

CME

Zertifizierte Fortbildung

Posttransplantationsdiabetes mellitus

Eine Herausforderung für die Nachsorge

Wissenschaftliche Leitung

C. Erley, Berlin
M. Haubitz, Fulda
U. Heemann, München
J. Hoyer, Marburg



M. Albersmeyer¹ · B. Gehr² · A. Liebl² · D. Gerbig¹

¹ Abteilung Innere Medizin – Nephrologie, Transplantationsnachsorge, m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn, Deutschland

² Abteilung Innere Medizin – Diabetes- und Stoffwechselzentrum, m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn, Deutschland

Zusammenfassung

Nach Organtransplantation entwickeln etwa 10–40 % aller Patienten einen Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM). Risikofaktoren sind Alter, Übergewicht, präexistenter Prädiabetes und Immunsuppression (Calcineurininhibitoren, Steroide). PTDM ist mit einer Steigerung der kardiovaskulären Mortalität assoziiert, mutmaßlich auch mit Transplantatversagen und daher in der Nachsorge von großer Bedeutung für Organerhalt und Langzeitüberleben. Als Goldstandard zur Diagnose gilt der orale Glukosetoleranztest (OGTT), unterstützend kommen Nüchtern glukose, HbA_{1c} und Spontanblutzuckerwerte hinzu. Im Gegensatz zum Typ-2-Diabetes wird der PTDM in umgekehrter Reihenfolge behandelt: Direkt nach Transplantation wird vorzugsweise Insulin gegeben, im Verlauf kann oft deeskalierend auf eine orale Therapie (OAD) umgestellt werden. Hinsichtlich der Integration von OGTT, Diabetes Einstellung/-schulung sowie Beratung zu gesunder Lebensführung in die Routine könnten stationäre Rehamaßnahmen in spezialisierten Zentren die Versorgungskette sinnvoll ergänzen.

Schlüsselwörter

Niere · Organtransplantation · Immunsuppression · Insulin · Glukosetoleranztest

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.

Lernziele

Nach Absolvieren dieser Fortbildungseinheit ...

- können Sie die Häufigkeit des PTDM benennen.
- können Sie Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung eines PTDM identifizieren.
- ziehen Sie klare Schlüsse aus den Diagnoseparametern Nüchtern glukose, Spontan glukose, HbA_{1c} und OGTT.
- können Sie Folgekomplikationen des PTDM benennen.
- leiten Sie wichtige therapeutische Aspekte des PTDM für Ihre Patienten ab.

Ein 47-jähriger Patient stellt sich 8 Wochen nach erster postmortalen Nierentransplantation zur Nachsorge vor. Die Eigen- und Familienanamnese bezüglich Diabetes ist leer. Der Patient ist in gutem Allgemeinzustand und normalgewichtigt. Es besteht Primärfunktion des Transplantats (Kreatinin: 1,7 mg/dl, eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate]: 47 ml/min) unter einer Immunsuppression mit Tacrolimus (Zielspiegel: 8–10 ng/ml), Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Steroiden. Eine biotisch gesicherte Abstoßungsreaktion oder eine CMV(Zytomegalievirus)-Reaktivierung sind nicht vorbeschrieben. Im Nachsorgelabor fällt eine Nüchtern glukose von 114 mg/dl bei einem HbA_{1c}(glykosyliertes Hämoglobin)-Wert von 6,2 % auf. Wie ordnen Sie die Befunde ein?

Einleitung

In Zeiten einer immer älter werdenden Bevölkerung und des Organ-spendemangels werden die Anforderungen an die Nachsorge nach Transplantation immer größer. Ein Paradebeispiel dafür ist der **Post-transplantationsdiabetes mellitus („post-transplant diabetes mellitus“, PTDM)**, der bei 10–40 % aller Patienten nach Transplantation auftritt. Diese Komplikation hat Konsequenzen, insbesondere für das kardiovaskuläre Risiko.

Da unmittelbar nach Transplantation oft andere Probleme im Vordergrund stehen, sind die meisten Patienten oft überrascht von der Diagnose. Daher besteht ein erhöhter Beratungs- und Schulungsbedarf.

Terminologie und Definition

In der Literatur finden sich die Begriffe **„NODAT“ („new-onset of diabetes after transplantation“)** wie auch „PTDM“, wobei die Bezeichnung „NODAT“ jedoch diejenigen Patienten ausschließt, die einen undiagnostizierten Diabetes schon vor der Transplantation hatten. Empfehlenswert ist daher die Bezeichnung „PTDM“, da sie das Vorhandensein eines Diabetes unabhängig vom Beginn desselben beschreibt [1, 2].

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG; [3]) und die American Diabetes Association (ADA) empfehlen in ihren Leitlinien von 2019 zur Diabetesdiagnose nach Transplantation primär die Messung der Glukose im venösen Plasma (**oraler Glukosetoleranztest [OGTT]** und Nüchtern glukose), unterstützend kann der HbA_{1c}-Wert verwendet werden. Liegt nur eine gestörte Nüchtern glukose oder eine gestörte Glukosetoleranz vor, wird der Befund als **Prädiabetes** bezeichnet. Einen Überblick über die diagnostischen Kriterien gibt **Tab. 1**.

Posttransplantation diabetes mellitus. A challenge for follow-up care

After solid organ transplantation 10–40% of patients will develop posttransplantation diabetes mellitus (PTDM). The main risk factors include age, overweight, pre-existing prediabetes and immunosuppression with calcineurin inhibitors and steroids. PTDM is associated with an elevated risk for cardiovascular mortality, presumably also with transplant failure and is therefore of significant importance for long-term survival of patients and graft survival. The gold standard for the diagnosis is the oral glucose tolerance test (OGTT), supported by fasting glucose, HbA_{1c} and random glucose levels. Unlike type 2 diabetes, PTDM is treated in the reverse sequence. Directly after transplantation insulin therapy is preferred and in the further course treatment can often be deescalated and converted to an oral antidiabetic drug (OAD). With respect to the integration of OGTT, diabetes attitude, education and counselling on a healthy life style in the routine could meaningfully supplement the treatment chain with inpatient rehabilitation measures in specialized centers.

Keywords

Kidney · Organ transplantation · Immunosuppression · Insulin · Glucose tolerance test

► Wichtig

Die Fachgesellschaften empfehlen, den Terminus „Posttransplantationsdiabetes mellitus“ (PTDM) zu verwenden. Zur Diagnosestellung werden die Diagnosekriterien der DDG/ADA angewandt.

Epidemiologie

Häufigkeit

Etlliche, zumeist retrospektive Auswertungen zeigen, dass zwischen 10 und 40 % aller Patienten nach Transplantation einen PTDM entwickeln. Der Zeitpunkt der Untersuchungen variiert dabei stark von 3 Monaten bis 5,7 Jahren postoperativ [4].

Stoffwechsellage vor Transplantation

Ein Problem der Daten zum PTDM besteht darin, dass viele Patienten bereits vor Transplantation eine unentdeckte diabetische Stoffwechsellage hatten. Eine norwegische Studie an Wartelistenpatienten fand für einen manifesten Diabetes eine Prävalenzzun- kelziffer von 8,1 % und für einen Prädiabetes eine Dunkelziffer von 37,1 % [5]. Dies zeigt, dass die Diagnosestellung des Diabetes für **CKD („chronic kidney disease“)**-Patienten Besonderheiten aufweist: 26 % der diagnostizierten Patienten waren nur mittels OGTT erfassbar, Nüchtern glukose und HbA_{1c}-Wert sind in dieser Situation nur eingeschränkt aussagekräftig.

Tab. 1 Diagnosekriterien des Diabetes mellitus nach Deutscher Diabetes-Gesellschaft (DDG)/American Diabetes Association (ADA)

Diagnosekriterien	HbA _{1c} in %	Nüchtern glukose	2-h-OGTT-Wert
Manifester Diabetes mellitus	≥6,5 %	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl
Prädiabetes	5,7–6,4 % → Durchführung 2-h-OGTT!	100–125 mg/dl	140–199 mg/dl
Kein Diabetes	≤5,6 %	≤99 mg/dl	≤139 mg/dl

HbA_{1c} glykosyliertes Hämoglobin, OGTT oraler Glukosetoleranztest

Tab. 2 Risikofaktoren für Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM). (Mod. nach [4])

Modifizierbare Risikofaktoren
Medikation
Antithymozytenglobulin (ATG)
Basiliximabinduktion
Calcineurininhibitoren
Steroide
mTOR-Inhibitoren
Infektionen
Zytomegalievirus (CMV)
Hepatitis-C-Virus (HCV)
Stoffwechsel
Erhöhter Body-Mass-Index (BMI)
Hyperparathyreoidismus
Erniedrigte Magnesiumspiegel
HbA _{1c} -Werte >5,4 % prä-Tx
Nichtmodifizierbare Risikofaktoren
Alter
Positive Familienanamnese bezüglich Diabetes
Genetische Polymorphismen (u. a. <i>KNNJ11</i>)
Männliches Geschlecht
Polyzystische Nierenerkrankungen
<i>mTor</i> „mechanistic target of rapamycin“, <i>HbA_{1c}</i> glykosyliertes Hämoglobin, <i>Tx</i> Transplantation

„Spontanremission“ nach Transplantation

Einerseits kommt es in 17 % der Fälle zu spontanen PTDM-Remissionen zwischen dem 3. und 6. postoperativen Monat. Andererseits kann ein PTDM auch noch Jahre nach Transplantation auftreten [4]. Längere Zeit nach Transplantation fällt die Abgrenzung zum klassischen Typ-2-Diabetes klinisch oft schwer. Zweifellos bestehen hier viele „Mischtypen“ verschiedener Diabetesformen. Eine einheitliche Sichtweise und Definition der Fachgesellschaften existiert nicht, sodass die genaue **Diabetesklassifizierung** in diesen Fällen häufig auf Einzelfallebene diskutiert werden muss.

► Wichtig

Ca. 8 % aller Dialysepatienten haben einen unentdeckten Diabetes mellitus und ca. 37 % einen Prädiabetes. Nüchtern glukose und HbA_{1c}-Wert weisen in diesem Kollektiv erhebliche Limitationen in der Diabeteserkennung auf.

Pathogenese, Risikofaktoren

Chronische Niereninsuffizienz und Urämie tragen vor Transplantation erheblich zur Entwicklung einer **Insulinresistenz** bei [6]. Bei intaktem Leberstoffwechsel können die Nüchtern glukosewerte noch normwertig sein, die Glukosetoleranz ist jedoch aufgrund einer vermehrten Insulinresistenz bereits gestört. Bei vermindertem Insulinmetabolismus dieser Patienten zeigen pathologische OGTT-Resultate, dass eine Insulinresistenz besteht und gleichzeitig die eigene Insulinsekretion nicht mehr ausreicht.

► Wichtig

Verglichen mit gesunden Spendern, finden sich bei transplantierten Patienten auch im Langzeitverlauf noch signifikant vermehrt Glukosetoleranzstörungen, eine erhöhte Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörungen [7].

Einen Überblick zu Risikofaktoren gibt **Tab. 2**.

Alter, Stoffwechsellage, Magnesium

Höheres Alter ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines PTDM. Belegt ist ein linearer Anstieg des Risikos für PTDM mit zunehmendem Alter [4].

Ein erhöhter **Body-Mass-Index (BMI)** bedeutet eine Zunahme des Risikos für die Entwicklung eines PTDM [8]. Gelingt bei übergewichtigen Patienten auf der Warteliste z. B. durch bariatrische Verfahren eine Gewichtsreduktion, wird das Risiko für die Entwicklung eines PTDM gesenkt [9].

Hypomagnesiämie wird als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines PTDM diskutiert [10]. Prospektive, randomisierte Studien, die einen Benefit durch Magnesiumsubstitution zeigen konnten, liegen nicht vor.

Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren (CNI) stören die Insulinsekretion und stellen daher Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM dar. An Mäusen wurde gezeigt, dass Calcineurin für die normale Betazellfunktion notwendig ist [11].

Seitdem **Tacrolimus** standardmäßig als Immunsuppressivum für einen Großteil der Patienten benutzt wird, ist es zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz des PTDM gekommen [12]. Eine große randomisierte, prospektive Studie fand nach 6 Monaten PTDM und Prädiabetes bei 33,6 % aller Patienten, die Tacrolimus einnahmen, verglichen mit 26 % der Patienten, die **Ciclosporin A** einnahmen, allerdings unter höheren Tacrolimusspiegeln [13]. Insgesamt muss festgehalten werden, dass auch unter Ciclosporin A ein PTDM auftreten kann, das Risiko unter Tacrolimus jedoch noch höher ist. Der diabetogene Effekt beider Substanzen hängt dabei v. a. vom aktuellen Wirkspiegel ab [14].

Glukokortikoide

Glukokortikoide bewirken eine Insulinresistenz, vermindern die periphere Glukoseaufnahme, stören die hepatische Glykogensynthese und bewirken eine vermehrte **Glukoneogenese**. In hoher Dosis können Steroide auf Betazellen apoptotisch wirken, daher erhöhen Sie das Risiko für einen PTDM [4]. Ob ein frühzeitiger Steroidentzug nach Transplantation das Risiko für die Entwicklung eines PTDM senkt, ist jedoch fraglich, da ein klarer Effekt hierfür bisher nicht nachgewiesen werden konnte [15]. Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2018 fand unter 5 mg Prednisolon/Tag zwar vermehrt Prädiabetes bei nierentransplantierten Patienten, jedoch kein vermehrtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten PTDM [16].

Tab. 3 Therapieziele gemäß Empfehlung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)		
Parameter	Zielbereich venöse Plasmaglukose (mg/dl)	Zielbereich Blutzuckerselbstmessung (kapillär, plasmakalibriert)
Nüchternblutzucker	100–125	Ca. 90–113 mg/dl
Postprandial (2 h)	140–199	Ca. 125–180 mg/dl
Niedrige Blutzuckerwerte <70 mg/dl	Keine!	Keine!

mTOR-Inhibitoren

Auch unter Medikation mit den mTOR („mechanistic target of rapamycin“-) Inhibitoren **Sirolimus** oder **Everolimus** können Patienten einen PTDM entwickeln [17, 18]. Hier scheint der Effekt ebenfalls dosisabhängig zu sein und wird durch eine Komedikation mit CNI weiter verstärkt.

Virale Infektionen

Bei Hepatitis-C-Virus(HCV)-positiven transplantierten Patienten konnte eine erhöhte Insulinresistenz gemessen werden [19], während CMV-Infekte eher die Insulinsekretion zu stören scheinen [20].

► Wichtig

Alter, metabolisches Syndrom, CNI und Steroide sowie CMV- und HCV-Infektionen sind gut etablierte Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM.

Diagnostik

Weder der optimale Zeitpunkt noch die optimale Methode zur Diagnosestellung eines PTDM sind klar festgelegt.

Betrachtet man nur die Nüchternglukose, ergibt sich eine falsch-negative Rate von 59 % [21]. Der Nüchternblutzuckerwert hat somit eine niedrige Sensitivität, daher wird bei diesen Patienten generell der Normwert von unter 100 mg/dl empfohlen [1].

Bei vielen Patienten scheinen die Blutzuckerwerte erst im Laufe des Tages zu steigen. Eine Studie mit **kontinuierlicher Gewebezucker messung (CGM)** konnte zeigen, dass ein Großteil der Patienten besonders nachmittags und abends erhöhte Blutzuckerwerte hat [22]. Daher können Blutzuckertagesprofile aufschlussreich sein.

Die Aussagekraft des HbA_{1c}-Werts ist durch die Dialysezeit eingeschränkt; nach Transplantation führen potenziell knochenmarktoxische Substanzen zu einer Verringerung der Lebenszeit von Erythrozyten und somit zu einem falsch-niedrigen HbA_{1c}-Wert.

In Hinblick auf das Outcome ist der OGTT der am besten validierte Diagnostikparameter, da für Patienten mit pathologischem OGTT ein verschlechtertes Outcome nach Transplantation belegt ist [23]. Die ADA sieht den OGTT eindeutig als Goldstandard zur Diagnosestellung an, unterstützend können Nüchternblutzucker, Spontanblutzucker und HbA_{1c}-Wert benutzt werden [1].

Da ein erheblicher Anteil der Hyperglykämien im Laufe der Zeit nach Transplantation spontan remittiert, rät eine internationale Konsensusgruppe, Patienten nicht zu früh mit der Diagnose eines PTDM zu etikettieren, und empfiehlt eine Diagnosestellung frühestens 45 Tage postoperativ [2]. Ideal erscheint der Zeitraum

zwischen 6 Wochen und 6 Monaten, da hier die meisten Remissionen erfolgen.

Patienten mit Prädiabetes sollten im weiteren Verlauf regelmäßig auf die Entwicklung eines manifesten PTDM hin kontrolliert werden.

► Wichtig

Der OGTT ist der Goldstandard zur Diagnose des PTDM, die Falsch-negativ-Rate von Nüchternglukose und HbA_{1c} ist hoch. Erhöhte Spontanglukosewerte bestehen v. a. nachmittags und abends. Die Diagnose eines PTDM sollte frühestens 45 Tage nach Transplantation gestellt werden, ideal erscheint der Zeitraum 6 Wochen bis 6 Monate nach Transplantation. Patienten mit Prädiabetes sollten regelmäßig auf die Entwicklung eines manifesten Diabetes kontrolliert werden.

Outcome

PTDM ist mit einer Übersterblichkeit v. a. durch **kardiovaskuläre Ereignisse** assoziiert. In prospektiven Studien trat innerhalb von 8 Jahren nach Nierentransplantation bei 20 % der Patienten mit PTDM ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis auf, bei Patienten ohne PTDM waren es nur 7 % [24].

Für das todzensierte Transplantatüberleben ist die Datenlage nicht eindeutig: Einige Arbeiten zeigen, dass das **Transplantatüberleben** durch PTDM ähnlich negativ beeinflusst wird wie durch akute Abstoßungen [25], andere Arbeiten finden diesen Effekt jedoch nicht [26].

► Wichtig

Ein PTDM bedeutet ein überproportional erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko für transplantierte Patienten. Einige Arbeiten deuten auch auf ein verschlechtertes Transplantatüberleben hin.

Blutzuckerzielwerte und Therapie

Endpunktstudien zu diabetesassoziierten mikro- und makrovaskulären Komplikationen liegen für das spezielle Kollektiv transplantierten Patienten nicht vor und müssen von regulären Studien extrapoliert werden.

Gemäß den aktuellen Empfehlungen der DDG ist ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5–7,5 % anzustreben. Auch tiefere Werte sind anzustreben, sofern dies ohne Hypoglykämien möglich ist. Im speziellen Setting des PTDM ist allerdings der HbA_{1c} aus oben genannten Gründen nur eingeschränkt verwertbar.

Wir raten zu regelmäßigen **Blutzuckertagesprofilen** mit Zielwerten gemäß DDG-Empfehlung (Zielbereich für Blutzuckerselbstmessung von den Autoren ergänzt, Tab. 3; [3]). Die Häufigkeit und

Intensität, mit der Blutzuckertagesprofile gemacht werden müssen, hängt dabei von der Schwere des PTDM ab.

Anpassung der Immunsuppression

Obwohl Immunsuppressiva wesentlich zur Entwicklung des PTDM beitragen, steht für den Patienten der Organerhalt deutlich im Vordergrund. Der PTDM muss daher unabhängig von der Immunsuppression behandelt werden [2].

Für **Belatacept** liegen nur Einjahresdaten in Bezug auf die Entwicklung eines PTDM vor. Hier zeigt sich jedoch eine deutliche Reduktion des Auftretens des PTDM [27].

Basistherapie des PTDM

Basis jeder Diabetestherapie stellt ein gesunder Lebensstil mit ausreichender körperlicher Aktivität dar. Die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) empfiehlt, 5-mal pro Woche für jeweils 30 min körperlich aktiv zu sein. Dies fällt Patienten nach Transplantation aufgrund des jahrelangen Bewegungsmangels und Komorbiditäten meist schwer. Hier können rehabilitative Maßnahmen eine nachhaltige Verhaltensänderung initiieren und den Patienten über moderates **Ausdauertraining** wieder zurück zu regelmäßiger körperlicher Aktivität führen [28]. Ein aktiver Lebensstil senkt das Risiko für die Entwicklung eines PTDM [29].

Zu den notwendigen Schulungen gehört auch eine fundierte **Ernährungsberatung**, die im Rahmen der Empfehlungen einer „keimreduzierten“ Kost nach Transplantation im Alltag oft untergeht. Bei der Entwicklung eines PTDM scheint ein vermehrter Konsum von Gemüse von Vorteil zur Stabilisierung der Glykämie zu sein [30].

Dritte Säule der Schulungen nach Transplantation ist eine fundierte und strukturierte **Diabeteschulung**, wie sie auch von den Fachgesellschaften (DDG, ADA) empfohlen wird.

Besonders bemerkenswert ist, dass insulinpflichtige PTDM-Patienten meist vollkommen therapienav sind und die gesamte Mess- und Spritztechnik von Grund auf lernen müssen – ein zeitaufwändiger und belastender Umstand.

Wenn ein Prädiabetes vorliegt, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten PTDM. Dieses Risiko kann auch bei Transplantierten durch die oben erläuterten gezielten Lebensstilmodifikationen positiv beeinflusst werden [31].

Medikamentöse Therapie

Frühe Insulintherapie

Ein therapeutisches Konzept in der Behandlung des PTDM stellt die „**Inselzellprotektion**“ dar. Hecking et al. konnten zeigen, dass eine frühe Insulintherapie mit Basalinsulin das spätere dauerhafte Auftreten eines PTDM bei einigen Patienten verhindern kann [32]. Die Therapie des PTDM unterscheidet sich daher signifikant von der des Typ-2-Diabetes, da aufgrund der genannten Datenlage bevorzugt zunächst Insulin zum Einsatz kommen sollte.

Die Insulintherapie des PTDM muss dabei individualisiert erfolgen. Für einzelne Patienten kann eine **supplementäre Insulintherapie (SIT)** mit prandialem Insulin ausreichen, andere benötigen

eine volle **intensivierte kontrollierte Insulintherapie (ICT)** mit 4 Injektionen täglich, und wieder andere sind mit einer **basal unterstützten oralen Therapie (BOT)** optimal eingestellt. Ggf. sollte eine diabetologische Vorstellung erwogen werden.

DPP-4-Inhibitoren

Zuverlässige Daten liegen zu den Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren vor, diese haben sich aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und dem weitestgehenden Fehlen von Kontraindikationen beinahe als orales Standardantidiabetikum nach Transplantation durchgesetzt [33]. Die Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden, wobei eine Anwendung auch bei hochgradiger Nierenfunktions-einschränkung möglich ist.

Metformin

Metformin scheint für Patienten nach Nierentransplantation bis zu einer eGFR von 30 ml/min sicher zu sein, wenn die Dosis an die Nierenfunktion angepasst wird [34].

Glitazone

Die Glitazone (Thiazolidinone) sind zwar sicher bei transplantierten Patienten angewandt worden, jedoch aufgrund einer Zunahme von Herzinsuffizienz und Knochenfrakturen seit 2012 nicht mehr zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig [34].

SGLT2-Inhibitoren

SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren konnten für Patienten mit Typ-2-Diabetes eine drastische Risikoreduktion insbesondere für kardiovaskuläre Ereignisse, aber auch für eine Progression einer diabetischen Nephropathie zeigen [35]. In Deutschland sind die SGLT2-Inhibitoren **Empagliflozin**, **Ertugliflozin** und **Dapagliflozin** verfügbar.

An transplantierten Patienten gibt es zu den SGLT2-Inhibitoren kleinere Studien, die eine sichere Anwendung vermuten lassen [36]. Zu bedenken ist dabei, dass viele Patienten aufgrund der gewünschten Reduktion des intraglomerulären Filtrationsdrucks nach Beginn der Therapie eine transiente Kreatininerhöhung erleben [37]. Die größere Sorge besteht aufgrund der Gefahr von **Urogenitalinfektionen** und der nur extrem selten berichteten Fälle einer **Fournier-Gangrän**. Besonders häufig waren in den großen untersuchten Kollektiven von Typ-2-Diabetes-Patienten meist mykotische Infektionen der äußeren Genitale. Eine gute Patientenaufklärung, auch über eine gute Intimhygiene, ist daher unumgänglich.

Dazu kommen noch offizielle Limitationen, ab welcher eGFR die SGLT2-Inhibitoren eingesetzt werden dürfen (aktuell Therapiestart nur bei einer eGFR >60 ml/min, dann therapiebedingter Abfall bis 45 ml/min erlaubt). Hier ist in Zukunft mit Anpassungen zu rechnen, wenn Ergebnisse weiterer Studien vorliegen.

Inkretinanaloga

Mit **Liraglutid**, **Dulaglutid** und **Semaglutid** stehen drei **GLP („glucagon-like peptide“-)1-Rezeptor-Agonisten** zur Verfügung, die in Typ-2-Diabetes-Studien sehr gute Resultate lieferten – für **Dulaglutid** gar in der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen [35].

Ein 75-g-OGTT zeigt eine Nüchternblutglukose von 120 mg/dl, nach 2 h beträgt die Plasmaglukose 257 mg/dl. Da der Patient zunächst eine Insulintherapie ablehnt, wird eine OAD (orale Antidiabetika)-Therapie mit Sitagliptin 50 mg/Tag eingeleitet. Hierunter hat der Patient am Folgetag folgendes Blutzuckertagesprofil: 124 mg/dl (nüchtern), 157 mg/dl (10 Uhr), 153 mg/dl (12 Uhr), 321 mg/dl (14 Uhr), 256 mg/dl (17 Uhr), 169 mg/dl (20 Uhr).

Für transplantierte Patienten liegt zu Liraglutid eine kleine retrospektive Auswertung von nierentransplantierten Patienten vor; hier schien Liraglutid sicher und effektiv zu sein [38].

Zu den Vorteilen dieser Substanzen zählen der positive Gewichtseffekt, das Fehlen von Hypoglykämien, die Steigerung der Insulinsensitivität sowie die weitgehende Unabhängigkeit von der eGFR (insbesondere bei Liraglutid).

Die anfänglich auftretenden Hauptnebenwirkungen Inappetenz, Übelkeit und sehr selten Erbrechen können insbesondere in der Frühphase der Transplantation zu Irritationen führen, falls keine sorgfältige Patientenaufklärung erfolgt. Aufgrund der besseren Titrierbarkeit wählen wir meist Liraglutid.

► Wichtig

Ein gesunder Lebensstil und eine fundierte Diabetesberatung stellen die Basis der Therapie dar. Die frühe Gabe von Insulin kann die Persistenz eines PTDM verhindern. Sitagliptin und Metformin gelten nach Transplantation als sicher. SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten, die kardiovaskuläre Endpunkte beeinflussen, könnten auch für Patienten mit PTDM sinnvoll sein.

Ab dem Wert von 321 mg/dl wurde zunächst eine Korrektur mit Insulin aspart durchgeführt. Am Folgetag wurde eine ICT mit Insulin detemir morgens und Insulin aspart zu den Mittags- und Abendmahlzeiten begonnen, was zu einer Stabilisierung der Glukosewerte gemäß Tab. 3 führte. Der Patient erhielt eine Diabetesschulung und -beratung und war im Anschluss fähig, die Blutzuckermessungen und Insulinapplikationen selbstständig durchzuführen.

Fazit für die Praxis

- Ca. 10–40 % aller Patienten sind nach Organtransplantation von einem Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) betroffen.
- PTDM bedeutet eine signifikante kardiovaskuläre Risikosteigerung; mutmaßlich besteht auch ein verschlechtertes Transplantatüberleben.
- Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) stellt den Goldstandard zur Diagnosestellung dar. Nüchternblutglukose, und glykosyliertes Hämoglobin (HbA_{1c}) sind ihrer Aussagekraft nach Transplantation limitiert, können aber unterstützend zur Risikostratifizierung herangezogen werden.
- Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM sind (neben klassischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes) insbesondere Calcineurininhibitoren (CNI), Steroide sowie ein höheres Lebensalter.
- CNI wie Tacrolimus oder Cyclosporin A können toxisch an Inselzellen wirken.

- Eine differenzierte und individualisierte Therapie sowie eine intensive Patientenschulung sind aufgrund der variablen Verläufe notwendig.
- Es gibt Hinweise, dass eine frühe Insulintherapie im Sinne einer Inselzellprotektion sinnvoll sein kann.
- Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Hemmer und Metformin gelten nach Transplantation im Rahmen ihrer üblichen Limitationen als sicher.
- SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitoren und GLP („glucagon-like peptide“)-1-Rezeptor-Agonisten stellen auch für Patienten mit PTDM vielversprechende therapeutische Substanzen dar.

Korrespondenzadresse



Dr. M. Albersmeyer

Abteilung Innere Medizin – Nephrologie, Transplantationsnachsorge, m&i Fachklinik Bad Heilbrunn
Wörnerweg 30, 83670 Bad Heilbrunn, Deutschland
Marc.Albersmeyer@fachklinik-bad-heilbrunn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. M. Albersmeyer: A. Finanzielle Interessen: M. Albersmeyer gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Zusatzbezeichnung Diabetologie (BLAEK), Oberarzt der Abteilung für Nephrologie und Transplantationsnachsorge, m&i Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn. B. Gehr: A. Finanzielle Interessen: B. Gehr gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberarzt der Abteilung für Diabetologie und Stoffwechsel der m&i Fachklinik Bad Heilbrunn | Mitgliedschaft: Beirat der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Technologie (AGDT) der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG). A. Liebl: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm: Durchführung der „Glucobrunn-Studie“, neues Gerät zur nicht-invasiven Glukosemessung. – Vortragshonorare und Erstattung von Reise- und Unterkunftskosten von: AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, DexCom, Lilly, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, OmniaMed, Roche, Sanofi. – Fachlich-diabetologische Beratungstätigkeit für: Boehringer Ingelheim, DexCom, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Chefarzt am Diabeteszentrum der m&i Fachklinik Bad Heilbrunn, niedergelassener Internist/Diabetologe mit Kassenzulassung der KVB im MVZ Bad Heilbrunn | Mitgliedschaften: Fachkommission Diabetes Bayern FKDB (Vorstandsmitglied), deutsche, europäische und amerikanische Diabetesgesellschaften: DDG, EASD, ADA. D. Gerbig: A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer:

Jahrestagungen der DGfN, jeweils bezahlte Teilnehmergebühren | ReNi-Forum Damp 2018: €500,- Honorar, Übernachtungskosten, Reiskosten | Transplantations-Symposium Freiburg 2018: €500,- Honorar. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefärztin der Fachklinik Bad Heilbrunn, Abteilung Nephrologie – Transplantationsnachsorge | Mitgliedschaften: Vorsitzender der Kommission Rehabilitation der DGfN, erweiterter Vorstand der DGfN, DTG, ReNi e. V., Bündnis Organspende Bayern.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Association AD (2019) 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 42:13–528
- Sharif A, Hecking M, de Vries APJ et al (2014) Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 14:1992–2000
- Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA et al (2019) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetol Stoffwechs* 14:S111–S118
- Langsford D, Dwyer K (2015) Dysglycemia after renal transplantation: definition, pathogenesis, outcomes and implications for management. *World J Diabetes* 6:1132–1151
- Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A et al (2010) Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:616–622
- Koppe L, Pelletier CC, Alix PM et al (2014) Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models. *Nephrol Dial Transplant* 29:1666–1674
- Shimada H, Uchida J, Nishide S et al (2019) Comparison of glucose tolerance between kidney transplant recipients and healthy controls. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm8070920>
- Chang S, Jiang J (2018) Association of body mass index and the risk of new-onset diabetes after kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc* 50:1316–1325
- Kim Y, Jung AD, Dhar VK et al (2018) Laparoscopic sleeve gastrectomy improves renal transplant candidacy and posttransplant outcomes in morbidly obese patients. *Am J Transplant* 18:410–416
- Garnier A-S, Duveau A, Planchais M et al (2018) Serum magnesium after kidney transplantation: a systematic review. *Nutrients* 10:729
- Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X et al (2006) Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 443:345–349
- Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS et al (2005) Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003961.pub2>
- Vincenti F, Friman S, Scheuermann E et al (2007) Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 7:1506–1514
- Chan L, Andres A, Bunnapradist S et al (2012) Renal function and NODM in de novo renal transplant recipients treated with standard and reduced levels of tacrolimus in combination with EC-MPS. *J Transplant* 2012:941640
- Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J (2010) A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation* 90:343–349
- Tillmann FP, Schmitz M, Rump LC, Quack I (2018) Impact of low-dose steroids on HbA1c levels and development of pre-diabetes and NODAT in non-diabetic renal transplant recipients on long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 50:771–777
- Gyurus E, Kaposztas Z, Kahan BD (2011) Sirolimus therapy predisposes to new-onset diabetes mellitus after renal transplantation: a long-term analysis of various treatment regimens. *Transplant Proc* 43:1583–1592
- Sommerer C, Witzke O, Lehner F et al (2018) Onset and progression of diabetes in kidney transplant patients receiving everolimus or cyclosporine therapy: an analysis of two randomized, multicenter trials. *BMC Nephrol* 19:237
- Baid-Agrawal S, Frei U, Reinke P et al (2009) Impaired insulin sensitivity as an underlying mechanism linking hepatitis C and posttransplant diabetes mellitus in kidney recipients. *Am J Transplant* 9:2777–2784
- Hjeltnes J, Sagedal S, Hartmann A et al (2004) Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 47:1550–1556
- Delgado P, Diaz JM, Silva I et al (2008) Unmasking glucose metabolism alterations in stable renal transplant recipients: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:808–813
- Aouad LJ, Clayton P, Wyburn KR et al (2018) Evolution of Glycemic control and variability after kidney transplant. *Transplantation* 102:1563–1568
- Valderhaug TG, Hjeltnes J, Hartmann A et al (2011) The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 54:1341–1349
- Hjeltnes J, Hartmann A, Leivestad T et al (2006) The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 69:588–595
- Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS (2008) Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:814–821
- Eide IA, Halden TAS, Hartmann A et al (2017) Associations between post-transplantation diabetes mellitus and renal graft survival. *Transplantation* 101:1282–1289
- Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J et al (2011) Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 91:976–983
- Schiffer L, Krautzig S, Gerbig D et al (2016) Rehabilitation after kidney transplantation: old problems and new structures. *Internist* 57:49–53
- Kuningas K, Driscoll J, Mair R et al (2019) Comparing glycaemic benefits of active versus passive lifestyle intervention in kidney allograft recipients (CAVIAR): a randomised controlled trial. *Transplantation*. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002969>
- Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Sotomayor CG et al (2019) Fruit and vegetable intake and risk of posttransplantation diabetes in renal transplant recipients. *Diabetes Care* 42:1645–1652
- Sharif A, Moore R, Baboolal K (2008) Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 85:353–358
- Hecking M, Haidinger M, Döller D et al (2012) Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 23:739–749
- Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K et al (2014) Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 29:926–933
- Kurian B, Joshi R, Helmuth A (2008) Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract* 14:979–984
- Zhu J, Yu X, Zheng Y et al (2020) Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:192–205
- Mahling M, Schork A, Nadalin S et al (2019) Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res* 44:984–992
- Zimmermann B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128
- Liou J-H, Liu Y-M, Chen C-H (2018) Management of diabetes mellitus with glucagon-like peptide-1 agonist Liraglutide in renal transplant recipients: a retrospective study. *Transplant Proc* 50:2502–2505



Posttransplantationsdiabetes mellitus

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-nephrologe

? Welcher Begriff sollte bevorzugt benutzt werden, wenn sich ein Diabetes nach Transplantation entwickelt?

- NODAT („new-onset diabetes mellitus“)
- Typ-3-Diabetes
- Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM)
- Posttransplantationshyperglykämie
- Typ-2-Diabetes

? Mit welcher geschätzten Häufigkeit tritt ein Diabetes mellitus nach Transplantation auf?

- 0–30%
- 10–40%
- 20–50%
- 30–60%
- 40–70%

? Ca. 3 Wochen nach Transplantation fallen bei einer Patientin erhöhte Spontanblutzuckerwerte von 211 und 202 mg/dl auf. Welche medikamentöse Therapie kann das Risiko einer Persistenz des Posttransplantationsdiabetes senken?

- Repaglinid
- Pioglitazon
- Metformin
- Insulintherapie
- Empagliflozin

? Ein Patient, der vor 6 Jahren eine Nierenlebenspende von der Ehefrau erhalten hat, weist im Labor einen HbA_{1c}(glykosyliertes Hämoglobin)-Wert von 6,0% auf. Die immunsuppressive Therapie umfasst Tacrolimus, Prednisolon (5 mg) und Mycophenolat-Mofetil. Welcher nächste diagnostische Schritt ist jetzt der beste?

- Nüchtern glukose bestimmen
- Kontrolle des HbA_{1c} nach Therapieversuch mit Metformin
- Kontrolle des HbA_{1c} nach Absetzen von Prednisolon
- Bestimmung von Body-Mass-Index (BMI) und Bauchumfang
- Oralen Glukosetoleranztest (OGTT) durchführen

? Bei welchem der folgenden Befunde kann ein Diabetes diagnostiziert werden?

- HbA_{1c}(glykosyliertes Hämoglobin)-Wert: 6,4%
- Nüchtern glukose: 119 mg/dl
- 2-h-OGTT(orale Glukosetoleranztest)-Wert: 202 mg/dl
- Spontanglukose: 199 mg/dl
- C-Peptid: 1,8 mg/dl

? Bei einer Patientin, die seit 1 Jahr transplantiert ist, wird ein Posttransplantationsdiabetes mellitus diagnostiziert. Nach ausführlicher Beratung möchten Sie eine OAD(orale Antidiabetika)-Therapie beginnen. Zu welchem OAD liegt die beste Datenlage bezüglich Sicherheit nach Transplantation vor?

- Liraglutid
- Sitagliptin
- Empagliflozin
- Repaglinid
- Glibenclamid

? Unter welcher Immunsuppression ist die Entwicklung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus deutlich geringer im Vergleich zu anderen Regimen?

- Belatacept
- Tacrolimus
- Everolimus
- Ciclosporin A
- Sirolimus

? Sie haben bei einer Patientin eine intensivierte kontrollierte Insulintherapie (ICT) begonnen. Welche postprandialen Blutzuckerwerte (2 h) sollte die Patientin mit dem eigenen Messgerät erreichen?

- 70 mg/dl
- 110 mg/dl
- 150 mg/dl
- 190 mg/dl
- 230 mg/dl

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

? Welches der genannten Medikamente konnte in Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine signifikante Risikoreduktion kardiovaskulärer Endpunkte in der Primärprävention nachweisen?

- Repaglinid
- Sitagliptin
- Dulaglutid
- Metformin
- Empagliflozin

? Nach Nierentransplantationen kann es zu Infekten kommen. Welche Infektionskomplikation ist besonders mit der Entwicklung eines Diabetes nach Nierentransplantation assoziiert?

- Herpes Zoster
- Zystitis
- ZVK(zentralvenöser Katheter)-assoziierte Infektionen
- Hepatitis C
- Soor



Der neue Kurs: Diabetes im Alter

DGIM Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin



- ✓ Leitlinienorientiert und fallbasiert
- ✓ Optimiert für Smartphones
- ✓ Zertifiziert mit 3 Punkten

Diesen CME-Kurs finden Sie auf

» **DGIM-eAkademie.de**

Das Fortbildungs-Portal der DGIM:

Kostenfrei für alle Mitglieder und e.Med-Abonnenten



Alle Kurse sind optimiert für die Teilnahme per Smartphone

