

## Diabetes-Newsletter

Nachrichten aus der AG Diabetes

Til Uebel

Der letzte DEGAM-Newsletter mit Nachrichten aus der AG Diabetes hat mir viele emotionale Antworten beschert. „Wie kann der Hausarzt – auch für an Diabetes erkrankte Patienten – seine individuelle klinische Expertise mit der besten verfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung verbinden, um im Anschluss die Patientenpräferenz mit einzuschließen?“ Eine vordergründig so einfache Frage der evidenzbasierten Medizin (EbM) müsste doch rasch zu beantworten sein – denkt man.

Insofern empfahl ich Ihnen damals, sich die Konsensusversion der jüngsten **Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes mellitus – Therapieplanung** anzusehen, die, ganz anders als bisherige nationale Therapieempfehlungen bei Diabetes mellitus, endlich die EbM-Denkweise verinnerlichte. Der Schwerpunkt dieser Leitlinie lag und liegt nicht in der Diskreditierung neuer Substanzen; vielmehr haben sich die Autoren sehr intensiv mit der Frage beschäftigt, welche antihyperglykämischen Substanzen den Patienten wirklich nutzen, insbesondere wenn es um die Verhinderung diabetesassoziierter Folgeerkrankungen geht.

Was seither im wissenschaftlichen Deutschland im Sinne evidenzbasierter Medizin geschah, möchte ich Ihnen im zeitlichen Verlauf beschreiben. Sie dürfen sich dann selbst einen Reim darauf machen.

Im Dezember kommt das **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit** (IQWiG) in einer erneuten Nutzenbewertung von Linagliptin zu dem Ergebnis, dass diese Substanz in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 für die Monotherapie, Zweifachtherapie mit Metformin oder Dreifachtherapie „*keinen Beleg für einen Zusatznutzen*“ erbringt.

Im Februar folgt eine ähnliche Einschätzung zur fixen Kombination von Metformin und Saxagliptin, eine Substanz, die – anders als Linagliptin – bereits auf dem Markt verfügbar ist. Die erste zugelassene Substanz dieser Stoff-

gruppe, Sitagliptin, werde gerade aktuell beurteilt, so der offizielle Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA).

In einer initialen Einschätzung zum ersten SGLT2-Hemmer, dem Dapagliflozin, kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass diese Substanz keinen Zusatznutzen habe, weder in Mono- noch in Kombinationstherapie, – übrigens in vollkommener Übereinstimmung mit der amerikanischen Zulassungsbehörde, die anders als ihre europäischen Kollegen zuvor die Zulassung wegen erheblicher Sicherheitsbedenken ablehnte.

Erstaunt kann der interessierte Leser seither auf den Seiten der **Deutschen Diabetes Gesellschaft** (DDG) Folgendes finden:

*„... Perspektivisch ist der IQWiG-Bericht zusätzlich kritisch zu sehen und als nicht haltbar abzulehnen. Durch unwissenschaftliche und medizinisch nicht plausible Falschbeurteilung der Sachlage handelt das IQWiG zunehmend normprägend. Vor diesem Hintergrund ist die Frage zu stellen, ob dieses Vorgehen verfassungskonform ist.*

*Zudem ist es medizinisch und ethisch absolut untragbar, dass durch das IQWiG potenziell tödliche Komplikationen in Kauf genommen werden, die bei anderen Substanzen zum Marktrückzug geführt haben. Die DDG wird ggf. hierzu auch den Gesetzgeber anfragen. Darüber hinaus führt die Fehlbeurteilung des IQWiG zu einer systematischen Behinderung von Forschung und Entwicklung. Auch dies ist ein Thema, das durch IQWiG geprägt wird, ohne dass es eine entsprechende verfassungsrechtliche Legitimation hat.“*

Parallel dazu wird in Deutschland eine bizarre Werbekampagne „Diabetes stoppen jetzt“ (mit geschmacklosen „Forderungen final“-E-Cards an die Kanzlerin) gefahren.

War es nicht so, dass es einen konsentierten wissenschaftlichen Standard gibt? Wie schön, dass der rationale Prozess der NVL existiert – so denkt man.

Am 13.03.2013 wird vom **Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin** (ÄZQ) eine konsentierte Kurzversion der NVL-Therapieplanung im



Internet veröffentlicht: Anders als in anderen Leitlinien konnten sich die beteiligten Fachgesellschaften dieses Mal jedoch nicht auf einen Konsens zu einer Therapieempfehlung einigen, sondern gaben folgenden erheblichen Dissens zu Protokoll, der künftig die gemeinsame Betreuung von Patienten erschweren wird: *„Gründe sind die unterschiedliche Interpretation sowie Differenzen in der klinischen Gewichtung der berücksichtigten wissenschaftlichen Literatur. Infolgedessen werden zwei unterschiedliche Therapiekonzepte gegenübergestellt, eines von der AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) und der DEGAM und ein weiteres, das von der DDG und der DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) erarbeitet wurde.“*

Im Mai veröffentlichte die **DDG** Teile der Nationalen Versorgungs-Leitlinie als eigene Praxisleitlinien und verschickte diese bereits fertig gedruckt an alle ihre Mitglieder. Das wiederum führte zur wohl einmaligen Situation, dass das ÄZQ die Kurzversion der NVL-Therapieplanung aus dem Netz nahm (seither ist diese nur noch im Archiv zu finden). Mittlerweile hat auch die DDG ihre Onlineversion zurückgezogen.

Die neue Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) Therapieplanung soll trotzdem in Kürze veröffentlicht werden. Bitte achten Sie auf die dann endgültige und tatsächlich gültige Fassung. Die DEGAM wird ihren Mitgliedern zeitnah eine für den hausärztlichen Bereich konzipierte Anwenderversion zur Verfügung stellen – aber erst dann, wenn der NVL-Prozess auch wirklich abgeschlossen ist. Diese Anwenderversion wird, abgestimmt mit den anderen wissenschaftlichen Gesellschaften, ausführlich Stellung zur Wertung und zum rationalen Einsatz aller antihyperglykämischen

Substanzen nehmen. Informationen, welche die DEGAM-Position erläutern, finden Sie in der ZFA 5/2013 (Autor: Günther Egidi) oder aus meiner eigenen Feder (frei verfügbar unter: [http://www.degam.de/fileadmin/user\\_upload/degam/Newsletter/HA6\\_orale\\_Diabetes-Therapie.pdf](http://www.degam.de/fileadmin/user_upload/degam/Newsletter/HA6_orale_Diabetes-Therapie.pdf)). Zudem wird in Kürze ein weiterer Artikel von mir im *Hausarzt* erscheinen, der sich mit den subkutanen Therapien befasst.

Der Frühsommer 2013 ist vielleicht wirklich ein guter Zeitpunkt, sich wieder einmal den aktuellen Stand der Diskussion um GLP-1-basierte Therapien zu vergegenwärtigen (dieser Ausdruck hat sich mittlerweile für Gliptine und die subkutan zu injizierenden GLP-1-Agonisten etabliert): *Der Arzneimittelbrief* kommt in seiner Übersicht im März zum Ergebnis, dass „mehr als 6 Jahre nach der Zulassung des ersten Gliptins keine überzeugenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten und zur Sicherheit vorliegen“. Und obwohl, so im Text weiter, „eine kürzlich vorgelegte Metaanalyse ... nicht geeignet [ist], um kardiovaskuläre Sicherheitsbedenken auszuräumen“, bemühen sich die Befürworter der Substanz derzeit lediglich, die Sicherheitsbedenken gegenüber dieser Substanz in Relation zu denen der Sulfonylharnstoffe zu setzen.

In einer lesenswerten Publikation in *Diabetes Care*, dem Organ der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft ADA, findet sich eine Diskussion zwischen P.C. Butler (Los Angeles, USA), der die sich mittlerweile verdichtenden Sicherheitsbedenken so referiert, dass der Einsatz dieser Substanzen eigentlich nicht mehr zu rechtfertigen ist, und M.A. Nauck (Bad Lauterberg, Deutschland), der das Prinzip Hoffnung mit den bisher besten Daten hinsichtlich dem Nicht-Schaden verbindet (frei verfügbar unter <http://care.diabetesjournals.org/site/misc/newtherapies.xhtml>).

Butler: *Conclusions: Déjà vu all over again? – The story is familiar. A new class of antidiabetic agents is rushed to market and widely promoted in the absence of any evidence of long-term beneficial outcomes. Evidence of harm accumulates, but is vigorously discounted. The regulators allow years to pass before they act. The manufacturers are expected – quite unrealistically – to monitor the safety of their own product. We should be thankful that those responsible for aircraft safety do not operate*

*on the assumption that the absence of evidence is evidence of absence. The safety of the GLP-1 therapies can no longer be assumed, and there will be rapid developments in this area. Drug safety can never be assumed, and the legal principle of “innocent until proved guilty” does not apply. The case presented here does not prove that these agents are unsafe, but it does suggest that the burden of proof now rests with those who wish to convince us of their safety.*

Nauck dagegen: *Thus, while the benefits – expected or proven – from using incretin-based medications seem to be substantial and address risks central to patients with type 2 diabetes, the potential harms and risks typically refer to rare events and are discussed in a controversial manner, e.g., without certainty regarding a potential role of incretin-based medications to cause substantial harm. Obviously more needs to be learned regarding the open questions, but based on today’s available knowledge, incretin-based medications can be considered effective and safe. Safety concerns related to the exocrine pancreas and the thyroid are not substantiated enough. Such considerations should not currently influence our treatment decisions regarding the potential prescription of GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors within a treatment regimen for type 2 diabetes.* [Hervorhebung: T. Uebel]

Erinnernd an eine der ältesten ärztlichen Prämissen – *primum nil nocere* – schließe ich diese Diskussion jetzt mit dem Hinweis auf die neue Versorgungsleitlinie, in der alle beteiligten Fachgesellschaften diese Substanzen unter „Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte“ subsumiert haben, was im Zweifel wohl zur Relativierung von zu ambitionierten HbA<sub>1c</sub>-Zielen führen muss.

Währenddessen versucht man an anderer Stelle zu verstehen, was denn für die Diabetes-Entstehung verantwortlich ist: Erneut ist man beim Embryo gelandet. Eine neue Theorie sieht die Ursache jedoch nicht etwa im Übergewicht der werdenden Mutter, sondern bei ihrem Hunger! Reale Hungerperioden im Rahmen von Kriegen oder Nöten scheinen – so eine neue Übersichtsarbeit aus Österreich – das Alters-Diabetesrisiko anders als bei denjenigen, die in „guten Jahren“ auf die Welt kommen, ansteigen zu lassen. Für Frauen und Männer, die

1937 bzw. 1945 in den Wirren der Weltkriege geboren wurden, war das Risiko ähnlich hoch, unterschied sich allerdings je nach Region. Während für in Hungerszeiten geborene Kinder im Burgenland, in Oberösterreich, der Steiermark und Wien das Risiko für einen späteren Altersdiabetes um 38 % erhöht war, betrug der Risikozuwachs bei in den westlichen Bundesländern Geborenen nur rund 10 %.

Eine Detailanalyse der Daten belegte, dass das Diabetesrisiko mit wirtschaftlichen Indikatoren korrelierte – und zwar in der Art, dass das Erkrankungsrisiko bei Geburt in einem der ökonomisch schwachen Bundesländer besonders hoch war. Die Forscher interpretieren dieses als Beleg dafür, dass Hunger – und nicht andere, gleichzeitig vorhandene Faktoren – die überproportionale Häufung von Altersdiabetes auslöst.

Die zunehmende Diabetesprävalenz in den Ländern der dritten Welt wird tatsächlich ein Problem werden. In Südafrika soll sich die Zahl der Betroffenen, die 2006 noch bei 10.000.000 lag, bis 2030 auf 20.000.000 verdoppeln, so will es zumindest *Die Welt* von der afrikanischen Diabetes-Gesellschaft erfahren haben.

Für Deutschland hingegen kann eine gewisse Entwarnung gegeben werden. Hier bestätigen sich die Horrorszenerarien der letzten Jahre wohl nicht, auch wenn die messbare Diabetesprävalenz trotzdem deutlich gestiegen ist. Die Anzahl der Betroffenen nimmt laut der aktuellen RKI-Veröffentlichung (DEGS) erheblich zu. Dieser Anstieg ist jedoch überwiegend auf den zivilisatorischen Erfolg des allgemeinen Alterns zurückzuführen. Direkte Prävalenzvergleiche, die diesen Trend eindeutig belegen, sind indes nicht möglich. Die erneut zu beobachtende Tatsache, dass das Diabetesrisiko erheblich von der Schichtzugehörigkeit abhängt, ist unter keinen Umständen als Erfolg zu bezeichnen. Insbesondere sozial schwache Männer sind gefährdet.

Den aktuellen DEGS1-Daten zufolge wurde bei 7,2 % bzw. 4,6 Mio. der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung Deutschlands jemals ein Diabetes diagnostiziert. Die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes steigt im Altersgang deutlich an und ist bei einem niedrigen Sozialstatus höher als bei einem hohen Sozialstatus. Die Prävalenz ist bei gesetzlich Krankenversicherten, insbesondere bei AOK-Ver-

sicherten, höher als bei privat Krankenversicherten.

Wie schulen Sie Ihre Diabetiker? Entsetzt habe ich bei der Lektüre der Schulungsleitlinie festgestellt, dass hier in großem Stil Spezialisten zunächst Schulungen in Spezialeinrichtungen zusammenstellen, in Zentren etablieren, dort evaluieren und dann für unsere hausärztlichen Praxen empfehlen.

Was ist aber mit den spezifisch hausärztlichen Schulungen – und noch viel wichtiger, dem individuellen Einlernen des Betroffenen, der weder schulungsfähig noch -willig, aber oft multimorbide und derjenige mit dem höchsten Risiko ist. Wie misst man die Qualität und Effektivität dieser individuellen Leistungen vor Ort? Wer evaluiert das unschätzbare Potenzial hausärztlicher MFAs und Verahs und MoNis, die ausführlich Erkrankungen erläutern. Leider gibt es wohl keine primärmedizinische Aufarbeitung der alltäglichen Leistung in deutschen Hausarztpraxen. Gibt es denn ein strukturiertes Vorgehen? – Sehen Sie dies als Appell an, das Update dieser Leitlinie in vier Jahren mit Daten zu bestücken!

Ach ja: Die genannte Schulungsleitlinie hat es geschafft, von 32 Empfehlungen 30 als sehr stark (zwei Pfeile nach oben!) zu bezeichnen. Was übrig bleibt: Bis heute konnte kein Schulungsprogramm, so sinnvoll Patientenempowerment und strukturierte Qualifikation der Betroffenen für eine gemeinsame Entscheidungsfindung auch sein mag, einen messbaren Effekt auf klinische Endpunkte zeigen.

Was mich abschließend zu einer Buch-Empfehlung bringt, die sehr gut zum heutigen Newsletter passt, weil sie auch ein Appell an diejenigen ist, die Wissenschaft nicht als das begreifen können, was sie sein soll: ergebnisoffen und unvoreingenommen.

Unser in Harvard promovierter Kollege **Michael Crichton** (unter an-

derem Drehbuch-Autor der Fernsehserie Emergency Room), der 2008 im Alter von 66 Jahren einem Krebsleiden erlag, hat mit seinem letzten Buch einen ganz besonderen Blick auf den **Umgang der wissenschaftlichen Community mit messbaren Daten** hinterlassen. Auch wenn es eigentlich um die globale Erwärmung geht, sind die Worte, die Crichton eine Wissenschaftlerin (sein Alter Ego) dem unbedarften Held des Romans erklären lässt, wohl bei manchem immer noch nicht angekommen: „Um jede Unvoreingenommenheit zu vermeiden, wird das Experiment auf verschiedene Leute aufgeteilt, die einander nicht kennen. Die Menschen, die das Experiment vorbereiten, kennen weder die Leute, die es dann durchführen, noch diejenigen, welche die Ergebnisse analysieren. Die einzelnen Gruppen kommunizieren in keiner Weise miteinander. Ihre Familien lernen sich nicht kennen. Sie arbeiten an verschiedenen Universitäten und möglichst auch in verschiedenen Ländern. So werden Medikamente getestet!“ [Michael Crichton: Welt in Angst, 1. Auflage 2005, Karl Blessing-Verlag, S. 378]

### Nachtrag Herbst 2013

Im Anschluss an den online verschickten Newsletter ist einiges geschehen: Das *British Medical Journal* (BMJ) widmete in seiner Juni-Ausgabe ganze 7 Seiten dem unzureichenden Sicherheitspotenzial der inkretinbasierten Therapien und interpretiert verharmlosende Einschätzungen aus Deutschland als Lobbyarbeit, denen sie kontroverse Einschätzungen eines vierköpfigen Wissenschaftlerteams aus USA und Großbritannien gegenüberstellt. Die Übersichtsarbeit kommt zum Ergebnis, dass das Sicherheitspotenzial der Gliptine und GLP1-Analoga unzureichend ist, und Studien, die Bedenken hätten erzeugen

können, erst gar nicht initiiert wurden (<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3680?etoc>).

Aber vielleicht ist dies schon wieder Schnee von gestern. Am 2. September wurden die ersten zwei Studien, welche die kardiovaskuläre Überlegenheit von Saxagliptin respektive Apogliptin beweisen sollten, veröffentlicht. White et al.: „Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes“ und Scirica et al. für SAVOR-TIMI 53-Studienleiter: „Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus“. Dort kam man zu dem Ergebnis, dass Saxagliptin für diese Indikation nicht schlechter als Placebo einzuschätzen ist – wäre da nicht ... eine hochsignifikant häufigere stationäre Behandlungsnotwendigkeit wegen neu aufgetretener Herzinsuffizienz. Erstaunlich: Diese Studien werden im Herbst 2013 als Erfolg einer Gliptintherapie interpretiert! „Gab es das nicht schon einmal 2004?“ denken nicht nur Sie jetzt. Auch PROACTIVE, die erste Studie, welche die Wirkung der Glitazone infrage stellte, war trotz neu aufgetretener Herzinsuffizienz als Erfolgsstory verkauft worden. „What have we learned from the rosiglitazone experience?“, fragt dann auch das dazugehörige Editorial im NEJM (alles am 2. September 2013 auf NEJM.org publiziert).

Die NVL ist dafür jetzt endgültig veröffentlicht und ebenso die DEGAM-Anwenderversion, die Ihnen zum freien Download zur Verfügung steht: <http://leitlinien.degam.de/>

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Til Uebel  
Burgtorstraße 2  
74930 Ittlingen  
Tel.: 07266 914141  
[til.uebel@t-online.de](mailto:til.uebel@t-online.de)