

Herausforderungen für den Diabetologen in Klinik und Praxis

Prof. Dr. med. Andreas Hamann

**Medizinische Klinik IV (Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin)
Hochtaunus-Kliniken gGmbH, Bad Homburg
und
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Bad Nauheim, Bad Homburg, Usingen**

Conflicts of interest

Forschungsunterstützung und klinische Studien: Lilly, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Novo Nordisk

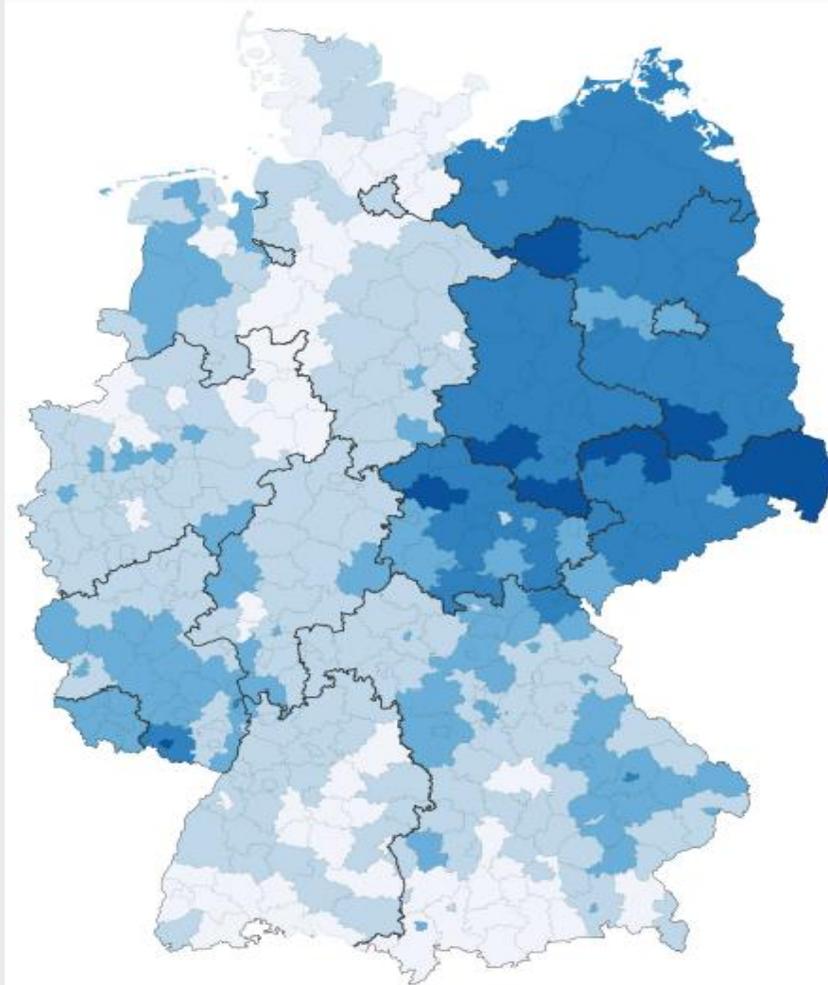
Vortragstätigkeit: Allergan, Astra Zeneca, Cheplapharm, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis

Beratertätigkeit: Amgen, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Cheplapharm, Lilly, Novo Nordisk, MSD

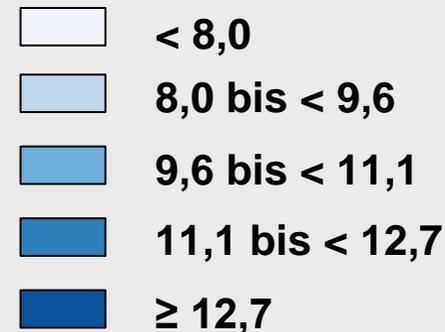
Herausforderung Nationale Diabetesstrategie

- Deutschland ist aktuell eines von nur 8 EU-Ländern ohne Nationale Diabetesstrategie
- 2018 Aufnahme in den Koalitionsvertrag der GroKo, konkrete Maßnahmen stehen aktuell aus
- Regionale Unterschiede erfordern jeweils angepasste Maßnahmen bei Prävention und Versorgung
- Hohe Priorität für deutschlandweites Diabetes-Register

Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland



Mittelwert der standardisierten Prävalenzen des Diabetes mellitus Typ 2 auf Kreisebene 2013-2015



Administrative Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (sogenannte VDX-Daten, 2009-2015).

Goffrier et al.: Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.03.

<http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=79>.

Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 nach KV-Bereichen in Deutschland

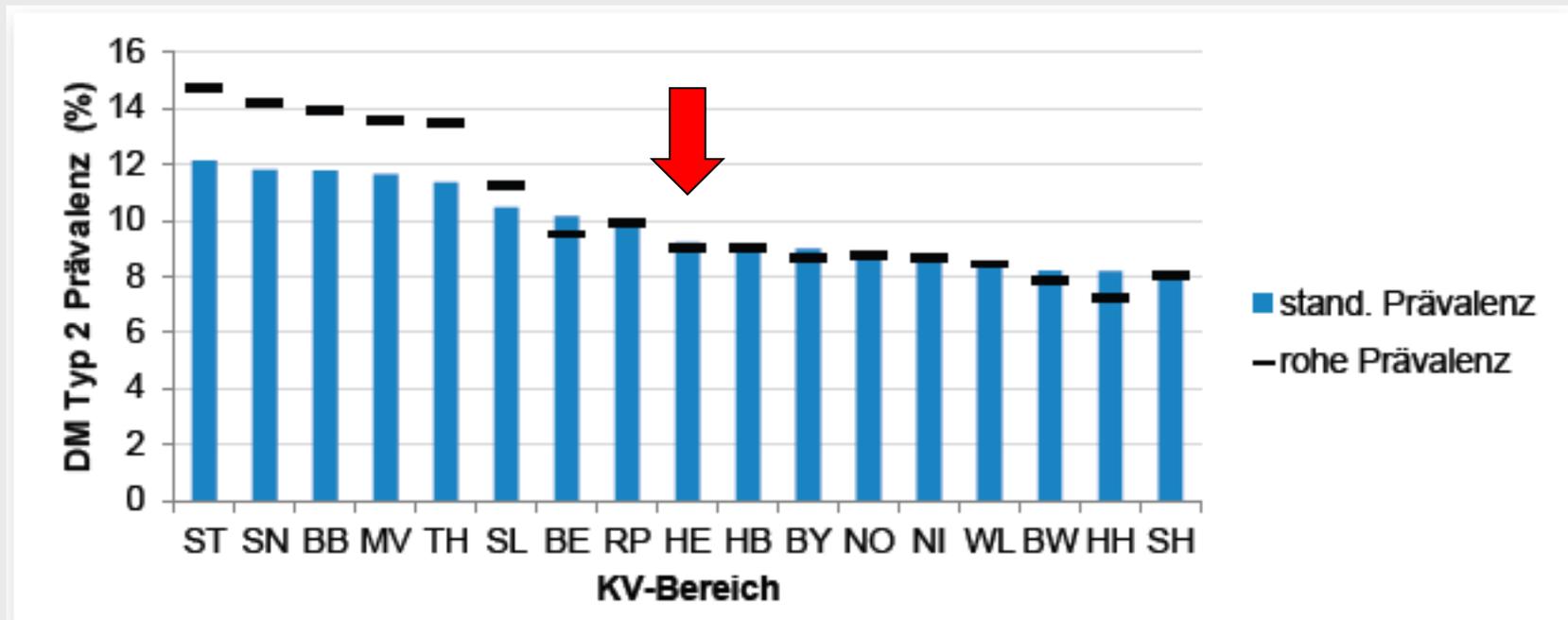


Abbildung 11: Administrative Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (sogenannte VDX-Daten, 2009–2015) – Rohe und standardisierte Prävalenzen des Diabetes mellitus Typ 2 nach KV-Bereichen, Durchschnitt 2013–2015, absteigend sortiert.

DM = Diabetes mellitus; KV = Kassenärztliche Vereinigung

Erläuterung der Abkürzungen für die KV-Bereiche: BB = Brandenburg; BE = Berlin; BW = Baden-Württemberg; BY = Bayern; HB = Bremen; HE = Hessen; HH = Hamburg; MV = Mecklenburg-Vorpommern; NI = Niedersachsen; NO = Nordrhein; RP = Rheinland-Pfalz; SH = Schleswig-Holstein; SL = Saarland; SN = Sachsen; ST = Sachsen-Anhalt; TH = Thüringen; WL = Westfalen-Lippe

Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 nach KV-Bereichen in Deutschland

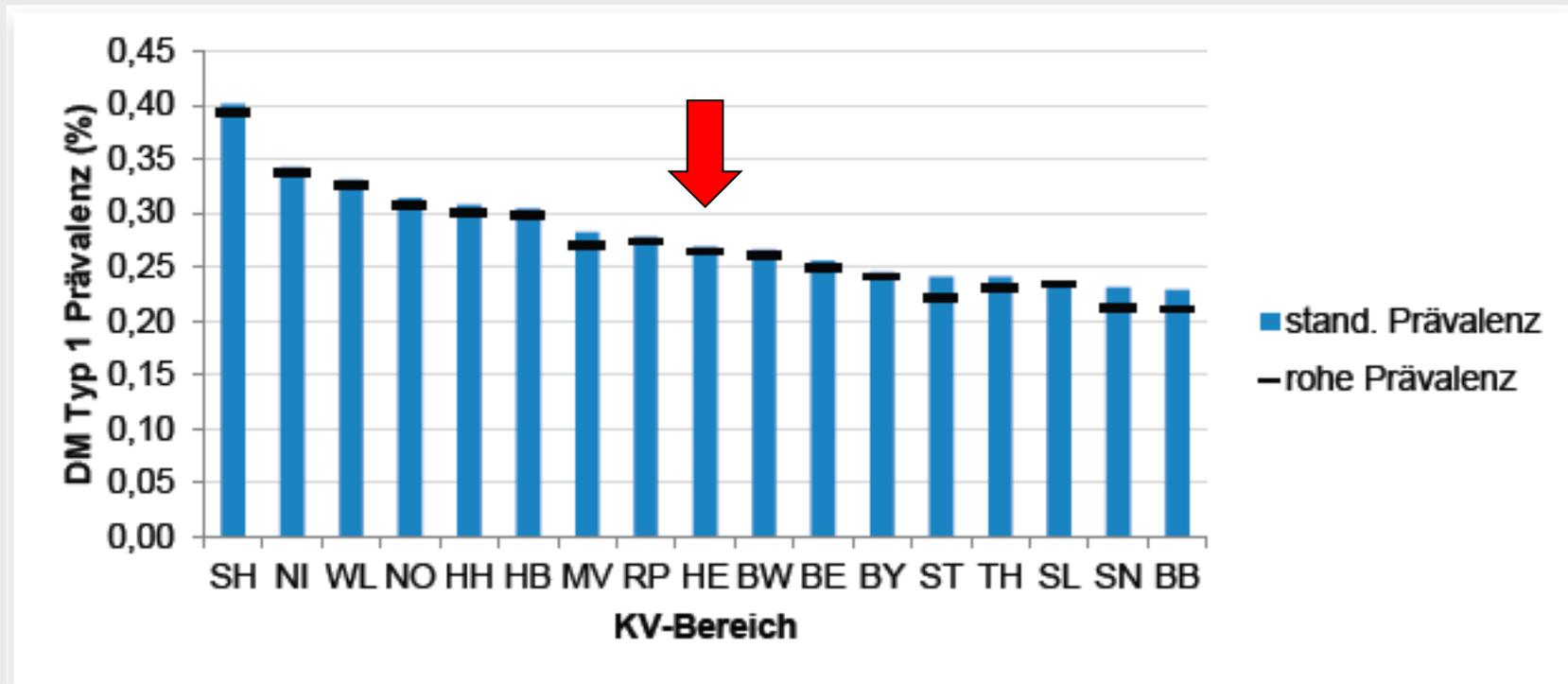


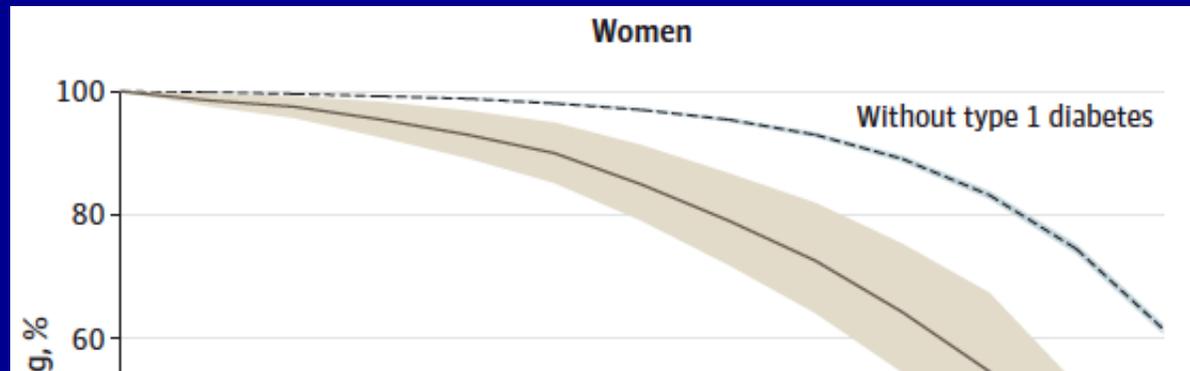
Abbildung 10: Administrative Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (sogenannte VDX-Daten, 2009–2015) – Rohe und standardisierte Prävalenzen des Diabetes mellitus Typ 1 nach KV-Bereichen, Durchschnitt 2013–2015, absteigend sortiert.

Herausforderung Diabetes mellitus Typ 1

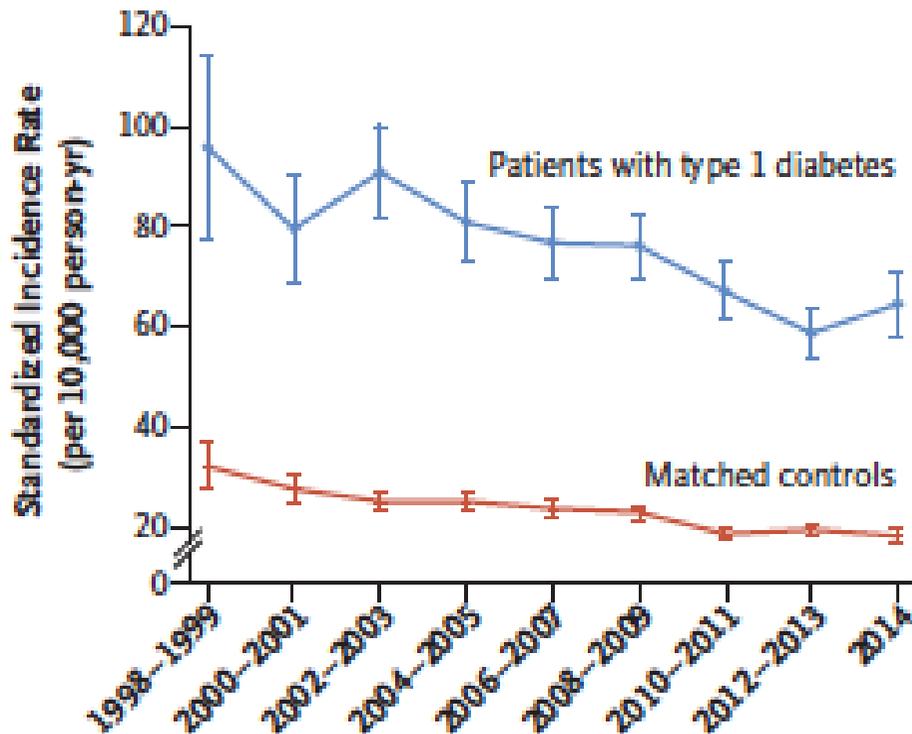
12,9 Jahre weniger Lebenserwartung
für eine 20-jährige Frau mit Typ-1-
Diabetes (48,1 vs. 61,0 Jahre!)

JAMA 313, 2015

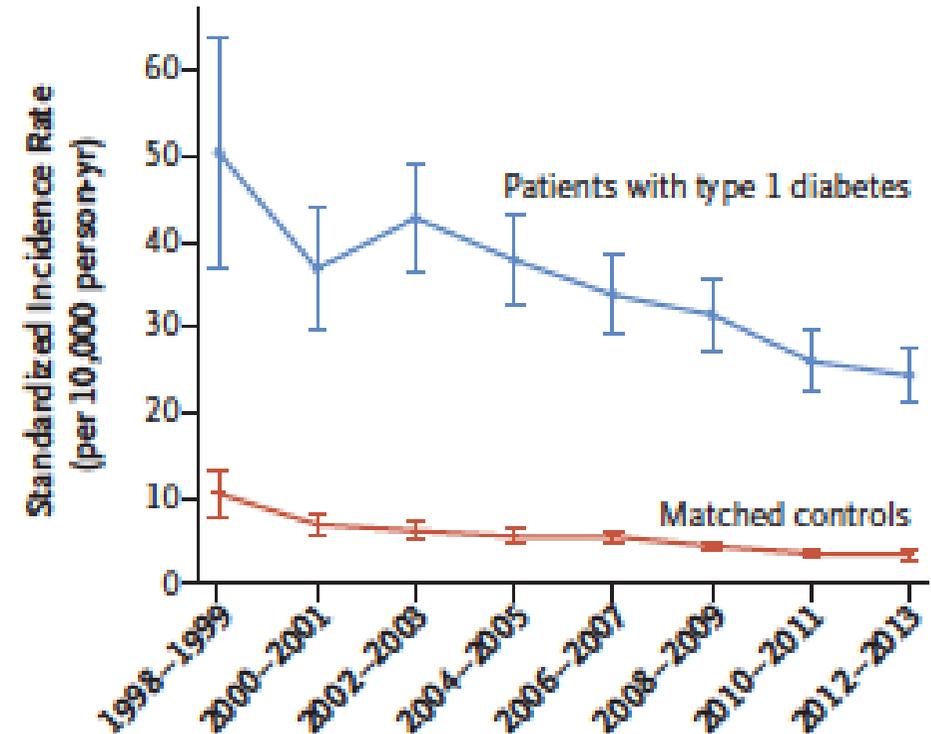
NEJM 376, 2017



A Death from Any Cause



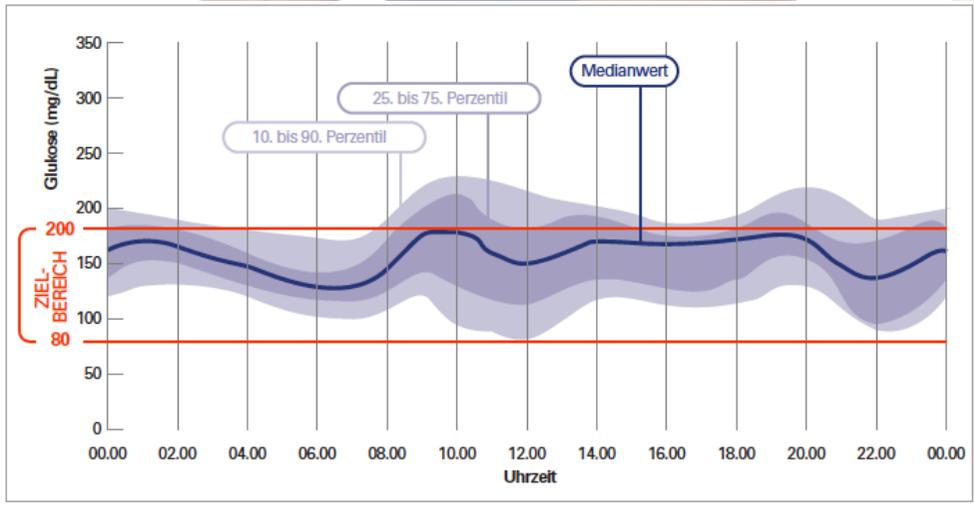
B Death from Cardiovascular Disease



Herausforderung Diabetes mellitus Typ 1

- In Hessen ca. 17.000 Menschen betroffen
- Fachdiabetologische Dauerbetreuung erforderlich
(Diabetologe hat koordinierende Funktion im DMP Typ 1)
- Künftig Therapiestrategien mit zunehmender Komplexität und erhöhtem Risiko, z. B. Kombinationen von ICT oder CSII mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-RA, etc.
- Umfassendes kardiovaskuläres Risikomanagement für die Anhebung der Lebenserwartung zwingend erforderlich

Herausforderung Technologie



Beim Ambulanten Glukose Profil (AGP) werden die Daten von 14 Tagen statistisch ausgewertet und graphisch aufbereitet.

Herausforderung Subgruppen des Typ-2-Diabetes und Risikostratifizierung

- **Typ-2-Diabetes ist nicht gleich Typ-2-Diabetes !**
- Empfehlungen in neuen Leitlinien sind 2018 unterschiedlich für Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen
- Neue Subtypisierungen des Typ-2-Diabetes sollten bald (oder schon jetzt?) Konsequenzen für therapeutische Entscheidungen haben

5 neue Subgruppen für den (Typ-2)-Diabetes mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter

Ahlqvist et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2018

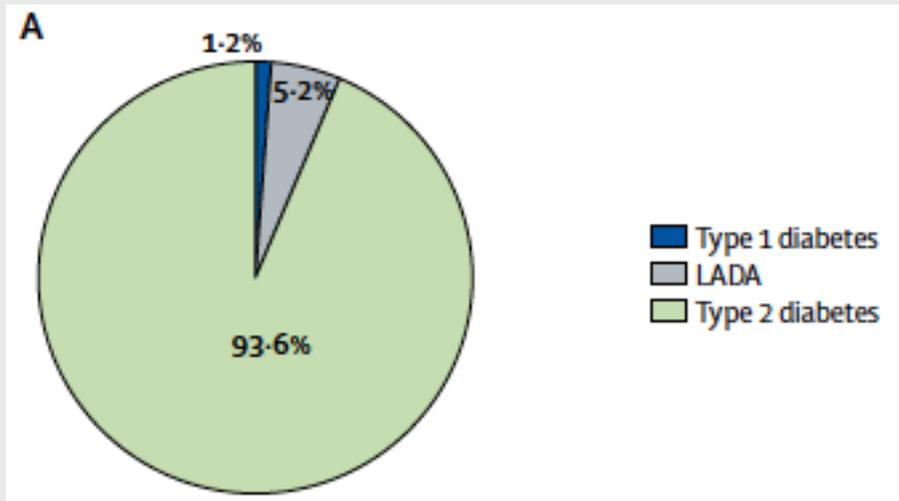
1. Patienten mit GAD-Antikörpern, bei denen wahrscheinlich eine **dem Typ-1-Diabetes ähnliche Erkrankung** vorliegt.
2. Patienten mit **deutlichem Insulinmangel**, frühem Krankheitsbeginn und anfangs hohem HbA1c (nach 4 Jahren häufiger Insulin, höherer HbA1c, häufiger Augenschäden)
3. Patienten mit **deutlicher Insulinresistenz** bei Diagnose, bei denen es im Verlauf vermehrt zu Nierenschäden kommt
4. Patienten mit relativ **mildem Diabetes und Adipositas**
5. Patienten mit **mildem Diabetes im höheren Lebensalter**

5 neue Subgruppen für den (Typ-2)-Diabetes mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter

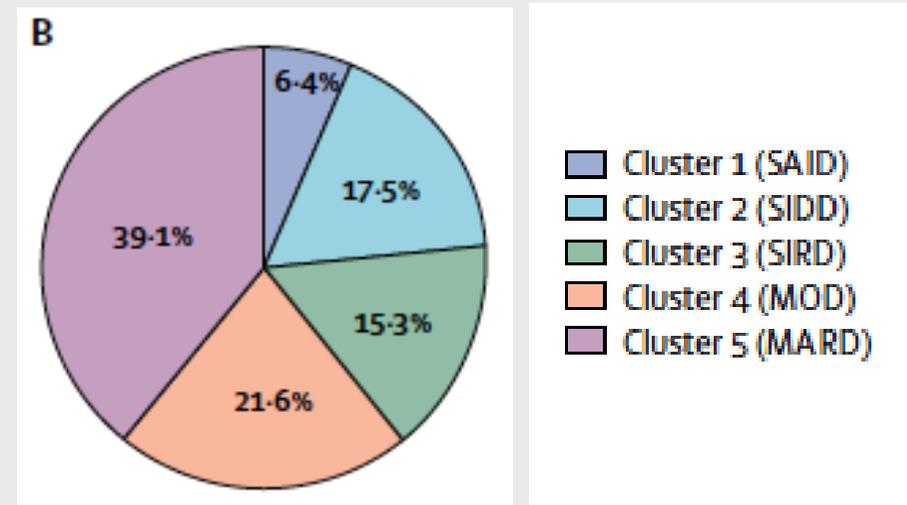
Ahlqvist et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2018

Patienten (n = 8.980) aus der ANDIS-Kohorte

Traditionelle Klassifizierung



Jetzt: 5 neue Subgruppen

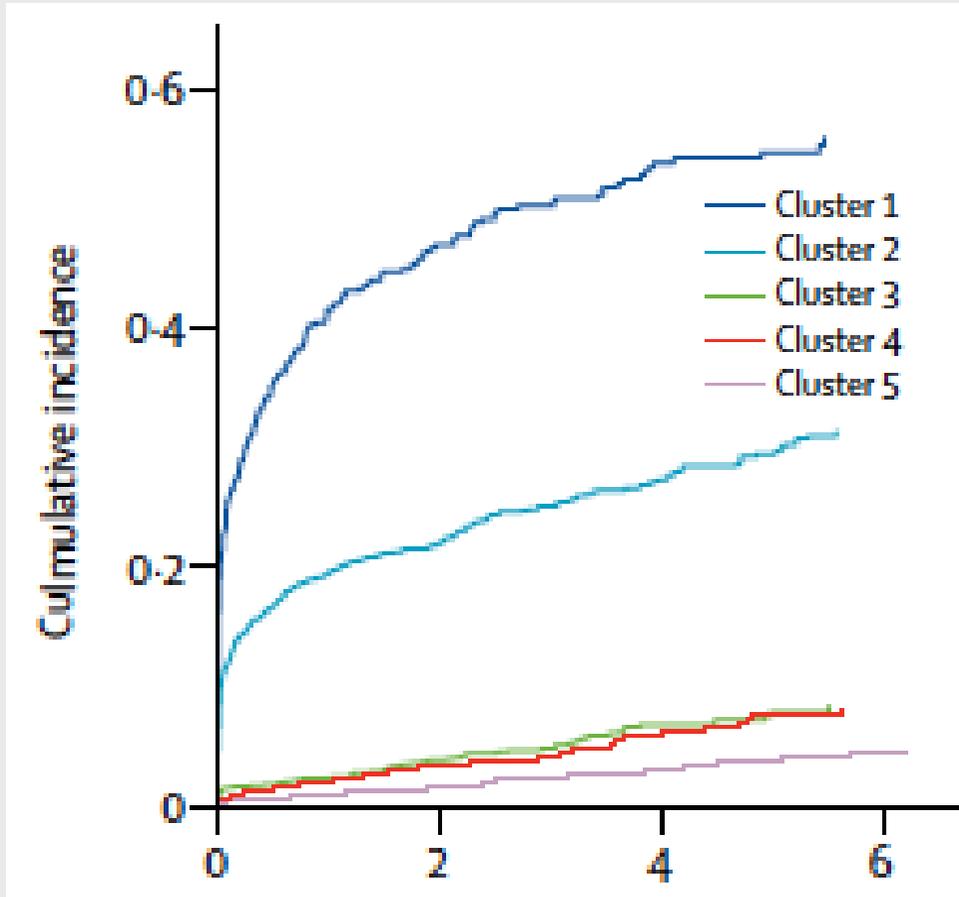


SAID = severe autoimmune diabetes
SIDD = severe insulin-deficient diabetes
SIRD = severe insulin-resistant diabetes
MOD = mild obesity-related diabetes
MARD = mild age-related diabetes

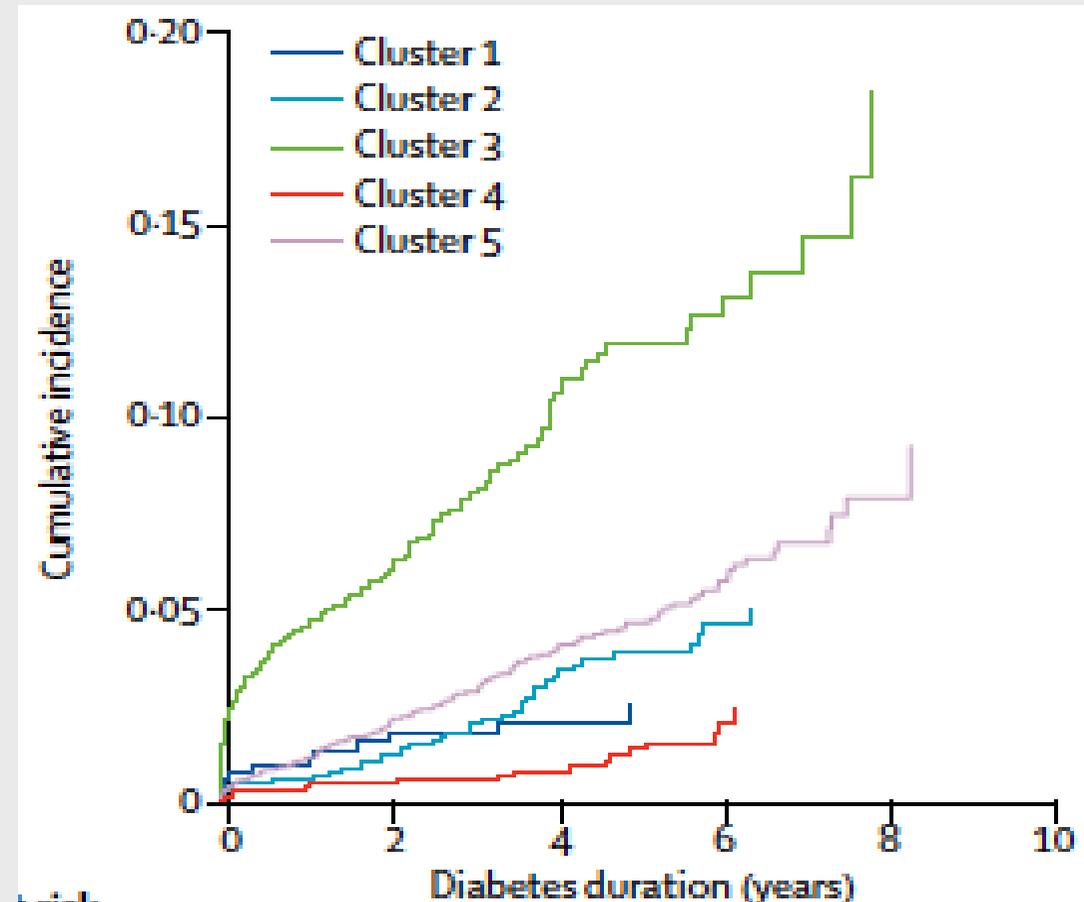
5 neue Subgruppen für den (Typ-2)-Diabetes mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter

Ahlqvist et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2018

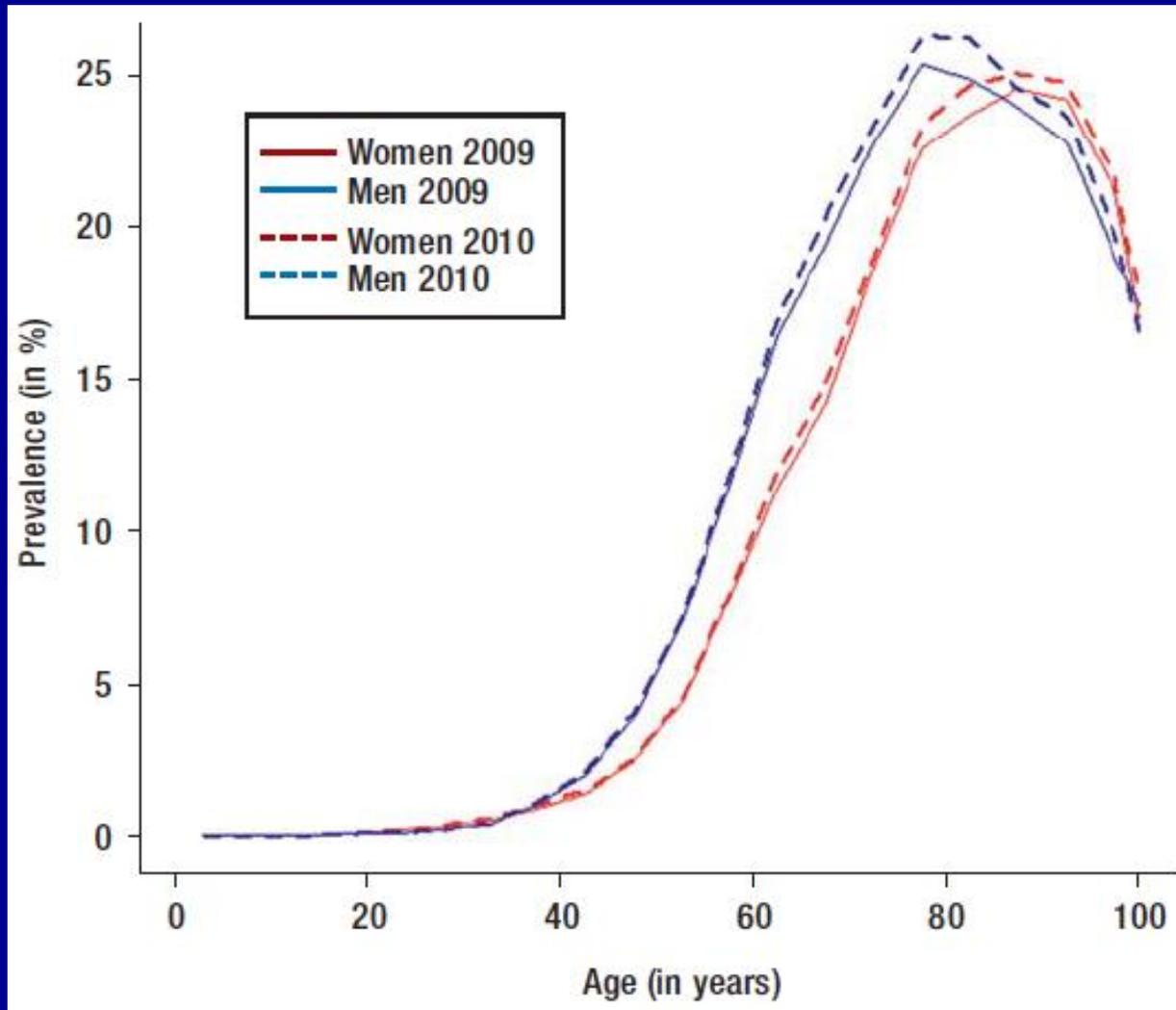
Zeit bis zur Insulintherapie



Zeit bis zur Niereninsuffizienz von mindestens CKD 3b (eGFR < 45)



Herausforderung Diabetestherapie im höheren Lebensalter



Altersspezifische
Diabetesprävalenz
in Deutschland

Tamayo et al.,
Dt Arztebl Int 113, 2016

Ziele der Diabetestherapie im Alter

- Ältere Menschen mit gutem funktionellen Status („Go-Go“):
HbA1c-Ziel 6,5-7,5 % (Therapie entsprechend NVL)
- Ältere Menschen mit eingeschränktem funktionellen Status („Slow-Go“): **HbA1c-Ziel 7,0-8,0 %** (individuell definiert)
- Ältere Menschen mit extrem eingeschränktem funktionellen Status oder terminal erkrankte Menschen („No-Go“):
HbA1c-Ziel um 8,0-8,5 %, Symptombefreiheit, strikte Vermeidung von Akutkomplikationen und Hypoglykämien

Ziele der Diabetestherapie im Alter

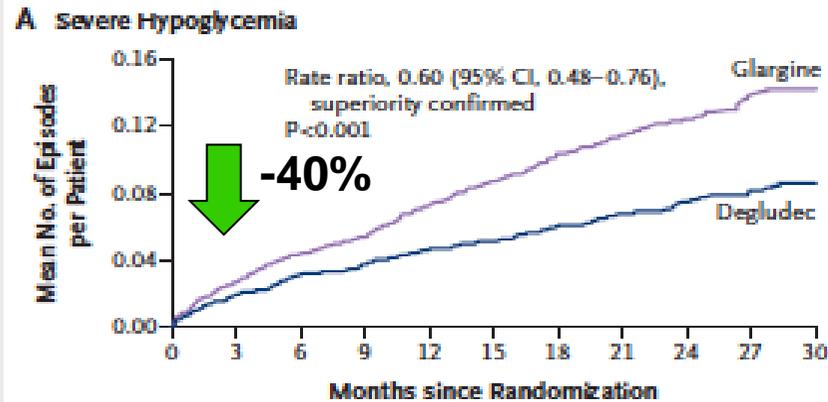
HbA1c [%]	[mmol/mol]	Blutzucker [mg/dl]	[mmol/l]	
11	96,5	270	96,5	
10	85,7	240	85,7	Diabetes-Symptome
9	74,8	210	74,8	
<hr/>				
8	63,6	180	63,6	Geriatrischer Zielbereich
7	52,8	150	52,8	
<hr/>				
6	42,0	120	42,0	Prävention
5	31,1	90	31,1	Mikroangiopathie
4	19,9	60	19,9	Hypoglykämie- risiko erhöht

Herausforderung AMNOG, IQWiG, G-BA

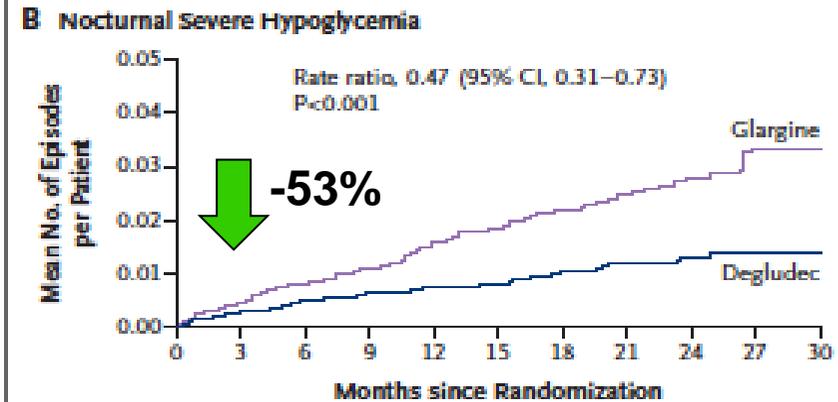
DEVOTE: Effekt von Degludec vs. Glargin auf Parameter des Glukosestoffwechsels

Marso SP et al., *N Engl J Med.* 2017; 377:723-732

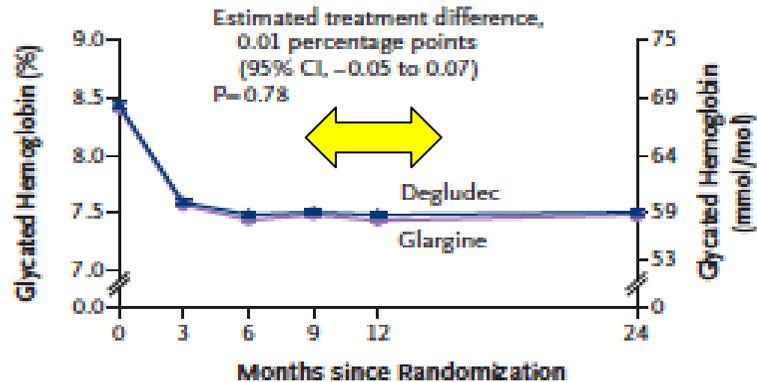
Schwere Hypoglykämien



Nächtliche schwere Hypoglykämien

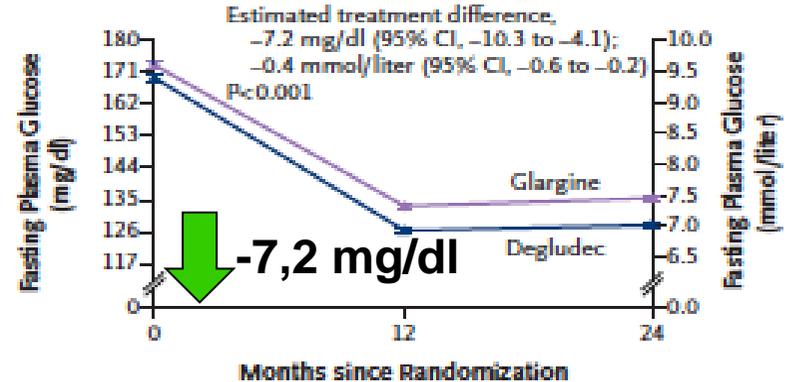


C Glycated Hemoglobin



HbA1c

D Fasting Plasma Glucose

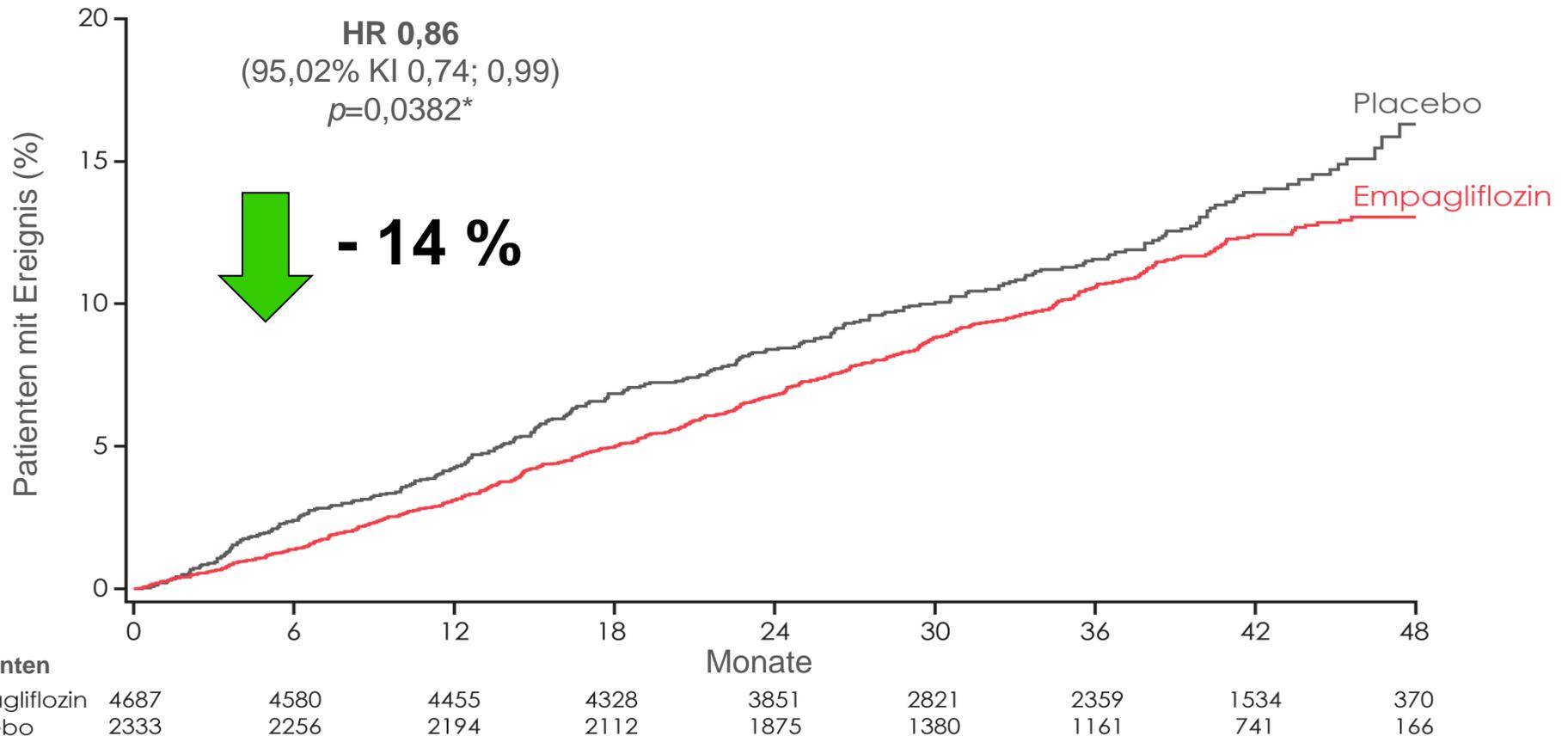


Nüchtern glukose

Herausforderung AMNOG, IQWiG, G-BA

- Beispiel Insulin Degludec: Vorteile in Langzeitstudie DEVOTE, aber in Deutschland nicht mehr verfügbar
- Beispiel Semaglutid: Günstiger Effekt in Endpunktstudie SUSTAIN-6 bereits nachgewiesen, aber Einführung in Deutschland erfolgt erst mit großer Verspätung
- Beispiel Canagliflozin: Vorteile in Endpunktstudie CANVAS nachgewiesen, aber in Deutschland schon lange vorher wieder vom Markt genommen

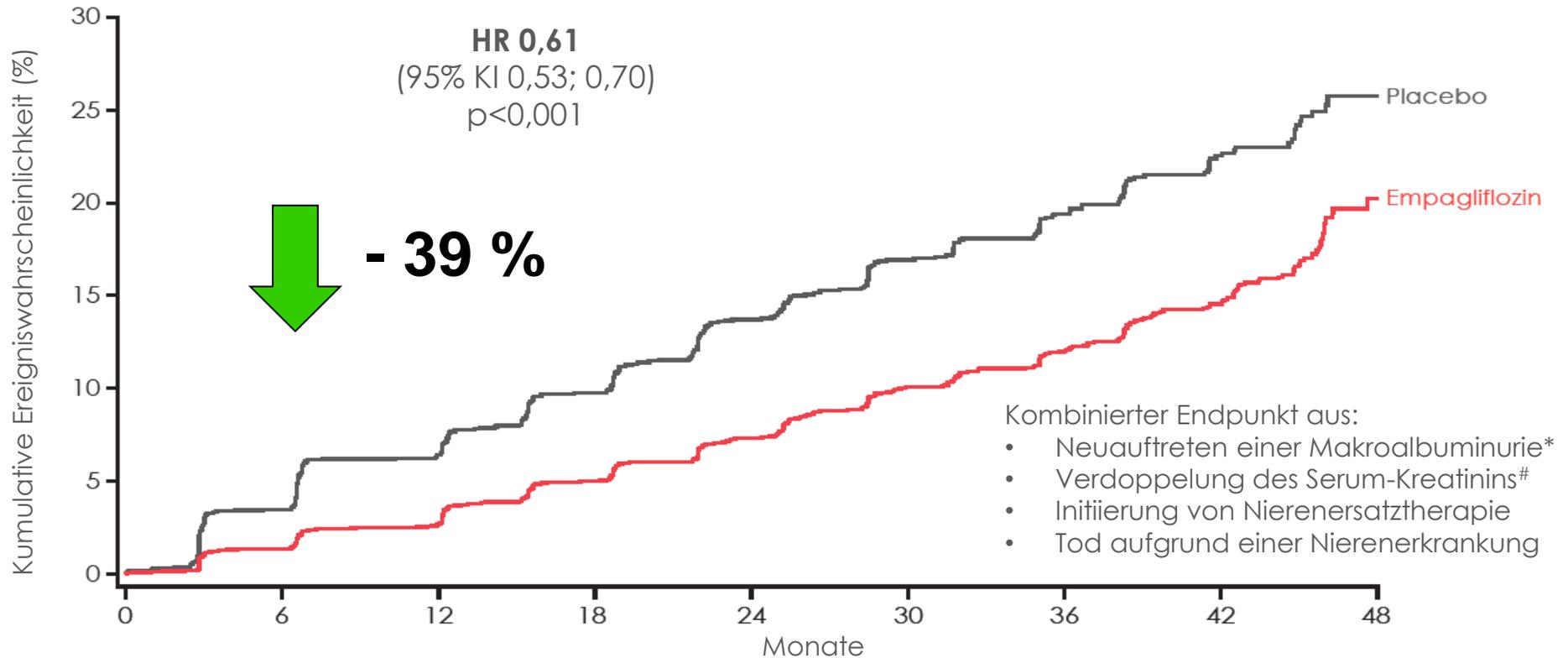
Empagliflozin vs. Placebo: Schwere kardio- vaskuläre Ereignisse in EMPA-REG OUTCOME (primärer kombinierter Endpunkt; 3-Punkt-MACE)



Kumulative Inzidenzfunktion. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse); HR, Hazard Ratio.
* Zweiseitige Tests wurden zum Nachweis der Überlegenheit durchgeführt (statistische Signifikanz war gezeigt wenn $p \leq 0,0498$).

Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

EMPA-REG OUTCOME: Neuauftreten oder Verschlechterung einer Nierenerkrankung



Anzahl Patienten

Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

Empagliflozin ist nicht zugelassen zur eigenständigen Behandlung der Niereninsuffizienz

*Albumin: Kreatinin Verhältnis ≥ 300 mg/g; [#]Zusammen mit einer eGFR [MDRD] ≤ 45 ml/min/1,73m².

Kaplan-Meier-Kurve. Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Hazard Ratios basierend auf Cox-Regressions-Analysen.

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; RRR, relative Risikoreduktion. Präspezifizierte Analysen.

Referenz: Wanner C et al. N Engl J Med. 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1515920 [Epub ahead of print].

Herausforderung Endpunktstudien

- Fokus auf kardiovaskulären Sicherheitsstudien gemäß FDA-Vorgabe an Hochrisikopatienten über kurze Zeit
- Daher Aussagen über mögliche Effekte in frühen Krankheitsstadien nur eingeschränkt möglich
- Effekt auf mikrovaskuläre Endpunkte nur von untergeordneter Bedeutung beim Studiendesign
- Endpunktstudien zumeist formal nur Placebo-kontrolliert, direkte Vergleiche selten (Ausnahme z. B. CAROLINA, Linagliptin vs. Glimepirid)

Herausforderung Nationale Versorgungsleitlinien

Dritte Stufe: Insulin allein oder pharmakologische Zweifachkombination

DEGAM / AkdÄ:

3A: Insulin (bei Adipösen plus Metformin) oder
Vorteil: method. zuverlässige Endpunktstudien - Nachteil: Hypoglykämie, Gewichtszunahme

3B: Metformin plus Glibenclamid oder
Vorteil: orale Gabe - Nachteil: höhere CVD-Mortalität in method. nicht sehr guten Studien,
Hypoglykämie, Gewichtszunahme

3C: Metformin plus DPP-IV Inhibitor
Vorteil: orale Gabe, kaum Hypo., gewichtsneutral - Nachteil: keine Daten z. klin. Endpunkten

Wegen der unterschiedlichen Vor- und Nachteile muss für jeden Patienten entschieden werden,
welches der 3 Schemata individuell angemessen ist.

DDG / DGIM:

(in alphabetischer Reihenfolge⁶):

- DPP-IV Inhibitor
- GLP-1 Rezeptoragonist
- Glukosidasehemmer
- Insulin (häufig Verzögerungsinsulin)
- SGLT2 Inhibitor
- Sulfonylharnstoff^{*,4,5} / Glinid^{*,4,5}
- Pioglitazon^{**}

Individuelles HbA1c-Ziel² nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht

Vierte Stufe: Intensivierte Insulin- und Kombinationstherapieformen

DEGAM / AkdÄ:

- Insulin (SIT oder CT oder ICT)
- bei Adipösen plus Metformin

DDG / DGIM:

Zusätzlich zu oralen Antidiabetika
(insbesondere Metformin, evtl. DPP-IV-Inhibitoren, SGLT2 Inhibitoren)

- Verzögerungsinsulin oder
- Verzögerungsinsulin & GLP-1 Rezeptoragonist (Zulassungsstatus beachten!) oder
- Präprandial kurzwirkendes Insulin (SIT) oder
- Konventionelle Insulintherapie (CT) oder
- Intensivierte Insulintherapie (ICT, CSII)

Zweifachkombination nach DDG/DGIM:
(Substanzen in alphabetischer Reihenfolge⁶):

- **DPP-4-Inhibitor**
- **GLP-1-Rezeptoragonist**
- **Glukosidasehemmer**
- **Insulin (häufig Verzögerungsinsulin)**
- **SGLT-2-Inhibitor**
- **Sulfonylharnstoff^{*,4,5} / Glinid^{*,4,5}**
- **Pioglitazon^{**}**

Herausforderung

Nationale Versorgungsleitlinien

- Aktuelle NVL Typ-2-Diabetes noch bis Ende 2018 gültig
- Neue NVL wird bis dahin nicht fertig sein, Diskussionen zwischen den Beteiligten erneut extrem schwierig
- Alternative: Praxisleitlinie der DDG, aktuelle Leitlinie der ADA, neues ADA/EASD-Konsensuspapier (5.10.18) mit eindeutigeren Empfehlungen als bisher

Praxisempfehlungen DDG/DGIM

Therapie des Typ-2-Diabetes

Autoren

R. Landgraf¹, M. Kellerer², E. Fach³, B. Gallwitz⁴, A. Hamann⁵, H. G. Joost⁶, H. H. Klein⁷, D. Müller-Wieland⁸,
M. A. Nauck⁹, H. M. Reuter¹⁰, S. Schreiber¹¹, E. Siegel¹²

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

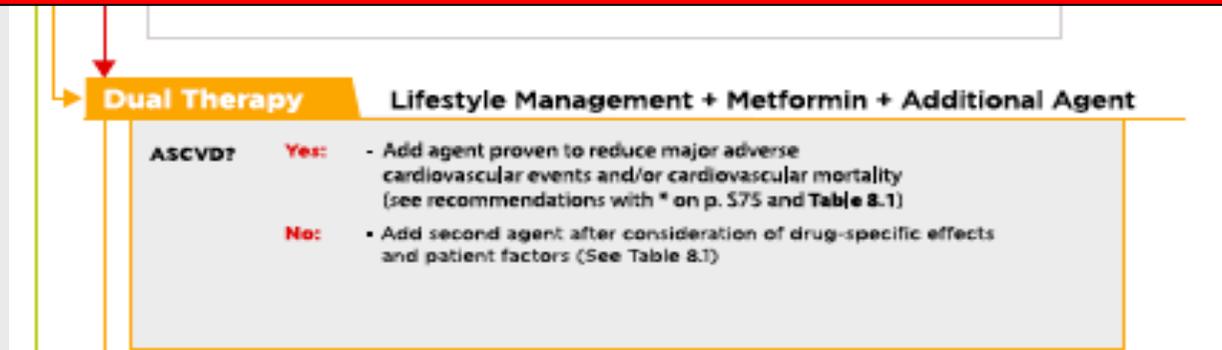
Therapiealgorithmus bei Typ-2-Diabetes: Empfehlung der US-Diabetesgesellschaft (ADA) 2018

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:

- ASCVD?** **Yes:**
- Add agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality (see recommendations with * on p. S75 and **Table 8.1**)

Aktuelle Optionen in Deutschland gemäß ADA-Empfehlung bei arteriosklerotischer kardiovaskulärer Begleiterkrankung: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid



Intens. Insulin- und Komb.-Therapie nach DDG/DGIM:

Zusätzlich zu oralen Antidiabetika

(insbesondere Metformin, evtl. DPP-4-Inhibitor, SGLT-2-Inhibitor)

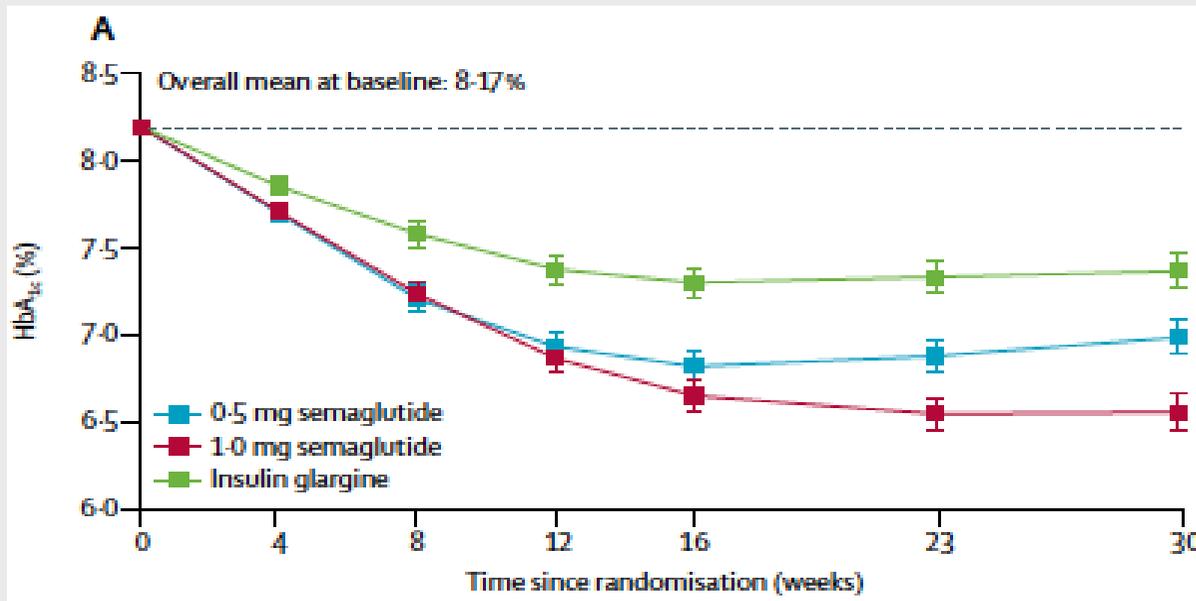
- **Verzögerungsinsulin oder**
- **Verzögerungsinsulin & GLP-1-Rezeptoragonist (Zulassungsstatus beachten!) oder**
- **Präprandial kurzwirkendes Insulin (SIT) oder**
- **Konventionelle Insulintherapie (CT) oder**
- **Intensivierte Insulintherapie (ICT, CSII)**

SUSTAIN 4: Semaglutide (Ozempic®) im Vergleich mit Insulin Glargin (Lantus®)

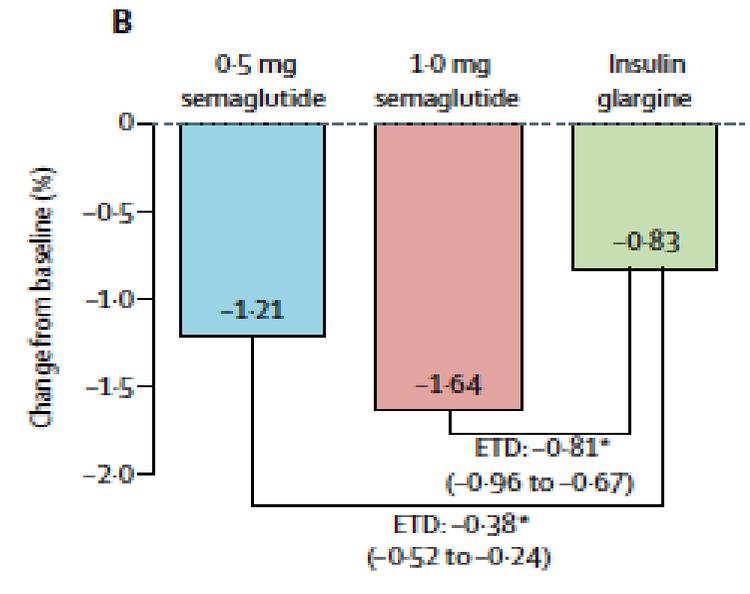
als Add-on zu Metformin (+/- SH)

Aroda et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 355-366

- 1.089 Patienten unter Metformin +/- Sulfonylharnstoff
- Randomisiert 0,5 mg vs. 1,0 mg Semaglutid vs. Glargin
- Mittlere Insulindosis am Ende der Behandlung $29,2 \pm 16,0$ IE



HbA1c-Verlauf über 30 Wochen

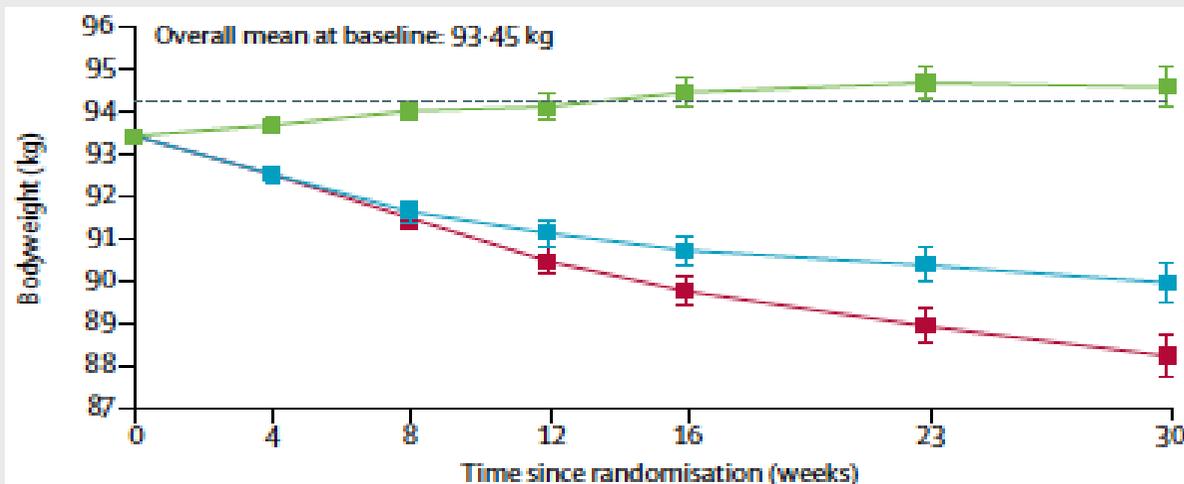


HbA1c-Senkung nach 30 Wochen

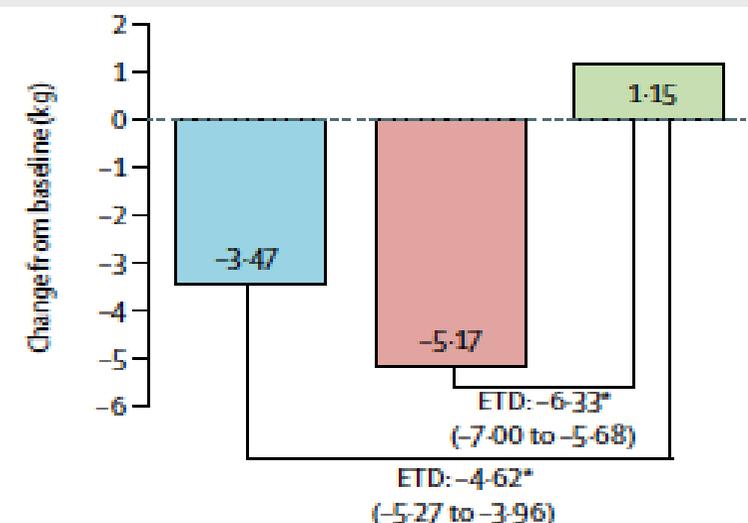
SUSTAIN 4: Semaglutide vs. Insulin Glargin als Add-on zu Metformin (+/- SH)

Aroda VR et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5:355–366.

- Mittleres Ausgangsgewicht 93,5 kg; mittlerer BMI 33,0 kg/m²
- Gewichtsabnahme $\geq 5\%$: 37 % (0,5 mg), 51 % (1,0 mg), 5 % (I)
- Gewichtsabnahme $\geq 10\%$: 8 % (0,5 mg) bzw. 16 % (1,0 mg), 2 % (I)



Gewichtsverlauf über 30 Wochen



Δ Gewicht nach 30 Wochen

Herausforderung Vergütung und Fehlanreize

Beispiel Insulin vs. GLP-1-Rezeptoragonist

- Vorteil GLP-1-RA: Senkung von HbA1c und Gewicht, keine Kosten für BZ-Selbstkontrolle
- Dennoch weiterhin Anreiz für Insulin durch KV und Kostenträger: Schulung für Insulintherapie abrechenbar, Ziffer 98503 für Praxisbesonderheit Insulintherapie, keine Sorge um Zielquote für GLP-1-RA, etc.

Herausforderung

Nachwuchssorgen in der Diabetologie

- Mangelnde Verankerung an Universitätskliniken und in der studentischen Ausbildung
- „Ambulantisierung“ der Diabetologie führte zur Abnahme von Weiterbildungsplätzen im stationären Bereich
- Weiterbildungscurricula z. T. veraltet (zu Klinik-lastig)
- Wenig etablierte Kooperationsmodelle zwischen ambulanter und stationärer Weiterbildung

Wie viele spezialisierte Diabetologen benötigt Hessen in Praxen und Kliniken?

- Kompetente Versorgung diabetologischer Notfälle und von Patienten mit Nebendiagnose Diabetes in jeder Akutklinik erforderlich (Abschläge? Keine Aufschläge? Kooperationsverträge Klinik/DSP?)
- Elektive Einweisung mit Hauptdiagnose Diabetes nur in zertifizierte Schwerpunkteinrichtungen, wenn vorher Therapieziel auf der Ebene der DSP nicht erreicht (auch im ambulanten Bereich ist zuvor Weiterleitung möglich)

Wie viele spezialisierte Diabetologen benötigt Hessen in Praxen und Kliniken?

- Konsequente Weiterleitung von Patienten, wenn über zwei Quartale Therapieziel nicht erreicht (HA→DSP, DSP→andere DSP, DSP→Klinik)
- Keine Dauerbetreuung von Patienten mit Typ-2-Diabetes, erreichtem Therapieziel und alleiniger oraler Therapie bzw. oraler Therapie + GLP-1-RA bzw. Basalinsulin in der DSP, sondern konsequente Betreuung beim Hausarzt