

Therapie des unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren: Leitlinien, Optionen, Herausforderungen

Die Inzidenz und Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen steigt weltweit und auch im deutschsprachigen Raum an (1-3). Wie bei Erwachsenen ist der Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter ein durch Hyperglykämie, Insulinresistenz, Insulinmangel und zum Teil Folge- und Begleiterkrankungen gekennzeichnetes Krankheitsbild. Im Jugendalter manifestierter Typ-2-Diabetes kann durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet sein mit einem raschen Verlust der Betazellfunktion (4). Betroffene können bereits im jungen Erwachsenenalter mikro- und makrovaskuläre Komplikationen entwickeln (5, 6). Daher ist eine konsequente Therapie des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter wichtig.



Die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes orientiert sich an der entsprechenden AWMF-Leitlinie (7), die in weiten Teilen der internationalen ISPAD-Leitlinie entspricht (8). Im Weiteren wird auf die AWMF-Leitlinie Bezug genommen.

Bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen soll eine Nüchtern-glukose von $< 126 \text{ mg/dl}$ ($< 7 \text{ mmol/l}$) und ein HbA_{1c} -Wert $< 7 \%$ angestrebt werden, ggf. für einige Patienten, zum Beispiel solche mit kurzer Diabetesdauer oder geringerer β -Zelldysfunktion, auch ein HbA_{1c} -Wert $< 6,5 \%$ bei (7). Dies steht in Einklang mit der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, die ebenfalls für bestimmte Patienten, zum Beispiel mit noch hoher Lebenserwartung und geringen Komorbiditäten, einen HbA_{1c} -Wert von $< 6,5 \%$ als Therapieziel definiert (9). Neben einer Lebensstilmodifikation, also Ernährungsumstellung und Anleitung zu körperlicher Aktivität, fußt die Therapie auch auf einer medikamentösen Behandlung (7). Zusätzlich sollte eine Therapie von Begleiterkrankungen erfolgen. Das Selbstmanagement sollte gefördert, individuelle Therapieziele ver-

Hammersen, J.

Literatur

- 1 Xie J, Wang M, Long Z, Ning H, Li J, Cao Y, Liao Y et al. Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults, 1990-2019: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; 379:e072385. doi: 10.1136/bmj-2022-072385.
- 2 Denzer C, Rosenbauer J, Klose D, Körner A, Reinehr T, Baechle C et al. DPV Initiative. Is COVID-19 to Blame? Trends of Incidence and Sex Ratio in Youth-Onset Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Care* 2023; 46(7):1379-1387. doi: 10.2337/dc22-2257.
- 3 Stahl-Pehe A, Baechle C, Lanzinger S, Urschitz MS, Reinauer C, Kamrath C et al. Trends in the incidence of type 1 diabetes and type 2 diabetes in children and adolescents in North Rhine-Westphalia, Germany, from 2002 to 2022. *Diabetes Metab* 2024; 50(5):101567. doi: 10.1016/j.diabet.2024.101567.
- 4 Utzschneider KM, Tripputi MT, Koze-dub A, Barengolts E, Caprio S, Cree-Green M et al. RISE Consortium. Differential loss of β -cell function in youth vs. adults following treatment withdrawal in the Restoring Insulin Secretion (RISE) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 178:108948. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108948.
- 5 TODAY Study Group; Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(5):416-426. doi: 10.1056/NEJMoa2100165.
- 6 Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, Dost A, Feldman EL, Tan GS et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1432-1450. doi: 10.1111/pedi.13444.
- 7 Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016; Version 4; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.
- 8 Shah AS, Barrientos-Pérez M, Chang N, Fu JF, Hannon TS, Kelsey M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr* 2024; 97(6):555-583. doi: 10.1159/000543033.

einbart werden. Bei häufig ebenfalls vorhandener Adipositas, psychiatrischen Komorbiditäten oder anderen Begleiterkrankungen ist ein multiprofessioneller Therapieansatz erforderlich (7). Für die medikamentöse Therapie stehen orale Antidiabetika, subkutan zu applizierende Antidiabetika und Insulin zur Verfügung. Die Leitlinie sieht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter Metformin vor, in bestimmten Fällen zusätzlich weitere Antidiabetika oder Insulin. Prinzipiell sollte eine Insulintherapie – falls möglich – auch wieder ausgeschlichen werden, da Insulin als anaboles Hormon eine Gewichtszunahme fördert.

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes orientiert sich am HbA_{1c} -Wert und Begleitkomplikationen bei Manifestation. Sie wird der Leitlinie entsprechend dem HbA_{1c} -Wert im Verlauf ggf. modifiziert und eskaliert.

Für die Behandlung des Typ-2-Diabetes kommt in erster Linie Metformin zum Einsatz, bis zu 2000 mg tgl. p.o., bei einem HbA_{1c} -Wert $< 8,5\%$ als alleinige Therapie. Bei einem HbA_{1c} -Wert $> 8,5\%$ ohne diabetische Ketoazidose (DKA) wird hingegen zusätzlich eine Behandlung mit Basalinsulin empfohlen, in einer anfänglichen Dosierung von 0,5 IE/kg Körpergewicht. Die Dosis sollte im Verlauf entsprechend der Glukosewerte angepasst werden. Liegt bei Manifestation eine DKA vor oder ein hyperosmolares, hyperglykämisches Syndrom, sollte entsprechend der Leitlinie zunächst mit Insulin intravenös, dann mit Insulin subkutan behandelt werden, bis die Komplikation behoben ist. Nach Normalisierung der Stoffwechsellage sollte auch bei diesen Patienten mit einer Metformintherapie begonnen werden, zunächst unter Beibehaltung der Basalinsulintherapie (7). Die Leitlinie sieht vor, dass die Insulintherapie bei Patienten, die initial mit Insulin und Metformin therapiert wurden und bei denen die Glukosezielwerte erreicht werden, die Insulintherapie über zwei bis sechs Wochen reduziert wird (7).

Wenn die Therapieziele unter alleiniger Metformintherapie nicht erreicht werden, sieht die Leitlinie eine Ergänzung der fortzuführenden Therapie mit Metformin um einen zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten oder einen SGLT-2-Inhibitor vor.

Für die Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit Typ-2-Diabetes stehen die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid und Dulaglutid zur Verfügung, außerdem die oral zu gebenden SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin (10 mg tgl.) und Empagliflozin (10–25 mg tgl.). Liraglutid ist täglich subkutan zu verabreichen in einer Dosis von bis zu 1,8 mg tgl., Dulaglutid wöchentlich subkutan zu injizieren in einer Dosis von bis zu 1,5 mg wöchentlich.

Auch für Patienten, die mit Metformin und Basalinsulin behandelt werden, sollte bei Nichterreichen der Therapieziele die Therapie um einen zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten oder SGLT-2-Inhibitor erweitert werden. Das neu hinzugenommene Medikament (also ein GLP-1-Rezeptoragonist oder SGLT-2-Inhibitor) sollte – falls möglich – die Insulintherapie ersetzen.

Wenn die Therapieziele unter Metformin und GLP-1-Rezeptoragonist oder unter Metformin und SGLT-2-Inhibitor noch nicht erreicht werden, sollte eine zusätzliche Gabe von Basalinsulin erfolgen. Wenn dies schon erfolgt und die Therapieziele weiterhin verfehlt werden, sollte zusätzlich eine Behandlung mit rasch wirksamem Mahlzeiteninsulin begonnen werden (7).

Sollte Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht verabreicht werden können, kann die Behandlung mit einem zugelassenen SGLT-2-Inhibitor oder einem zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten erfolgen, jeweils mit oder ohne Insulin.

⁹ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. AWMF-Register-Nr. nvl-001; Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001>.

Die Leitlinie sieht ebenfalls vor, dass bei Nichterreichen von Therapiezielen bezüglich einer begleitenden bzw. für den Typ-2-Diabetes ursächlichen Adipositas die Therapie mit einem für die Adipositastherapie zugelassenen Medikament erwogen wird, also zum Beispiel mit den für die Therapie bei Adipositas bei Kindern ab 12 Jahren zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten Semaglutid oder Liraglutid in höherer Dosierung als für die Behandlung des Typ-2-Diabetes. Hierfür werden die Kosten jedoch bisher nicht von den Krankenkassen erstattet, was einem weiter verbreiteten Einsatz entgegenstehen könnte.

Bezüglich der Versorgungspraxis ist zu beachten, dass bis vor einigen Jahren für die Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Kindern > 10 Jahren und Jugendlichen als zugelassene Medikamente nur Metformin und Insulin zur Verfügung standen. Liraglutid ist seit 2019 durch die EMA für diese Indikation zugelassen, Dapagliflozin seit 2021, Dulaglutid seit 2023 und Empagliflozin seit 2023. Dies hat die Versorgungspraxis in den letzten Jahren verändert, da nun auch für Kinder und Jugendliche außer Metformin und Insulin eine alternative bzw. ergänzende zugelassene Pharmakotherapie zur Verfügung steht. Es ist davon auszugehen, dass auch weiterhin vereinzelt für die Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zugelassene Medikamente bei Kindern und Jugendlichen im Off-Label-Use angewendet werden.

Einen Überblick über die pharmakologische Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes im deutschsprachigen Raum in den Jahren 2000–2023 gibt eine Analyse von Daten aus dem Diabetes-Patienten-Verlaufsregister. Hier konnte gezeigt werden, dass Metformin das am häufigsten verwendete Medikament darstellt (75,9 %), gefolgt von Insulin (31,6 %) und GLP-1-Rezeptoragonisten (24,3 %) (10). Seit 2019 steigt der Anteil an Patienten, die mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt werden, während der Einsatz an nicht zugelassenen Sulfonylharnstoffen und Gliniden zurückgeht (10).

Orale Optionen werden oft besser toleriert als Injektionen – relevant für die Wahl zwischen SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist – neben eventuellen Unverträglichkeiten oder individuellen Kontraindikationen für einzelne Substanzen – darauf zu achten, dass oral verfügbare Medikamente teilweise besser toleriert werden als zu injizierende Substanzen. Dies kann bei der Auswahl der Therapie (oral verfügbarer SGLT-2-Inhibitor vs. subkutan zu verabreichender GLP-1-Rezeptoragonist) eine Rolle spielen.

Fazit

Der Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen nimmt weltweit zu und zeigt häufig einen rasch progredienten Verlauf mit frühen Folgeerkrankungen. Eine leitliniengerechte, konsequente Therapie ist daher essenziell. Neben Lebensstilmaßnahmen bildet Metformin die Basis der Pharmakotherapie, ergänzt je nach HbA_{1c}-Verlauf um GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT-2-Inhibitoren oder Insulin. Neue Zulassungen erweitern seit wenigen Jahren die Behandlungsmöglichkeiten deutlich. Bei der Wahl der Therapie spielen individuelle Faktoren wie Begleiterkrankungen, Adipositas und die bessere Toleranz oraler gegenüber injizierbaren Optionen eine wichtige Rolle.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

10 Wiegand S, Becker M, Schmid S, Weghuber D, Weihrauch-Blüher S, Reinehr T et al. Trends in pharmacological management of paediatric patients with type 2 diabetes from 2000 to 2023 in German-speaking countries: Analysis based on the Diabetes Prospective Follow-up Registry. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(12):5630–5. doi: 10.1111/dom.15930.

PD Dr. med. Johanna Hammersen
Kinder- und Jugendklinik
Universitätsklinikum Erlangen