

Aktuelles von der DDG-Herbsttagung

Die diesjährige Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft lockte mehr als 3.500 Ärzte und Mitglieder des Diabetes-Behandlungsteams in das Congress Center Rosengarten Mannheim. Im Mittelpunkt der Veranstaltung standen die neuesten Erkenntnisse aus der Diabetesforschung und ihre Bedeutung für die tägliche Praxis. Wir haben einige besonders interessante Vorträge für Sie zusammengefasst.

11. HERBSTTAGUNG
DER DEUTSCHEN
DIABETESGESELLSCHAFT

DDG



KARDIOVASKULÄRE RISIKOREDUKTION BEI TYP-2-DIABETES: WAS KOMMT NACH METFORMIN?

Referent: Dr. med. Andreas Liebl

Viele Menschen mit Typ-2-Diabetes haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das bei der Therapieplanung mitberücksichtigt werden muss, da kardiovaskuläre Ereignisse die Lebenserwartung erheblich reduzieren können. „Die Lebenserwartung von 60-jährigen Diabetes-Patienten mit Myokardinfarkt wird um durchschnittlich 12 Jahre reduziert¹“, sagte Dr. Andreas Liebl. In der Regel erhalten Menschen mit Typ-2-Diabetes als erstes Antidiabetikum Metformin, wenn Lebensstilinterventionen nicht zu einer ausreichenden glykämischen Kontrolle führten. Können die individualisierten Therapieziele auch mit Metformin nicht mehr erreicht werden, spielt bei der Auswahl des zweiten Antidiabetikums das Risikoprofil des Patienten eine wichtige Rolle.

Eine gute Option für Typ-2-Diabetiker mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung* kann der SGLT2-Hemmer Empagliflozin sein. Es ist das einzige orale Antidiabetikum, bei dem in einer dafür ausgelegten kardiovaskulären Outcome-Studie (EMPA-REG OUTCOME[®]) nachgewiesen werden konnte, dass das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden konnte². In dieser multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden über 7.000 Erwachsene mit Typ-2-Diabetes und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht. Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich zu Empagliflozin bzw. zu Placebo eine kardiovaskuläre und antidiabetische Standardtherapie*^{#,†}. Der Referent hob in seinem Vortrag insbesondere folgende Ergebnisse unter Empagliflozin gegenüber Placebo und zusätzlich zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie*^{#,†} hervor:

- Reduktion des relativen Risikos für kardiovaskuläre Mortalität (als Bestandteil des kombinierten primären Endpunkts) um 38 %
- Senkung des relativen Risikos für Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 35%. Jardiance[®] ist nicht zugelassen zur eigenständigen Behandlung der Herzinsuffizienz. Im Rahmen der Therapie des Typ-2-Diabetes stimmte die Reduktion von kardiovaskulärem Tod bei diesen Patienten mit der in der Gesamtstudienpopulation überein.

Aufgrund dieser Daten habe der Gemeinsame Bundesausschuss 2016 Empagliflozin einen Zusatznutzen bescheinigt (bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung* in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren „Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen“ z. B. in der Zweifachkombination mit Metformin oder bestimmten anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)**⁴

Fachinformation Jardiance[®]

Fazit für die Praxis:

- Viele Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung weisen trotz kardiovaskulärer und antidiabetischer Behandlung ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf.
- Bei dieser Patientengruppe kann der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin dazu beitragen, die therapeutische Lücke zu schließen.

NEUES ZU GLP-1-REZEPTORAGONISTEN

Referent: Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Inkretinbasierte Therapien sind seit rund zehn Jahren auf dem Markt und haben sich in der Praxis bewährt. Doch gebe es ständig neue Erkenntnisse insbesondere zu den GLP-1-Rezeptoragonisten, sagte Prof. Gallwitz. GLP-1 wird von den L-Zellen im Darm sezerniert, wobei die GLP-1-Freisetzung durch unterschiedliche Trigger wie z.B. Glukose, Gallensäuren und kurzkettige Fettsäuren stimuliert wird. GLP-1 wirkt einerseits über den endokrinen Pathway, andererseits über das autonome Nervensystem auf verschiedene Organe. Zu den Ziel-

organen von GLP-1 scheine jedoch auch die Niere zu zählen, wie neue Untersuchungen nahelegen. So konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass GLP-1 am proximalen Tubulus die Natrium-Rückresorption beeinflusst und auf die afferenten und efferenten Arteriolen am Glomerulum einwirkt⁶. „Die renalen Effekte von GLP-1 werden zunehmend identifiziert; diese bieten mögliche Erklärungen für günstige renale Surrogatparameter in klinischen Studien mit GLP-1-Rezeptoragonisten“, so Prof. Gallwitz.

Klinische Studien untersuchen derzeit die Wirksamkeit von Dreifachtherapien aus Metformin, einem SGLT-2-Hemmer und einem Inkretin (DPP-4-Inhibitor bzw. GLP-1-Rezeptoragonist) ^{7,8}. Dabei konnten sehr vielversprechende, fast additive Effekte auf Glykämie, Blutdruck und Körpergewicht ohne Hypoglykämie gezeigt werden. Eine solche Dreierkombination könne für adipöse Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine interessante Option sein, so Prof. Gallwitz, sollten die Studienergebnisse positiv ausfallen.

Die Pipeline für GLP-1-Rezeptoragonisten sei gut gefüllt, betonte der Referent. Derzeit würden bestimmte GLP-1-Agonisten für die orale Gabe weiterentwickelt⁹ oder aber an Immunglobulinfragmente gebunden, so dass sie nur einmal monatlich oder nur einmal alle drei

Monate injiziert werden müssten¹⁰. Weit fortgeschritten sei auch die Entwicklung der subkutan zu implantierenden osmotischen Minipumpe ITCA 650 mit Exenatid, das über die Pumpe langsam freigesetzt wird^{11, 12}.

Fazit für die Praxis:

- Zu den Zielorganen für GLP-1 scheint auch die Niere zu gehören. Dies könnte z. T. die blutdrucksenkende Wirkung von GLP-1 erklären.
- Bei den GLP-1-Rezeptoragonisten sind interessante Neuentwicklungen zu verzeichnen, u.a. neue lang wirksame Substanzen, oral wirksame Substanzen und die osmotische Minipumpe ITCA 650.

TYP-2-DIABETES: WANN UND WIE MIT DER INSULINTHERAPIE STARTEN?

Referent: Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes würden heute individuelle Therapieziele vereinbart, wobei der HbA_{1c}-Zielwert in einem Bereich von etwa 6–8% liegen sollte – je nach Alter, Diabetesdauer und Komorbiditäten, erläuterte Prof. Schumm-Draeger in ihrem Vortrag.

Würden die individuellen Zielwerte von einem Patienten trotz gleichzeitiger Gabe mehrerer Medikamente/Wirkstoffe (Metformin, SGLT-2-Inhibitor, inkretinbasierte Therapie u.a.) nicht erreicht, müsse ernsthaft über den Einsatz von Insulin diskutiert werden, betonte Prof. Dr. Schumm-Draeger. Eine gute Option für Menschen mit Typ-2-Diabetes sei die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT). Sie sollte nach Meinung der Referentin eingeleitet werden, wenn

- die Nüchtern-Plasmaglukose bei > 110 mg/dl (> 6,1 mmol/l) liegt,
- der HbA_{1c} bei der initialen Vorstellung des Patienten mehr als 9% beträgt, bzw. wenn
- nach dreimonatiger Optimierung mit oralen Antidiabetika immer noch ein HbA_{1c}-Wert über 7% besteht, aber das individuell vereinbarte Therapieziel einen niedrigeren HbA_{1c}-Wert vorsieht.

Die erforderliche Basalinsulin-Dosis in der BOT (z. B. Insulin glargin) hänge vom Körpergewicht des Patienten

ab. Bei Menschen unter 70 kg liege der Bedarf bei etwa 0,2 E/kg KG, bei einem Körpergewicht von 70 – 90 kg sei mit einem Bedarf an ca. 0,3 E/kg KG zu rechnen und Menschen, die mehr als 100 kg wiegen, benötigen etwa 0,5 E/kg KG.

Die Referentin riet, mit 10 Einheiten eines basalen Analoginsulins zu starten und den Nüchtern-Glukosewert im Plasma auf < 100 mg/dl (< 5,5 mmol/dl) zu titrieren. Die Dosis solle alle 3 bis 5 Tage angepasst werden, je nach Nüchtern-Blutzuckerwert. Bis zum Abschluss der Dosistitration solle nach jeder Insulininjektion der Blutzucker beobachtet werden, um eine mögliche Hypoglykämie rechtzeitig behandeln zu können, so Schumm-Draeger weiter. Für die Dosistitration könne man sich an folgendem Schema orientieren:

Nüchtern-Plasmaglukose/Glukose vor dem Abendessen	Dosisanpassung (Insulin glargin)
> 180 mg/dl (> 10,0 mmol/l)	+ 8 E
> 140 mg/dl (> 7,8 mmol/l)	+ 6 E
> 120 mg/dl (> 6,7 mmol/l)	+ 4 E
> 100 mg/dl (> 5,6 mmol/l)	+ 2 E
< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	-

Prof. Schumm-Draeger wies darauf hin, dass in der Praxis oft sehr lange mit dem Einsatz von Insulin gewartet wird, da Patient (und Arzt) Bedenken hinsichtlich potenzieller Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme haben. Um unerwünschte Diabetesfolgen möglichst zu vermeiden, sollte jedoch mit einer ausreichend dosierten Insulintherapie begonnen werden, wenn der Patient trotz Ausschöpfung aller übrigen Maßnahmen seine Therapieziele nicht erreicht.

Fazit für die Praxis:

- Nach längerem Diabetesverlauf wird in vielen Fällen Insulin notwendig, in der Regel wird mit Basalinsulin begonnen.
- Eine Insulintherapie sollte nicht verzögert werden. Sie ist notwendig, wenn sich die individuellen Zielwerte mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Rezeptoragonisten nicht erreichen lassen.

GERADE KINDER KÖNNEN VON DER INSULINPUMPENTHERAPIE PROFITIEREN

Referent: Dr. Martin Holder

Rund 30.000 Kinder und Jugendliche in Deutschland sind von Diabetes mellitus betroffen, in den meisten Fällen – bei über 28.300 der pädiatrischen Patienten – liegt ein Typ-1-Diabetes vor¹³. Zunehmend manifestiert sich der Diabetes bei jüngeren Kindern, auch schon bei Ein- und Zweijährigen, sagte Dr. Martin Holder. Eine Insulintherapie sollte umgehend nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes eingeleitet werden, da sich der kindliche Stoffwechsel rapide verschlechtern kann, heißt es in der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, die zudem betont, dass Kinder und Jugendliche mit Diabetes von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team betreut werden sollen¹⁴.

In den letzten 20 Jahren sei die Insulintherapie bei Kindern deutlich intensiviert worden, um Folgeerkrankungen möglichst zu vermeiden, sagte Dr. Holder. Eine große Hilfe dabei sei die Therapie mit der Insulinpumpe, die technisch immer weiter verbessert wurde. Gerade sehr junge Kinder mit Typ-1-Diabetes profitieren von der Pumpentherapie, da sie eine labile Stoffwechsellage mit großen Blutzuckerschwankungen und oft einen extrem niedrigen Insulinbedarf mit hoher Insulinempfindlichkeit aufweisen. „Mit der Pumpentherapie kann

der tägliche Insulinbedarf viel feiner und genauer abgedeckt werden“, hob Dr. Holder hervor. Hinzu komme, dass sich unter der Pumpentherapie die oft belastenden Injektionen vermeiden lassen und signifikant weniger Hypoglykämien auftreten. Daher würden gerade junge Kinder direkt nach der Manifestation des Typ-1-Diabetes heute in der Mehrzahl auf die Pumpe eingestellt: Von den Kindern bis 6 Jahre würden über 85% mit der Insulinpumpe behandelt¹³.

Eine aktuelle Studie mit über 30.000 jungen Typ-1-Diabetespatienten zeigt, dass die Pumpentherapie im Vergleich zur Behandlung mit Insulinspritzen zu einer besseren glykämischen Kontrolle führte und schwere Hypoglykämien und ketoazidotische Entgleisungen zu vermeiden half¹⁵.

Fazit für die Praxis:

- Die Insulinpumpentherapie wird immer häufiger auch bei pädiatrischen Diabetes-Patienten eingesetzt.
- Bei jungen Kindern gilt die Pumpentherapie heute als Standardbehandlung.

* Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, vorangegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ereignis > 2 Monate)^{2,5} # Empagliflozin (Jardiance®) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. der Fachinformation. † Empagliflozin ist nicht zugelassen zur eigenständigen Behandlung der Niereninsuffizienz. Bei den renalen Endpunkten handelt es sich um sekundäre Endpunkte der EMPA-REG-OUTCOME®-Studie. ** Detaillierte Angaben entnehmen Sie bitte dem G-BA-Beschluss zu Empagliflozin vom 1. September 2016 bzw. den tragenden Gründen zum Beschluss; abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschlusse9>. Die wesentlichen dem Beschluss zugrunde liegenden Daten finden Sie in dem Abschnitt „Über EMPA-REG OUTCOME®“.

1. Emerging Risk Factors C et al. JAMA 2015; 314: 52-60. 2. Zinman B et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128. 3. Wanner C et al. N Engl J Med 2016; 375: 323-334. 4. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Zuletzt eingesehen am 20.11.2017. 5. Fachinformation Jardiance®, Stand Juni 2017. 6. Muskiet MHA et al. Nat Rev Nephrol 2017; 13: 605-628. 7. Mathieu C et al. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 1134-1137. 8. Frias JP et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 1004-1016. 9. Davies MJ et al. Präsentiert auf dem EASD 52nd Annual Meeting, München, 13.-16. September 2016; oral presentation #149. 10. Yoon KH. Präsentiert auf dem EASD 51st Annual Meeting, Stockholm, 14.-18. September 2015; oral presentation #276. 11. Rosenstock J et al. Diabetes 2015. 64 Suppl 1: 276-OR. 12. Henry RR et al. Diabetes 2015. 64 Suppl 1: 1107-P. 13. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. Online verfügbar unter https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf (zuletzt eingesehen am 20.11.2017). 14. S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer 057-016. 15. Karges B et al. JAMA 2017; 318: 1358-1366.