

## 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft

## Neues zu Insulin degludec

Insulin degludec ist der erste Vertreter einer neuen Generation ultra-langwirksamer Basalinsuline. Es bildet nach der Injektion ein subkutan Depot aus löslichen Multi-Hexameren. Von den Enden dieser Multi-Hexamere lösen sich im Zeitverlauf einzelne Monomere ab, die langsam und kontinuierlich in die Blutbahn resorbiert werden. Das sorgt für ein flaches, stabiles und gleichmäßiges Wirkprofil.

#### Flaches Wirkprofil bei Menschen mit Typ-1-Diabetes

Eine randomisierte, doppelblinde Zweifach-Crossover-Studie evaluierte die pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin degludec unter Steady-state-Bedingungen. Dazu erhielten 66 Menschen mit Typ-1-Diabetes jeweils über 8 Tage lang 3 verschiedene Dosierungen von Insulin degludec oder Insulin glargin. Am 8. Tag wurde ein euglykämischer Clamp durchgeführt. Es zeigt sich, dass die mittlere Halbwertszeit von Insulin deglu-

dec bei allen Dosierungen doppelt so lang war wie die unter Insulin glargin (25,4 vs. 12,5 Stunden). Das stabile pharmakodynamische Profil von Insulin degludec war in allen Dosierungen flacher und gleichmäßiger als das von Insulin glargin. Beide Insuline wurden gut vertragen.

Quelle: Heise T et al. Freier Vortrag FV-58, 47. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart, 16.–19. Mai 2012

#### Auch Menschen mit Typ-2-Diabetes profitieren

Mithilfe eines ähnlichen Studiendesigns konnte das pharmakodynamische Profil von Insulin degludec bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (n=49) bestätigt werden: Das moderne ultra-langwirksame Basalinsulin wies in allen 3 Dosierungen (0,4, 0,6, 0,8 E/kg KG) eine gleichmäßige blutzuckersenkende Wirkung auf und hatte eine Wirkdauer von mehr als 24 Stunden.

Quelle: Heise T et al. Freier Vortrag FV-59, 47. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart, 16.–19. Mai 2012

#### Weniger nächtliche Unterzuckerungen unter Insulin degludec

Zwei randomisierte Phase-3a-Studien verglichen Gesamt- sowie nächtliche Hypoglykämien unter Insulin degludec und Insulin glargin im Rahmen einer Basal-Bolus-Therapie bei 629 Menschen mit Typ-1-Diabetes und 1009 Menschen mit Typ-2-Diabetes im Rahmen von Treat-to-Target-Studien (Titration in beiden Studienarmen auf einen Nüchtern-Blutzucker von 3,9–4,9 mmol/l bzw. 70–89 mg/dl). Beide Insuline führten zu einer effektiven Blutzuckersenkung – es gab keine Unterschiede hinsichtlich HbA<sub>1c</sub> zwischen Insulin degludec und Insulin glargin. Differenzen zeigten sich jedoch beim Hypoglykämierisiko: So war die Rate an nächtlichen Hypoglykämien unter Insulin degludec in beiden Studienarmen signifikant niedriger als unter Insulin glargin (p<0,05).

Quelle: Lüdemann J et al. Freier Vortrag FV-64, 47. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart, 16.–19. Mai 2012, Stuttgart

## Effektive Blutzuckersenkung

SOLVE™: Gute Senkung des HbA<sub>1c</sub> und geringes Hypoglykämierisiko

Das moderne Basalinsulin Insulin detemir (Levemir®) weist aufgrund seines speziellen Verzögerungsmechanismus ein gleichmäßiges Wirkprofil mit geringer intraindividuell Variabilität auf [1]. Die einmal tägliche Injektion führt bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in klinischen Studien zu einer effektiven Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes bei vergleichsweise geringem Hypoglykämierisiko [2], so Dr. Dagmar Westrup, Novo Nordisk, Mainz, auf einer Pressekonferenz am 30. Mai 2012 in Frankfurt/Main.

#### Internationale Beobachtungsstudie SOLVE™

In der offenen multizentrischen Beobachtungsstudie SOLVE™ (Study of Once-Daily Levemir®) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Levemir® unter Praxisbedingungen überprüft. Insgesamt wurden 17 374 Menschen mit Typ-2-Diabetes aus 10 Ländern rekrutiert, darunter 2090 Teilnehmer aus Deutschland. Sie erzielten unter oralen Antidiabetika (OAD) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle mehr

und erhielten deshalb zusätzlich einmal täglich Insulin detemir. Der Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> lag zu Studienbeginn im globalen Durchschnitt bereits bei 8,9%, 41% der Teilnehmer wiesen vor der Intensivierung sogar einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von ≥9,0% auf [3–5].

Die zusätzliche Gabe von Insulin detemir führte zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle – bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 24 Wochen konnte der HbA<sub>1c</sub>-Wert durchschnittlich um 1,3% gesenkt werden. Die dabei eingesetzte Insulinmenge lag Westrup zufolge mit durchschnittlich 0,27 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht am Beobachtungsende unter den in klinischen Studien eingesetzten Dosen [6]. Dabei war das Hypoglykämierisiko vergleichsweise gering – die Inzidenz schwerer Unterzuckerungen lag bei 0,01, die von leichten bei 1,83 Ereignissen pro Patientenjahr am Studienende. Schwere Hypoglykämien gingen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit OAD sogar zurück

[6, 7]. Zudem profitierten die Patienten von der Therapie mit Insulin detemir mit einer leichten Gewichtsabnahme (durchschnittlich –0,6 kg). Der Gewichtsverlust war dabei umso ausgeprägter, je höher das Ausgangsgewicht der Patienten war [8].

#### Literatur

- 1 Fachinformation Levemir® aktueller Stand
- 2 Philis-Tsimikas A et al. Clin Ther 2006; 8: 1569–1581
- 3 Khunti K et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01602x
- 4 Khunti K et al. Poster 377-P, EASD 2011
- 5 Khunti K et al. Diabetologia 2011, 54 (Suppl. 1): S160
- 6 Caputo S et al. IDF Dubai 2011 p473 und Posterdisplay 1450
- 7 Ross S et al. Diabetologia 2011; 54 (Suppl. 1): S422 und Poster 1039
- 8 Vora J et al. IDF Dubai 2011, p275 and Posterdiscussion D-0829

Quelle: Media Dinner „Im Blickpunkt SOLVE™ – eine Anwendungsbeobachtungsstudie kontrovers diskutiert“, Frankfurt/Main, 30. Mai 2012; Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

## Konsequentes Risikomanagement

## Diabetes- und Lipidtherapie beim kardiometabolischen Patienten

Die Niereninsuffizienz ist eine häufige Begleiterkrankung bei Diabetes mellitus, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, wie Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Hamburg, berichtete. So zeigte eine Metaanalyse der Emerging Risk Factors Collaboration [1], dass die reduzierte Lebenserwartung von Diabetikern nicht nur auf kardiovaskuläre Todesfälle, sondern in etwa einem Drittel der Fälle auf nicht-vaskuläre Komplikationen zurückzuführen ist. Renale Erkrankungen erhöhten die Sterblichkeit von Diabetikern um den Faktor 3. Die Analyse evaluierte die Daten von über 123 000 Todesfällen unter 820 900 Patienten mit Diabetes aus 97 prospektiven Studien mit Langzeitverläufen, entsprechend 12,3 Millionen Patientenjahren. Die Häufigkeit von Nephropathien bei Diabetikern zeigte die Querschnittsstudie DEMAND [2]: In einer klinik-basierten Kohorte von über 11 500 Patienten mit Typ-2-Diabetes hatten etwa 60% eine Nephropathie und etwa 50% wiesen eine Mikro- oder Makroalbuminurie auf. „Jeder zweite Patient ist also betroffen“, so Müller-Wieland. Dies zeige die enorme klinische Bedeutung der Nephropathie bei Typ-2-Diabetes und dessen medikamentöser Therapie mit Antidiabetika.

## Behandlungsoptionen bislang begrenzt

Die chronische Niereninsuffizienz wird gemäß der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in fünf Stadien eingeteilt (Tab. 1) [3]. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz stoßen die meisten oralen Antidiabetika an ihre Grenzen, wie die entsprechenden Fachinformationen zeigen: Metformin etwa ist ab Stadium 3 (GFR < 60 ml/min) kontraindiziert, Sulfonylharnstoffe ab Stadium 4 (GFR < 30 ml/min), auch GLP (Glucagon-like Peptide)-1-Analoga sind nur mit Einschränkungen zugelassen. Die Behandlungsoptionen für die antihyperglykämische Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz waren bislang also limitiert.

Mit der Zulassungserweiterung von Sitagliptin (Januvia®) steht jetzt eine Option zur Verfügung, die in allen Stadien der Niereninsuffizienz eingesetzt wer-

den kann. Im Januar dieses Jahres hat die europäische Arzneimittelbehörde EMA den DPP (Dipeptidylpeptidase)-4-Hemmer in reduzierter Dosierung auch zur Anwendung bei Typ-2-Diabetikern mit moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung – einschließlich der terminalen Niereninsuffizienz – zugelassen.

## Sitagliptin jetzt in allen Stadien der Niereninsuffizienz zugelassen

Der EMA-Entscheid beruht auf den positiven Daten zweier Parallelgruppenstudien, in denen multizentrisch, doppelblind und randomisiert die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin über 54 Wochen bei Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht wurden. Die Patienten waren mindestens 30 Jahre alt, der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert war 7–9%. Primäre Endpunkte in beiden Studien

waren die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen, die Inzidenz symptomatischer Hypoglykämien und gastrointestinaler Nebenwirkungen; sekundärer Endpunkt war die Veränderung des Körpergewichts.

In der Studie von Arjona Ferreira et al. [4] wurden 423 Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 50–30 ml/min bzw. < 30 ml/min) eingeschlossen. Sie erhielten 1:1 randomisiert in Abhängigkeit der GFR täglich 50 mg (moderat) beziehungsweise 25 mg (schwer) Sitagliptin oder Glipizid (Startdosis 2,5 mg/d, Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes nach glykämischer Kontrolle nach oben oder unten, Höchstdosis 10 mg BID). Unter Sitagliptin betrug die HbA<sub>1c</sub>-Senkung nach 54 Wochen im Mittel 0,76%, unter Glipizid 0,64% (Abb. 1). Die Gruppendifferenz betrug –0,11% (95% KI [–0,29%; 0,06]).

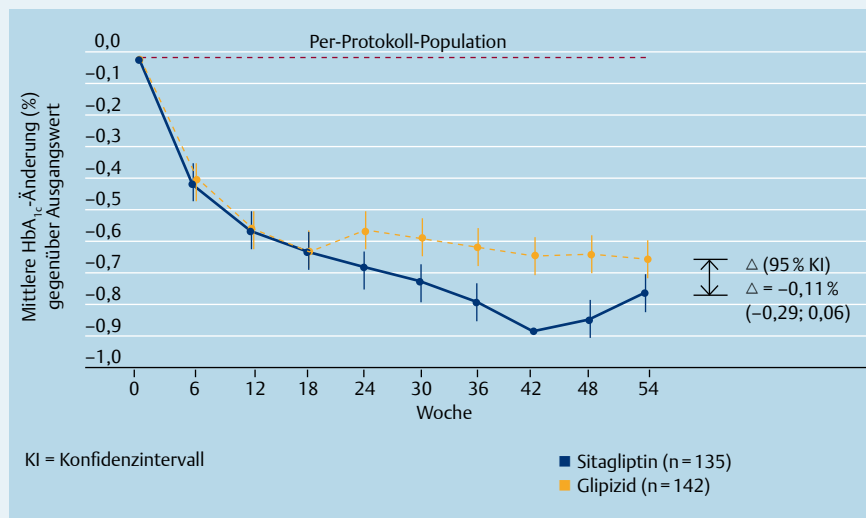
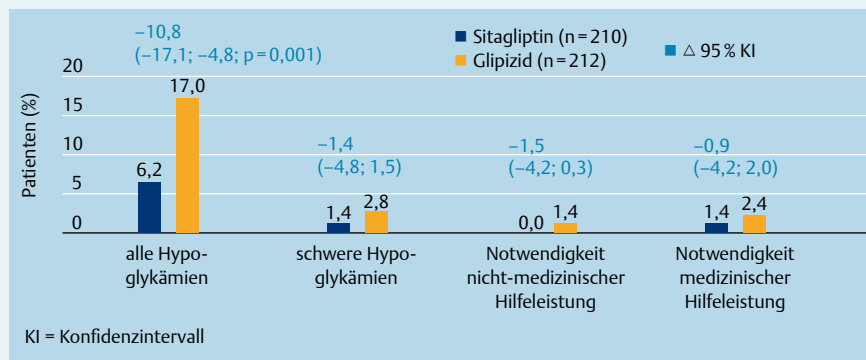
Abb. 1 Vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Senkung [4].

Abb. 2 Signifikant weniger Hypoglykämien unter einem DPP-4-Hemmer [4].

**Tab.1** Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz gemäß der National Kidney Foundation (NKF) [3].

Stadium	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Stadienbeschreibung
1	über 89	Nierenerkrankung mit normaler Nierenfunktion (mit Proteinurie), sonst als Normalbefund zu werten (ohne Proteinurie).
2	60–89	Nierenerkrankung mit milder Funktionseinschränkung (mit Proteinurie), ohne Proteinurie nur milde Nierenfunktionsstörung.
3	30–59	Nierenerkrankung mit moderater Funktionseinschränkung
4	15–29	Nierenerkrankung mit schwerer Funktionseinschränkung
5	unter 15	chronisches Nierenversagen

„Der Unterschied war damit nicht signifikant, die Wirksamkeit vergleichbar“, kommentierte Müller-Wieland. Symptomatische Hypoglykämien kamen unter Sitagliptin mit 6,2% gegenüber 17,0% unter Glipizid signifikant seltener vor ( $p=0,001$ ) (Abb. 2). Signifikante Unterschiede zeigten sich auch hinsichtlich der Entwicklung des Körpergewichts: Während Patienten unter Sitagliptin im Mittel 0,6kg abnahmen, nahmen Patienten in der Vergleichsgruppe 1,2kg zu (signifikanter Gruppenunterschied nach 54 Wochen:  $p<0,001$ ). Beide Substanzen wurden gut vertragen, die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen wie abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen war in beiden Gruppen vergleichbar selten.

### Nutzen auch bei Niereninsuffizienz im Endstadium

An der zweiten Studie von Arjona Ferreira et al. nahmen 129 dialysepflichtige Typ-2-Diabetiker teil [5]. Hier senkte der DPP-4-Hemmer den HbA<sub>1c</sub> im Mittel um 0,72%, Glipizid um 0,87%. Die Reduktion des HbA<sub>1c</sub> zeigte sich im Verlauf stabil, so Müller-Wieland. Symptomatische Hypoglykämien waren geringer unter dem DPP-4-Hemmer (6,3% versus 10,8%) – bei den schweren Hypoglykämien war der Unterschied deutlich mit 0% unter Sitagliptin gegenüber 7,7% unter Glipizid. Das Körpergewicht entwickelte sich auch hier unter Sitagliptin günstiger mit einer Abnahme um 0,3kg, verglichen mit einer Zunahme von 1,2kg in der Kontrollgruppe. Beide Therapieregime wurden auch von den Dialysepatienten gut vertragen.

### Breites Indikations- und Kombinationspektrum

Sitagliptin wurde 2007 als erster DPP-4-Hemmer in Deutschland zugelassen und verfügt in dieser Substanzklasse über das umfassendste Indikationspek-

trum bei Typ-2-Diabetes. Es ist indiziert zur Monotherapie bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin. Der DPP-4-Hemmer kann in der Zweifachtherapie mit Metformin ebenso wie mit Sulfonylharnstoffen oder mit einem Thiazolidin kombiniert werden, in der Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidin. Auch die Kombination mit Insulin – mit oder ohne Metformin – ist möglich. Mit der aktuellen Erweiterung der Zulassung kann Sitagliptin nun auch in der Therapie von Patienten mit inadäquat kontrolliertem Typ-2-Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden. Bei einer GFR  $\geq 50$  ml/min wird die Dosis von einmal täglich 100mg verabreicht. Bei mäßiger Einschränkung (GFR  $< 50$  ml/min bis  $\geq 30$  ml/min) wird die Dosis auf 50mg halbiert, bei schwerer Einschränkung (GFR  $< 30$  ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium beträgt die Dosis 25mg.

### Auch bei erhöhten Lipidwerten ist konsequentes Risikofaktoren-Management Pflicht

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) zählt heute neben Typ-2-Diabetes und pAVK zu den „koronaren Risikoäquivalenten“. Je weiter die GFR sinke, desto stärker steige das Risiko, eine kardiovaskuläre Komplikation zu erleiden, erläuterte Professor Dr. Matthias Blumenstein, München: Bei einer GFR zwischen 45 und 59 ml/min betrug es in einer Untersuchung das 1,5-fache eines Nierengesunden, bei terminaler Niereninsuffizienz das 3,5-fache [6]. Die Konsequenz: Nach der aktuellen Dyslipidämie-Leitlinie der Fachgesellschaften ESC und EAS wird CKD-Patienten von vorne herein ein hohes kardiovaskuläres Risiko zugesprochen.

In zwei großen Statinstudien, 4D und AURORA, gelang es trotz einer ca.

40%igen LDL-Senkung jedoch nicht, das Herz-Kreislauf-Risiko niereninsuffizienter Patienten signifikant zu senken, berichtete Blumenstein [7, 8]. Diese Studien wurden allerdings mit terminal nierenkranken Patienten durchgeführt, sodass offen blieb, ob Patienten in früheren Stadien nicht doch profitieren können. In die Study of Heart and Renal Protection (SHARP) [9] wurden CKD-Patienten ohne Zeichen einer KHK eingeschlossen, die zu zwei Dritteln noch keine Dialyse erhielten. Die Studie mit über 9200 Patienten bot mit einer Laufzeit von fast fünf Jahren die Chance, den Effekt von Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) versus Placebo auf das kardiovaskuläre Risiko über einen langen Zeitraum zu verfolgen. Ergebnis: Bei einer LDL-Senkung um 30% reduzierte sich die Inzidenz schwerer atherosklerotischer Komplikationen signifikant um 17% ( $p=0,0021$ ). Die Progression der Nierenschäden wurde jedoch nicht beeinflusst.

Michael Koczorek, Bremen

### Literatur

- 1 The Emerging Risk Factors Collaboration. N Engl J Med 2011; 364: 829–841
- 2 Dwyer JP et al. Cardiorenal Med 2012; 2: 1–10
- 3 Edwards NC et al. Q J Med 2006; 99: 723–736
- 4 Arjona Ferreira JC et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate to severe chronic renal insufficiency. Diabetes, Metabolism, and the Heart; 20: 18; 2011
- 5 Arjona Ferreira JC et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease on dialysis: A 54-week randomised trial. Diabetes, Metabolism, and the Heart; 20: 29; 2011
- 6 Go AS et al. N Engl J Med 2004; 351: 1296–1305
- 7 Wanner C et al. N Engl J Med 2005; 353: 238–248
- 8 Fellström B et al. N Engl J Med 2009; 360: 1395–1407
- 9 Baigent C et al. Lancet 2011; 377: 2181–2192

Symposium „Der kardiometabolische Patient – Die Niere im Fokus“, veranstaltet von der MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar, im Rahmen des 118. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden, am 16. April 2012.

Der Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar.

## Analgetische Therapie bei diabetischer Polyneuropathie

## Schmerzen lindern, Alltagsaktivität und Lebensqualität steigern

Die schmerzhaft diabetische Polyneuropathie (DPNP) ist eine häufige, den Patienten belastende Komplikation bei Diabetes mellitus. Sie gehört zu den mikrovaskulären Folgeerkrankungen der Stoffwechselerkrankung und betrifft etwa jeden fünften Patienten mit manifestem Diabetes [1] und bis zu 9% der Patienten in prädiabetischen Stadien [2], wie Prof. Dr. Dan Ziegler, Düsseldorf, berichtete. Die häufigste Form ist die distal-symmetrische Polyneuropathie. Sie beginnt in den distalen Abschnitten der Extremitäten, vor allem in den Füßen und Beinen. Häufig werden die Schmerzen als brennend, stechend, kribbelnd oder elektrisch beschrieben, die mit Taubheitsgefühlen und Sensitivitätsverlust verbunden sein können [3]. Im Gegensatz zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) exazerbieren die Schmerzen in Ruhe und vor allem nachts, beim Gehen bessern sie sich typischerweise. Die Folgen für die Patienten können gravierend sein: Die nächtlichen Schmerzen verursachen oftmals Schlafstörungen und in der Folge Tagesmüdigkeit und Fatigue. Die eingeschränkte Gehfähigkeit schränkt die Patienten in ihrer Mobilität, Aktivität und Alltagsfunktion ein und beeinträchtigt sie in ihrer Arbeitsfähigkeit und Teilhabe am sozialen Leben. Trotz der hohen Prävalenz der DPNP und des häufig hohen Leidensdruck der Patienten wird die Bedeutung der Neuropathie bei Diabetes mellitus laut Ziegler nach wie vor unterschätzt. Daten aus den USA und Großbritannien zeigen, dass nur in etwa einem Drittel der Fälle eine korrekte Diagnose der milden bis mittelschweren DPNP erfolgt [4] und knapp 40% der Patienten trotz Schmerzen keine Schmerztherapie erhält [5]. „Daten zur Verschreibungssituation für neuropathische Schmerzen in Europa zeigen zudem, dass viele der DPNP-Patienten keine adäquate Therapie erhalten: Bei fast 80% wurden nicht-steroidale Antirheumatika, COX-2-Hemmer, nicht-narkotische Analgetika oder Muskelrelaxanzien verordnet – also Substanzen, für die keine Evidenz besteht“, so Ziegler.

## Was empfehlen die Leitlinien?

Ein Ansatz der Therapie ist die normnahe Einstellung des Blutzuckers, um erhöhte Glukosewerte als Risikofaktor zu minimie-

ren, wie sie auch die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) [6] empfiehlt. „Normnahe Glukosewerte spielen bei Typ-1-Diabetes eine herausragende Rolle hinsichtlich der Prävention“, erklärte Ziegler. Für Typ-2-Diabetes zeigt aber auch eine intensivierte Diabetestherapie nicht zwangsläufig einen Effekt auf die Entwicklung und Progression der Polyneuropathie, wie eine Metaanalyse der großen Diabetesstudien UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT und HOME demonstrierte [7]. Um so größer ist die Bedeutung einer effektiven symptomatischen Behandlung. Die NVL empfiehlt für die medikamentöse Therapie den selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Duloxetin (Cymbalta®) als ein Mittel der ersten Wahl bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie. Auch andere Fachgesellschaften – etwa die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) [8], die European Federation of Neurological Societies (EFNS) [9] und das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [10] – empfehlen in ihren Leitlinien unter anderem Duloxetin einheitlich als Firstline-Therapie. Wichtig für eine erfolgreiche Schmerzbehandlung sei es, statt Schmerzfremheit realistische Therapieziele zu setzen, hob Prof. Dr. Christoph Maier, Bochum, hervor. So empfiehlt die NVL, eine Schmerzreduktion um 30–50% auf der 11-Punkte visuellen Analogskala (VAS) oder der numerischen Ratingskala anzustreben. Weitere relevante Parameter, die es zu verbessern gilt, sind Schlaf und Lebensqualität; die sozialen Aktivitäten, die soziale Teilhabe

und die Arbeitsfähigkeit sollten erhalten bleiben.

Wie wichtig eine Verbesserung dieser funktionellen Parameter für die Patienten ist, zeigt die EMPATHY-Studie [11]. In der prospektiven, nicht-interventionellen Multicenter-Studie wurden 2576 Patienten mit DPNP vor Beginn beziehungsweise Umstellung der Schmerztherapie befragt, welche Erwartungen sie neben der Schmerzlinderung an die kommende Behandlung haben. Fast jeder Dritte wünscht sich, generell wieder aktiver sein zu können und jeder Vierte möchte wieder besser gehen können; für 15% ist eine Verbesserung der Schlafqualität ein wichtiges Ziel (Abb. 1).

## Vergleichbare Schmerzwirksamkeit von Duloxetin und Pregabalin

Die pharmakologische Wirkung von Duloxetin beruht auf der selektiven und verhältnismäßig ausgewogenen Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin im Gehirn und Rückenmark. Durch die Erhöhung der Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt wird die Wirkung der deszendierenden schmerzhemmenden Bahnen verstärkt. „Die analgetische Potenz, die Duloxetin dabei entwickelt, ist vergleichbar mit der von Pregabalin“, so Maier. Das legen indirekte Vergleiche nahe – ein direkter Vergleich der beiden Substanzen zeigte nun, dass der SSNRI dem Antikonvulsivum gleichwertig ist [12]. In dieser offenen, multizentrischen Phase-IV-Studie wurden 407 Patienten mit Diabetes mellitus randomisiert, die auf

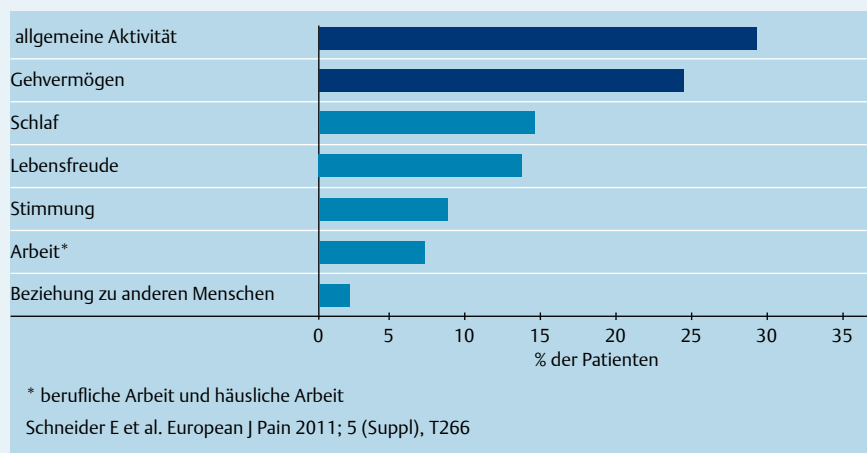


Abb. 1 Patientenerwartungen an die Schmerztherapie – Ergebnis der EMPATHY-Studie.



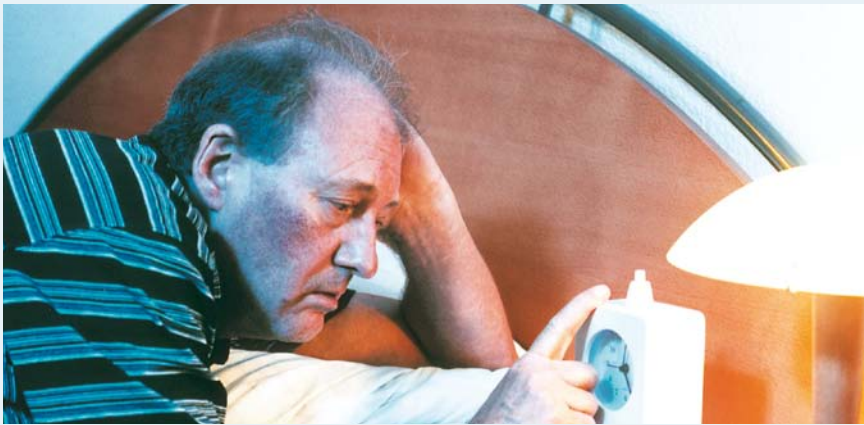


Bild: Kohites Klewes

Gabapentin in einer stabilen Dosis von mindestens 900mg/d nur unzureichend analgetisch ansprechen (definiert als  $\geq 4$  Punkte auf einer numerischen Skala mit 0–10 Punkten zur Beurteilung der täglichen Schmerzen). Sie erhielten entweder Duloxetin (60mg/d) oder Pregabalin (300mg/d) oder Duloxetin zusätzlich zur fortgeführten Gabapentin-Behandlung. Das Ergebnis in Woche 12 (Abb. 2): Die mittlere Schmerzreduktion unter der zugelassenen Monotherapie mit Duloxetin (60mg/d) betrug am Endpunkt der Studie  $-2,6$  Punkte auf der Visuellen Analogskala (VAS) gegenüber  $-2,1$  Punkten bei Gabe von Pregabalin. Damit war die Nichtunterlegenheit von Duloxetin nachgewiesen. In den sekundären Zielparametern „durchschnittliche Schmerzen“ ( $p=0,03$ ) und „schlimmste Schmerzen“ ( $p=0,04$ ) im Brief Pain Inventory (BPI) zeigte sich zudem eine signifikant stärkere Verbesserung von Duloxetin gegenüber Pregabalin [12].

**Funktionsfähigkeit wiederherstellen**

Ein Vorteil von Duloxetin ist ferner dessen im Allgemeinen gute Verträglichkeit:

Es kommt in der Regel weder zu sedierenden Effekten noch zu Gewichtssteigerungen [13]. Über die analgetische Wirksamkeit hinaus kann Duloxetin auch die belastenden funktionellen Beeinträchtigungen verbessern. Armstrong et al. [14] konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Therapie mit Duloxetin die allgemeine Aktivität, das Gehvermögen und die Arbeitsfähigkeit signifikant verbessert. Auch die Schlafqualität und die Lebensfreude steigerten sich während der 12-wöchigen Behandlung signifikant stärker verglichen mit Placebo. Damit kann Duloxetin einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, die Erwartungen der Patienten, wie sie in der EMPATHY-Studie [11] formuliert wurden, zu erfüllen.

**Positive Erfahrungen überschreiben Schmerzgedächtnis**

Für eine erforderliche regelmäßige Kontrolle des Therapieverlaufs seien Tagebücher eine der besten Möglichkeiten, erklärte Maier. Während konventionelle Schmerzfragebögen jedoch eher die Schmerzhäufigkeit und -intensität dokumentieren und den Patienten damit auf

das Symptom fixieren, verfolgt das Aktivitätentagebuch – eine gemeinsame Entwicklung von Lilly Deutschland, Prof. Dr. Herta Flor vom Institut für Neuropsychologie und klinische Psychologie in Mannheim und dem Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) – einen neuen Ansatz. Das Tagebuch lenkt die Aufmerksamkeit des Patienten auf positive Veränderungen im Verlauf der Therapie, statt zum Beispiel nach dem Grad der Beeinträchtigung zu fragen. Auf einer Skala von 0–10 bewertet der Patient darin täglich seine Schmerzfreiheit, seine Aktivität im Alltag, die Qualität der Stimmung und des Schlafs sowie sein Vertrauen in die Behandlung. Als Wochenscore zusammengefasst zeigen hohe Werte eine positive Entwicklung an und können diese weiter verstärken. Dieses innovative Konzept der Verlaufsbeobachtung setzt auf die Erkenntnis, dass das Schmerzgedächtnis aufgrund der hohen Plastizität des ZNS durch angenehme, positive Erfahrungen im Sinne eines Relearnings überschrieben werden kann [15].

Michael Koczorek, Bremen

**Literatur**

- 1 Barrett AM et al. Pain Med 2007; 8 (Suppl 2): S50–S62
- 2 Ziegler D et al. Pain Med 2009; 10: 393–400
- 3 Galer BS et al. Diabetes Res Clin Prac 2000; 47: 123–128
- 4 Herman WH, Kennedy L. Diabetes Care 2005; 28: 1480–1481
- 5 Daousi C et al. Diabet Med 2004; 21: 976–982
- 6 [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_neuro/index\\_html](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/index_html)
- 7 Boussegon R et al. BMJ 2011; 343: d4169
- 8 Diener H-C, Putzki N (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Thieme Verlag, 4. Auflage 2008: 630–639
- 9 Attal N et al. Europ J Neurology 2010; 17: 1113–1123
- 10 [www.nice.org.uk/guidance/CG96](http://www.nice.org.uk/guidance/CG96)
- 11 Schneider E et al. Eur J Pain 2011; 5 (Suppl 1): T266
- 12 Tanenberg RJ et al. Mayo Clin Proc 2011; 86: 615–624
- 13 Fachinformation Cymbalta®, Stand: Juli 2011
- 14 Armstrong DG et al. Pain Med 2007; 8: 410–418
- 15 Flor H et al. Neuro Rehabilitation 2009; 25: 19–27

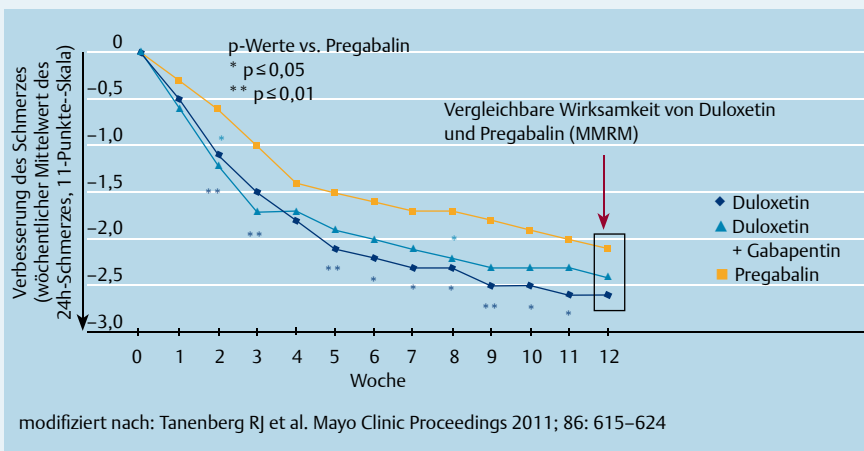


Abb. 2 Tanenberg 2011: Vergleichbare Schmerzreduktion von Duloxetin und Pregabalin.

Quelle: Satellitensymposium „Zu Risiken und Nebenwirkungen beim Patienten mit Diabetes mellitus“, im Rahmen der 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft am 16. Mai 2012 in Stuttgart. Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch Lilly Deutschland.

## Kampfansage für Typ-2-Diabetes

## EU-Parlament fordert Strategien zur Vorbeugung und Prävention



Ungefähr 32 Mio. EU-Bürger haben Diabetes, nochmal so viele zeigen eine eingeschränkte Glukosetoleranz, die sich sehr leicht zu einem klinisch manifesten Diabetes entwickeln kann. Bis 2030 könnte die Zahl der Erkrankungen um 16,6% auf 37 Mio. steigen.

Diabetes ist jährlich für 325 000 Todesfälle in der EU verantwortlich; als Ursache gilt unter anderem das stets zunehmende Problem der Übergewichtigkeit der europäischen Bevölkerung. Alarmierende Zahlen, die zum Handeln auffordern. Das EU-Parlament reagiert und verabschiedete Mitte März 2012 einen Aktionsplan. Eine Strategie ist die Reduzierung von Risikofaktoren wie Übergewicht und

Adipositas [1]. Das medizinisch betreute, ambulante Ernährungskonzept von Bodymed bietet ein strukturiertes Programm für Übergewichtige und Adipöse.

#### Bodymed-Ernährungskonzept – Qualitätsmanagement in der Diabetes-Basistherapie

Das ärztlich betreute, strukturierte Schulungsprogramm zur Lebensstilintervention basiert auf einer eiweißoptimierten Ernährung und Steigerung der körperlichen Aktivität. Zeitweise kommen Meal-Replacements zum Einsatz. Eine Studie mit 85 übergewichtigen Diabetikern bestätigt den Nutzen dieser Ernährung: Die Teilnehmer des 12-wöchigen Kursprogramms verloren im Durchschnitt 7,7 kg Körpergewicht, 66% davon über Körperfett. Hiervon profitierten auch alle Stoffwechselfparameter: der HbA<sub>1c</sub>-Wert fiel deutlich unter 7 (6,7%), so konnte die diabetesspezifische Medikation wesentlich reduziert werden. Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie systolischer und diastolischer Blutdruck verbesserten sich ebenfalls deutlich [2].

#### Langzeiterfolg nachgewiesen

Für eine effektive und nachhaltige Gewichtsabnahme ist der Erhalt der Muskulatur

#### Das macht Bodymed so erfolgreich

- Aus der Praxis für die Praxis entwickelt
- Seit 2 Jahrzehnten erfolgreich am Markt
- Strukturiertes Schulungskonzept für Ärzte zur Adipositas-therapie
- Über 600 Ärzte in Deutschland, Österreich und der Schweiz arbeiten mit dem Bodymed-Ernährungskonzept

(energieverbrauchendes Gewebe) von besonderer Bedeutung. Die Programmteilnehmer konnten die fettfreie Masse, die stoffwechselaktive Masse sowie das Körperwasser, jeweils in Prozent, nicht nur aufrechterhalten, sondern noch deutlich steigern.

Informationen und Studien zur Stoffwechselfoptimierung können angefordert werden unter: [www.bodymed.com/studien](http://www.bodymed.com/studien).

#### Literatur

- 1 Pressemitteilung Europäisches Parlament, 13. März 2012, [www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+IM-PRESS+20120313IPR40731+0+DOC+PDF+V0//DE&language=DE](http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+IM-PRESS+20120313IPR40731+0+DOC+PDF+V0//DE&language=DE)
- 2 Walle H, Becker C. Übergewicht und Typ-2-Diabetes mellitus. Ergebnisse eines ärztlich betreuten, ambulanten Gewichtsreduktionsprogramms bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Adipositas 3/2010

Quelle: Pressemitteilung Bodymed AG

## Insulinpflichtiger Diabetes

## Neue Pen-Nadel verbessert den Komfort für Menschen mit Diabetes

Seit Mai 2012 sind die Micro-Fine Ultra™ Pen-Nadeln mit 5-fach Schliff in Deutschland auf dem Markt. Diese neue Technologie verbessert den Injektionskomfort für Menschen mit Diabetes.

#### Neue Pen-Nadel weniger schmerzhaft

In einer Patientenstudie wurden die Pen-Nadeln mit 5-fach Schliff (Pentapoint™ Technologie) im Vergleich zu den herkömmlichen Pen-Nadeln mit 3-fach Schliff als weniger schmerzhaft, einfacher einzuführen und angenehmer beurteilt. Studien weisen darauf hin, dass ein Fünftel bis ein Drittel aller Menschen mit Diabetes sich ihre Insulininjektionen nur widerstrebend oder ungerne verabreichen. Zu den genannten Gründen zählt auch die Angst vor Nadeln. Außerdem hat sich gezeigt, dass

Patienten, die über Schmerzen bei der Injektion klagen oder denen die Injektionen peinlich sind, ihre Insulininjektionen häufiger absichtlich auslassen. Die neue Pen-Nadel verringert die benötigte Kraft zum Einstechen der Nadel in die Haut um durchschnittlich 23% und führt zu einer klinisch nachweisbaren Reduzierung des Injektionsschmerzes. Dieser höhere Komfort und die vereinfachte Anwendung können dazu beitragen, dass Diabetiker die verordneten Insulininjektionen besser einhalten und damit die Behandlungsergebnisse verbessern. Die Nadelspitzen sind durch den 5-fach Schliff schlanker und flacher. Sie dringen spürbar leichter in die Haut ein und bieten eine komfortablere Injektion als Nadeln mit herkömmlichem 3-fach Schliff. Die neuen Pen-Nadeln

gibt es in den Längen 4 mm, 5 mm, 8 mm und 12,7 mm (12,7 mm mit herkömmlichen 3-fach Schliff, aber jetzt auch mit thin wall Technologie). Die Pen-Nadeln haben neu gestaltete Verpackungen und neue Pharmazentralnummern (PZN),

#### Kurze Pen-Nadel genauso effektiv wie längere

Die 4 mm Pen-Nadel ist bei Patienten jeglicher Körperstatur nachweislich genauso effektiv wie längere Nadeln. Sie ermöglicht eine äquivalente Blutzuckerkontrolle bei noch zuverlässigerer Verabreichung der Insulindosis in das subkutane Gewebe, da gleichzeitig das Risiko einer Injektion in Muskelgewebe verringert wird.

Quelle: Pressemitteilung BD (Becton, Dickinson and Company)