

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 9. April 2014 in Berlin

„Medikamentöse Diabetes Typ 2-Therapie in Deutschland – quo vadis?“

Prof. Dr. Torsten Strohmeier, Sprecher des Vorstandes der PMS, begrüßt die knapp 100 Teilnehmer, stellt kurz die Stiftung vor und nennt vier Gründe für die Wahl dieses Themas:

1. Diabetes hat epidemische Züge angenommen
2. Diabetes verursacht viele Folgeschäden
3. In den letzten Jahren wurden neuartige Medikamente eingeführt
4. Es gibt grundlegend neue therapeutische Erkenntnisse.

Grundlagen der leitliniengerechten Behandlung des Diabetes Typ 2

Prof. Dr. Michael Stumvoll, Universitätsklinikum Leipzig, erläutert die „Pathogenese des Diabetes Typ 2 und seiner Komplikationen als Grundlage für gezielte Therapien“. Dabei stellt er zunächst das von ihm publizierte Pathogenesekonzept 2005 des Diabetes Typ 2 vor (Insulinresistenz und Abnahme der Betazell-Funktion durch Diabetes-Gene, Adipokine, Entzündungsreaktionen, Hyperglykämien, freie Fettsäuren und andere Faktoren). Anschließend veranschaulicht er mittels Studiendaten insbesondere folgende Punkte: starker Anstieg der Prävalenz von 2010 bis 2030, vor allem in Afrika und im Nahen Osten, Hypothesen bezüglich „thrifty genotype“ (Gene sind auf Kalorieneinsparung optimiert) und „thrifty phenotype“ (intrauterine Wachstumsverzögerung); möglicher Einfluss des Mikrobioms (10^{11} Körperzellen eines Menschen stehen 10^{12} bis 10^{13} Mikroorganismen insbesondere im Darm gegenüber) auf das metabolische Syndrom: Darmbesiedlung ist durch Diät veränderbar; komplexe Polysaccharide aus Bakterien-Abbauprodukten könnten Stoffwechselforgänge beeinflussen; die zunächst bei Clostridium difficile-Infektionen untersuchte Stuhltransplantation auch als Therapie des metabolischen Syndroms?; Bakterien als Schlankmacher?; Rolle von Umweltgiften bei Diabetes Typ 2?

Seite 1/6

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

Abschließend erläutert er das weiterentwickelte, aktuelle Pathogenese-konzept 2014 und geht auf viele weitere offene Fragen ein, z.B. woher die unterschiedliche Fettverteilung kommt, und warum das metabolische Syndrom, aber auch Untergewicht mit Morbus Alzheimer assoziiert sind (Diabetes des Gehirns?; Therapieversuche mit Insulinspray).

Prof. Dr. Jochen Seufert, Universitätsklinikum Freiburg, erläutert in seinem Vortrag „Das Inkretin-System und renale Glucosetransporter als Targets neu etablierter Diabetes-Therapien“. Trotz einer Reihe von Therapieoptionen schafft ein bedeutender Anteil von Typ 2-Diabetikern keine ausreichende Blutzuckerspiegel-Kontrolle. Die Erforschung des 1960 postulierten Inkretinsystems mit seinen beiden wichtigsten Peptidhormonen Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und Gastric inhibitory polypeptide (GIP) hat bisher zu zwei neuen Wirkansätzen geführt: den Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine) und den GLP-1-Rezeptoragonisten. Gliptine hemmen die Inaktivierung von GLP-1; sie steigern dadurch die Glucose-abhängige postprandiale Insulinsekretion und reduzieren die Glucagon-Sekretion. Sie sind oral einsetzbar, gut verträglich, gewichtsneutral, mit niedrigem Hypoglykämierisiko behaftet und ersetzen zunehmend Sulfonylharnstoffe. Sie können auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Für zwei Gliptine liegen bereits kardiovaskuläre Endpunktdaten (weder Verbesserung noch Erhöhung) vor, für die anderen laufen diese Studien noch. GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika) müssen als Peptide zweimal täglich bis einmal wöchentlich injiziert werden; sie wirken als direkte Agonisten stärker als die Gliptine und führen ohne Hypoglykämie-Risiko durch Erzeugen eines Sättigungsgefühls zur Gewichtsreduktion. Mit den neuen oralen SGLT2 (**S**odium-**GL**ucose co-**T**ransporter **2**)-Inhibitoren (Gliflozine) ist ein neues Therapieprinzip (Hemmung der Glucose-Rückresorption in der Niere) eingeführt worden. Gliflozine haben ein sehr geringes Hypoglykämie-Risiko und reduzieren auch das Gewicht (durch Kalorienverlust) und den Bluthochdruck (durch erhöhte Natrium-Exkretion). Wichtigste Nebenwirkungen sind genitale Pilzinfektionen; bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist ihr Einsatz nicht sinnvoll.

Seite 2/6

Leitliniengerechte Behandlung des Diabetes Typ 2 – was ist gesichert?

Prof. Dr. Rüdiger Landgraf, Deutsche Diabetes Stiftung, stellt die Evidenz für „Etablierte Substanzen: Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insuline“ vor. Ende 2014 wurde nach vierjähriger Arbeit die Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes veröffentlicht, an der zahlreiche Fachgesellschaften mitgewirkt haben. Darin sind die wichtigsten Therapieziele aufgeführt, insbesondere Erhalt/Wiederherstellung der Lebensqualität, Reduktion von makro-, mikroangiopathischen sowie neurologischen Folgeschäden, Reduktion von Morbidität und Mortalität. Diese sollten immer individuell mit dem Patienten vereinbart werden, da Diabetes Typ 2 extrem heterogen ist. Die nicht-pharmakologische Basistherapie (Schulung; Ernährung; Bewegung; Rauch-Verzicht; Stressbewältigung) ist sinnvoll und wichtig,

aber schwierig bei den Patienten umzusetzen. Wenn diese nicht ausreicht:

Metformin: Mittel erster Wahl, da günstig für Glucose- und Lipidstoffwechsel und gewichtsneutral bis -senkend; senkt die Insulinresistenz und den Blutdruck; ist besonders vorteilhaft bei übergewichtigen Diabetikern. Nachteile: z.T. schlechte Verträglichkeit; nicht bei Niereninsuffizienz (ab eGFR <60 ml/min.). Goldstandard, aber Nutzen-Risiko-Analyse unsicher, da in aktueller Metaanalyse kein Unterschied bei Mortalität (primärer Endpunkt) und makro/mikrovaskulären Komplikationen (sekundäre Endpunkte) gefunden wurde.

Sulfonylharnstoffe: relativ gut verträglich; positive Endpunkte bei Glibenclamid in UKPDS-Studie; für Gliclazid: Reduzierung der Zahl von Nephropathien in ADVANCE Studie. Nachteile: Gewichtszunahme, viele Hypoglykämien mit gravierenden Folgen (Platz 4 bei Notfalleinweisungen in Kliniken in UK) und hohen Kosten; höheres – zumindest kein reduziertes Risiko – für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität; führen schneller zu Monotherapieversagen; nicht anwendbar bei Niereninsuffizienz.

Insuline: seit langem etabliert, gut verträglich; Nachteile: Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nicht nachgewiesen. Abschließend betont Landgraf mit Verweis auf David Sackett, dass Leitlinien keine Richtlinien sind, sondern dem Arzt Entscheidungshilfen geben sollen, die er mit seiner Erfahrung und den Patientenpräferenzen in die Therapiewahl mit einbeziehen soll. Diese sollte gerade wegen der Heterogenität bei Typ 2-Diabetikern individuell erfolgen.

Seite 3/6

Prof. Dr. Thomas Haak, Diabetes Zentrum Mergentheim, stellt „Neue Substanzen: DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Mimetika und SGLT-2-Hemmer“ vor. Einleitend verweist er auf die Nationale Versorgungsleitlinie, die einen positiven Korridor für die Anwendung neuerer Diabetes-Medikamente enthalte. Anschließend geht er auf die Wirkweise und Effektivität sowie die Therapiesicherheit und Kosten dieser neuen Substanzen ein. Für diese lassen sich folgende Kernaussagen treffen:

- DPP-4-Hemmer haben bei gleicher Blutzucker-senkender Wirksamkeit ein geringeres Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme als Sulfonylharnstoffe.
- Besonders bei Niereninsuffizienz stellen DPP-4-Hemmer eine gute Alternative zu Sulfonylharnstoffen dar.
- GLP-1-Analoga sind gut verträgliche und sichere Substanzen, die zusätzlich durch die Verzögerung der Magenentleerung zu einer Gewichtsreduktion führen können. In der Anwendung stehen sie zwischen einer nicht mehr ausreichenden oralen Kombinationstherapie und einer intensivierten Insulintherapie.
- Neue Diabetes-Medikamente sind sicher und gut verträglich. Sie eröffnen neue Optionen in der Kombinationsbehandlung einschließlich der Triple-Therapie ähnlich der Hochdrucktherapie. Hierzu fehlen allerdings weitere Studien, und auch die Kosten einer Triple-Therapie müssen mit berücksichtigt werden.

Auf Nachfrage zum Pankreatitis-Risiko bei Inkretin-basierten Therapeutika verweist er auf die Ergebnisse der umfassenden Überprüfungen durch die US-amerikanische und europäische Zulassungsbehörde, die beide unabhängig voneinander zu dem Schluss kamen, dass kein Handlungsbedarf bestehe.

„Patientenrelevanter Zusatznutzen neuer Antidiabetika - Endpunkte und Surrogatparametern: Welcher Nutzen kommt wirklich beim Patienten an? - Eine Einschätzung der jüngsten Nutzenbewertungen“.

Seite 4/6

Dr. Thomas Kaiser, Institut für Qualität und wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln, trägt zum „Patientenrelevanten Zusatznutzen neuer Antidiabetika aus Sicht des IQWiG“ vor. Dabei geht er zunächst kurz auf die Anforderungen des Sozialgesetzbuches (SGB) V (Therapie muss ausreichend, wirtschaftlich und zweckmäßig sein) sowie des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) ein. Seit 2011 werden Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt ihres Marktzugangs in Deutschland einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Dies gilt auch für neue Indikationen. Dabei wird geprüft, ob die neuen Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber der bisherigen „Standardtherapie“, der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie, haben, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt wird. Diese muss in Deutschland zugelassen und erstattungsfähig sein, sich praktisch bewährt haben und für den Großteil des Anwendungsgebiets gelten. Gemäß gesetzlicher Vorgaben ist hierbei nicht die mit der Zulassung festgestellte Wirksamkeit des Arzneimittels der Maßstab, sondern der Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Als Therapieziele bei Typ 2-Diabetikern sieht das IQWiG insbesondere die Reduktion der Folgekomplikationen und Lebensqualität. Kaiser hinterfragt mit Verweis auf viele Studienergebnisse, ob die blutzuckersenkende Wirkung wirklich als Surrogatparameter für makro- und/oder mikrovaskuläre Folgekomplikationen herangezogen werden könne. Er bedauert, dass es so gut wie keine Endpunktstudien und auch keine Studien hinsichtlich individueller Therapieziele gebe und bemängelt das Studiendesign einiger vom IQWiG bewerteter neuer Antidiabetika. Wichtig für die Bewertung sei die Vorlage aller Daten, da es deutliche Unterschiede im Informationsgehalt von Publikationen, Registereinträgen und klinischen Studienberichten gebe. Abschließend mahnt er dringend Studien an, in denen Therapieoptionen so miteinander verglichen werden, wie sie auch eingesetzt werden sollten, z.B. in Verbindung mit individuellen Therapiezielen.

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, referiert zum „Patientenorientierten Zusatznutzen neuer Antidiabetika aus Sicht des behandelnden Arztes“. Er plädiert für eine pathogenetisch basierte medikamentöse Diabetestherapie, mit der sich mikrovaskuläre Folgeschäden wie Erblindungen, Amputationen und Dialysepflichtigkeit vermeiden, zumindest aber vermindern lassen. Da hierfür die bisher verfügbaren Therapieansätze ungenügend seien, benötige man neue Optionen. Bei deren Bewertung gem. AMNOG werde bisher der Sachverstand der Fachgesellschaften nicht ausreichend einbezogen. Daher haben mehrere Fachgesellschaften in einer gemeinsamen Stellungnahme vom 22. Mai 2013 deren Beteiligung an folgenden Schritten gefordert:

1. Festlegung der Vergleichssubstanz
2. Formulierung der Fragestellung
3. Festlegung und Bewertung des Zusatznutzens
4. Einbindung von externen Gutachtern und
5. Begründung bei Abweichung von Leitlinien.

Die bisherigen sehr unterschiedlichen Ergebnisse der Bewertung von Antidiabetika zeigen, dass man eine Plausibilitätskontrolle der Fragestellung und des Ergebnisses des AMNOG-Verfahrens benötige. Diabetes ist nicht nur Folge eines „falschen Lebensstils“, sondern eine Krankheit mit einer durch Lebensstil modifizierbaren, aber komplexen und zum großen Teil auch genetisch bestimmten Pathogenese. Deren Spätkomplikationen erhöhen die Morbidität und Mortalität und schränken die Lebensdauer und Lebensqualität drastisch ein. Daher sei es wichtig, auf Grundlage neuer Wirkmechanismen neue therapeutische Substanzen zu entwickeln, die man bei dieser multifaktoriellen und unzureichend behandelbaren Erkrankung einsetzen kann, und die den Betroffenen auch in der täglichen Versorgung zu Gute kommen.

In der anschließenden von Prof. Dr. Strohmeyer moderierten Diskussion zur „Versorgungsforschung im Bereich Diabetes“ werden insbesondere folgende Fragen behandelt:

Beratung zum Studiendesign?

Stellenwert von HbAc als Surrogatsparameter?

Stellenwert von Gewichtsunterschieden?

Praktikabilität von Studien?

Stellenwert von Studien der Versorgungsforschung?

Verwertung von Ergebnissen aus Studien, die von den Zulassungsbedingungen in Deutschland abweichen?

„Neues am Horizont – Diabetes stoppen oder heilen?“

Prof. Dr. Matthias Blüher, Universitätsklinikum Leipzig: Dessen Referat „Therapeutische Ansätze zur Erhaltung einer Betazellrestfunktion“ ist krankheitsbedingt entfallen.

Prof. Dr. Matthias Tschöp, Helmholtz Zentrum München, befasst sich abschließend mit „Zentralnervöse Stoffwechselregulation: Neue Ansätze für die Diabetestherapie“. Fortschritte in der Erforschung metabolischer Erkrankungen lassen darauf schließen, dass zur nachhaltigen Modulation von Körperfett oder Stoffwechsel multiple neuroendokrine Faktoren erforderlich sind. Dabei spielen Darmhormone eine zentrale Rolle, wie sich in der bariatrischen Chirurgie gezeigt hat. Anschließend stellt er die Ergebnisse der Forschungsansätze der letzten sieben Jahre vor, bei denen mittels neu gestalteter Peptidhormone mehrere erwünschte Eigenschaften (Verminderung des Appetits; Erhöhung des Energieverbrauchs) in einem Molekül vereinigt werden. So konnten mit Peptiden, die gleichzeitig GLP1 und Glucagon oder GLP1- und GIP-Rezeptoren aktivieren, deutliche Gewichtsreduktionen im Mausmodell für Adipositas und Diabetes erzielt werden. Für Peptide, die GLP1 und GIP adressieren, gelingt dies nach vorläufigen Daten auch bei Primaten. Da eine gleichzeitige Anwendung von Glucagon-Agonisten die Wirksamkeit verbessert, wurden auch Triple-Agonisten, die den GLP1-, den Glucagon- und den GIP-Rezeptor stimulieren, hergestellt und validiert. Diese zeigten sehr gute Wirksamkeit bei Maus- und Ratten-Modellen für Adipositas und Diabetes. Weitere Forschungsaktivitäten betreffen kombinierte GLP1- und Östrogen-Peptide, um die metabolischen Effekte zu verbessern, wobei nur eine Subgruppe von Östrogen-Rezeptoren in GLP1-Rezeptor tragenden Zellen adressiert wird. Dadurch können das Nebenwirkungspotential minimiert und die metabolischen Effekte maximiert werden, wie im Maus-Modell demonstriert wurde (keine endokrinen Effekte, keine Tumorprogression). Weitere Konjugate wie GLP1-Agonisten mit Dexamethason (zur Hemmung der Entzündung im Hypothalamus) und mit dem Schilddrüsenhormon T3 (zur Reduktion des Cholesterolspiegels) sind in Prüfung. Einige dieser neuen Kandidatenmoleküle sind in Kooperation mit Pharmafirmen bereits in präklinischer und klinischer Prüfung.

Seite 6/6

Prof. Dr. Torsten Strohmeier stellt in seinem Schlusswort folgende „Take home messages“ heraus: Diabetes Typ 2 ist eine sehr heterogene Erkrankung. Benötigt werden neue Ansätze und neue Moleküle. Es muss geklärt werden, welche Daten für die Zulassung bzw. für die Nutzenbewertung erforderlich sind und realistischer Weise dafür generiert werden können. Daher ist der Dialog zwischen den verschiedenen Stakeholdern sinnvoll und notwendig. Er dankt den Referenten für ihre Vorträge, den Teilnehmern für die regen Diskussionsbeiträge und der PMS-Geschäftsstelle für die gute Organisation.

Berlin, 10. April 2014