: Ausschlag, Pruritus; häufig: Makulopapulöses Exanthem, Exanthem mit Pruritus, Urtikaria, Exfoliation der Haut. *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Sehr häufig: Fieber, Ermüdung; häufig: Schüttelfrost; nicht bekannt: Schmerzen, Unwohlsein. **Abgabe/Verschreibungspflicht**: Deutschland: Verschreibungspflichtig. Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antidiabetika, ATC-Code: A10XX01.

Inhaber der Zulassung: **Sanofi Winthrop Industrie**, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich.

Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, 65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **sanofi-aventis GmbH**, 1100 Wien, Österreich.

Stand der Information: Juli 2026

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH · Lützowstraße 107 · D-10785 Berlin

sanofi

MAT-DE-2604388-2.0-11/2026