

## Typ-2-Diabetes – ein heterogenes Krankheitsbild

## Gefragt ist eine patientenzentrierte, individualisierte Therapie

In der modernen Diabetologie geht es längst nicht mehr nur um den Blutzucker. Die Behandlung muss vielmehr den ganzen Patienten im Blick haben, sich an seiner generellen Stoffwechselsituation ausrichten und auch die Lebenssituation und die soziale Einbindung des Patienten und dessen individuelle Bedürfnisse berücksichtigen. „Wir bewegen uns immer mehr weg von der glukozentrierten und hin zu einer patientenzentrierten Behandlung“, betonte Dr. Marcel Kaiser, Diabetologische Schwerpunktpraxis in Frankfurt, bei einem Post-EASD-Pressgespräch in Köln. Er führte als Beleg hierfür das gemeinsame Positionspapier der internationalen und europäischen Fachgesellschaften ADA (American Diabetes Association) und EASD (European Association for the Study of Diabetes) an, in dem explizit eine patientenzentrierte Therapie des Typ-2-Diabetes gefordert wird [1].

#### Algorithmus mit Spielraum für individualisiertes Vorgehen

Der Typ-2-Diabetes ist laut Kaiser ein heterogenes Krankheitsbild, was sich in den Therapiestrategien niederschlägt: „Es ist ein Unterschied, ob wir einen hochbetagten Patienten zu behandeln haben oder eine rüstige Rentnerin, die noch sehr mobil ist, oder hingegen einen berufstätigen Mann in den besten Jahren“, erläuterte der Diabetologe. Das Therapieziel muss in allen Fällen in einer ganzheitlichen Risikoreduktion bestehen. Wie diese zu wirken ist, ist nach Kaiser individuell festzulegen und mit dem Patienten abzustimmen. Neben der Einstellung des Blutzuckers spielt hierbei vor allem das Hypoglykämierisiko eine wesentliche Rolle.

Der im ADA/EASD-Positionspapier formulierte Therapiealgorithmus sieht initial eine Änderung des Lebensstils sowie eine Therapie mit Metformin vor. Wenn dies nicht ausreichend ist, wird eine Zweifachkombination und gegebenenfalls eine Dreifachkombination sowie eine Insulintherapie empfohlen. Welches Therapeutikum im Einzelfall in der zweiten und dritten Stufe der Therapie zu wählen ist, hängt von der Situation des Patienten ab. Steht die Vermeidung einer Hypoglykämie im Vordergrund, so ist neben Metformin laut Kaiser ein GLP-1-basiertes Therapeutikum wie beispielsweise das humane-GLP-1-Analogon Liraglutid (Victoza®) einzusetzen. Dies

ist ebenso der Fall, wenn therapeutisch auch eine Gewichtsreduktion anzustreben ist.

#### Zielkorridor statt strenger Zielmarken

Der neuen Betrachtungsweise des Diabetes mellitus trägt auch die aktuell überarbeitete Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes Rechnung [2]. Denn in der neuen NVL werden keine konkreten Zielvorgaben mehr gemacht. Es wurden vielmehr Zielkorridore formuliert. So ist beispielsweise beim  $HbA_{1c}$ -Wert ein Zielkorridor von 6,5–7,5% angegeben, was nach Kaiser Spielraum für eine individuell angepasste Diabetestherapie lässt.

Dabei sind stets der Nutzen und die potenziellen Risiken der gewählten Substanzen insbesondere auch im Hinblick auf Hypoglykämien sowie eine Gewichtszunahme abzuwägen. Es geht zudem nicht nur um die Höhe der Blutzuckerwerte, zu den Therapiezielen gehört explizit auch die Verbesserung der Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit und der Therapieadhärenz, zitierte der Diabetologe die NVL. Dazu Kaiser: „Starre Therapieschemata im Sinne einer Stufentherapie werden den medizinischen Erfordernissen und auch den individuellen Patienten nicht gerecht und sind nicht mehr leitlinienkonform“.

#### Frühe optimale Diabetestherapie zahlt sich langfristig aus

Dabei sollte laut Prof. Dr. Werner Kern, Endokrinologikum Ulm, schon von Krankheitsbeginn an eine möglichst optimale Diabetestherapie erfolgen. Das zahlt sich auf lange Sicht aus: „Wird der Blutzucker

von Anfang an ideal eingestellt, so profitieren die Patienten davon noch viele Jahre später“, so Kern [3]. Es kommt nach seinen Worten dann seltener zu mikro- wie auch makrovaskulären Ereignissen. Es besteht eine praktisch lineare Korrelation zwischen der kardiovaskulären Ereignisrate und der Qualität der Therapie im frühen Erkrankungsstadium, wie eine Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 16 Jahren dokumentiert [4].

Aktuellen Daten einer Beobachtungsstudie zufolge konnte durch einen frühzeitigen Einsatz einer GLP-1 basierten Therapie mit Liraglutid eine ausgeprägtere  $HbA_{1c}$ -Senkung erzielt werden als bei späterem Behandlungsbeginn. Nach dem Ergebnis der EVIDENCE-Studie [5] wurde der  $HbA_{1c}$ -Wert bei Patienten, die Liraglutid erst nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren erhielten, im Mittel um 0,76% gesenkt, ein laut Kern „ohne Zweifel klinisch bedeutsamer Effekt“. Ausgeprägter aber war mit einer  $HbA_{1c}$ -Reduktion von 1,01% der Therapieeffekt bei Behandlungsbeginn nach einer Krankheitsdauer von 5–10 Jahren und von sogar 1,22%, wenn die Liraglutid-Gabe bereits in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung gestartet wurde (Abb. 1) [5]. Die am stärksten ausgeprägte  $HbA_{1c}$ -Senkung wurde mit einem Rückgang um 1,40% bei Patienten erwirkt, die vor Liraglutid mit nur einem anderen Antidiabetikum behandelt worden waren [5].

Das Fazit des Mediziners: „Liraglutid verbessert die Blutzuckereinstellung am deutlichsten bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer und geringer Vormedikation – dann also, wenn die Weichen ge-

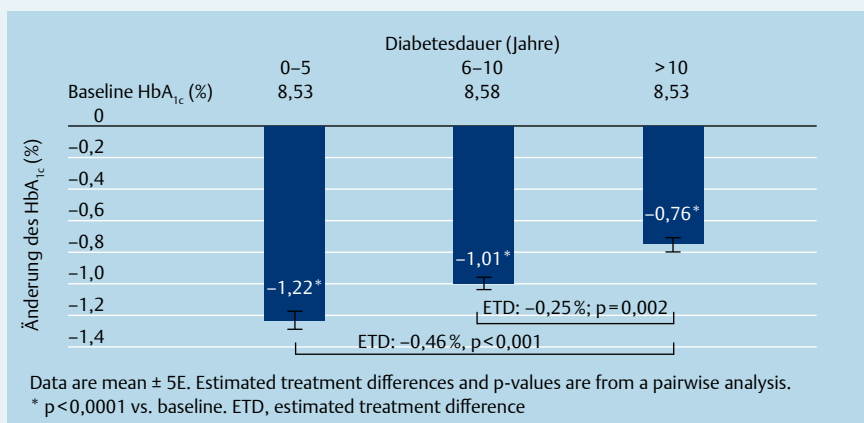


Abb. 1 Die mittlere  $HbA_{1c}$ -Reduktion unter Liraglutid ist besonders hoch, wenn die Behandlung schon frühzeitig gestartet wird [mod. nach 5].

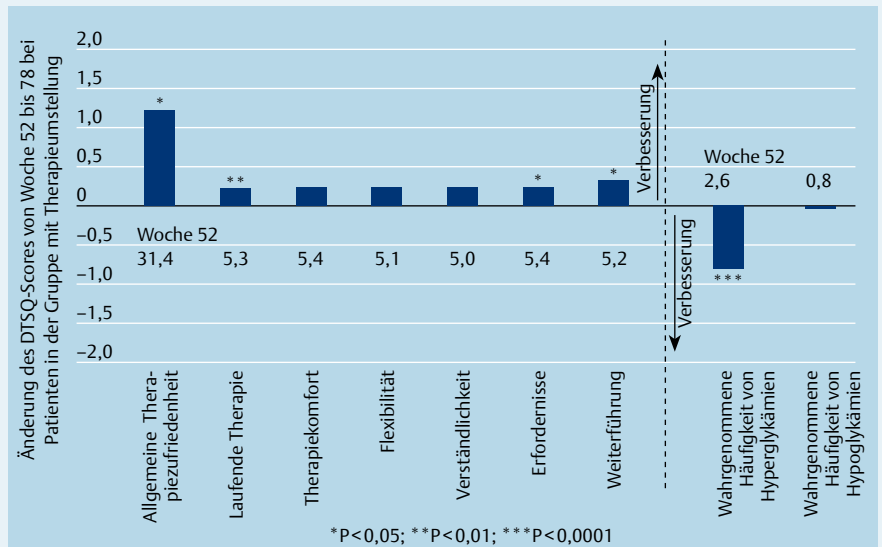
stellt werden für die kommenden Jahre und auch für das langfristige Risiko kardiovaskulärer Ereignisse“.

**Inkretin-basiert ist nicht gleich Inkretin-basiert**

Nicht alle Inkretin-basierten Strategien sind gleich in ihrer Wirksamkeit und auch im Hinblick auf die Therapiezufriedenheit gibt es deutliche Unterschiede. Das belegt nach Kern eine Studie, bei der Patienten zusätzlich zu Metformin zunächst mit dem DPP-4-Hemmer Sitagliptin behandelt wurden und die Therapie nach einem Jahr auf das humane-GLP-1-Analogon Liraglutid umgestellt wurde [6, 7]. Zwar wurde durch Sitagliptin eine stabile Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes erwirkt, die Umstellung auf Liraglutid aber führte laut Kern zu einer weiteren signifikanten Absenkung des HbA<sub>1c</sub>. Unter dem DPP-4-Inhibitor wurde ein leichter Gewichtsrückgang registriert, durch die Umstellung auf Liraglutid konnte die Gewichtsreduktion aber erheblich verstärkt werden, es resultierte eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes um durchschnittlich 1,6kg unter Liraglutid 1,2mg bzw. 2,5kg bei der 1,8mg Dosierung [7]. Bemerkenswert ist nach Kern ein weiterer Effekt: Unter Liraglutid erreichten eindeutig mehr Patienten das vereinbarte Therapieziel. War dieses als HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7% unter Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme definiert, so erreichten dieses Ziel unter dem DPP-4-Inhibitor rund 18%, jedoch unter Liraglutid etwa die Hälfte der behandelten Patienten (Liraglutid 1,8mg) bzw. rund 40% unter 1,2mg Liraglutid [6].

**Patienten bevorzugten Injektion**

Dies schlägt sich nach Kern in einer höheren Therapiezufriedenheit nieder: Obwohl



**Abb. 2** Nach Umstellung der Behandlung von Sitagliptin auf Liraglutid steigt die Therapiezufriedenheit der Patienten signifikant an. nach Pratley R et al. Diabetes Care 2012; 35: 1986–1993

die Behandlung nach der Umstellung statt mit Tabletten per subkutaner Injektion erfolgte und zudem initial mit mehr Übelkeit verbunden war, ergab sich insgesamt bei der Befragung der Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens eine signifikant höhere Therapiezufriedenheit unter Liraglutid (Abb. 2). Das bekräftigt eine Befragung der Patienten nach ihrer Therapiepräferenz nach Aufklärung über die Wirkung, Nebenwirkungen und Art der Anwendung. Fast 2/3 der Patienten gaben an, bei ihrer Diabetes-therapie die Einnahme von Liraglutid zu bevorzugen [8]. Wird mit Metformin plus Liraglutid das vereinbarte Therapieziel nicht erreicht, so ist nach Kern eine Add-on-Gabe von Insulin detemir empfehlenswert. Die Behandlung bewirkt eine weitere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>. Das geschieht Studien zufolge in aller Regel, ohne dass es zu einer Gewichts-

zunahme unter der Gabe des langwirksamen Insulinanalogons kommt [9].

Christine Vetter, Köln

**Literatur**

- 1 Inzucchi S et al. Diab Care 2012; 35: 1364–1379
- 2 Nationale Versorgungsleitlinie. www.versorgungsleitlinien.de
- 3 Thurnbull FM et al. Diabetologia 2009; 52: 2288–2298
- 4 Duckworth W. 69. ADA 2009 Symposium
- 5 Penformis A et al. EVIDENCE-Studie. 49. EASD 2013, Barcelona
- 6 Pratley R et al. Int J Clin Pract 2011; 65, 4: 397–407
- 7 Pratley RE et al. Diabetes Care 2012; 35 (10): 1986
- 8 Evans M et al. Diabetes Ther 2013; 4: 27–40
- 9 Rosenstock J et al. J Diab Compl 2013 (in press)

Quelle: Media Lunch post-EASD: „Individualisierte Therapiekonzepte des Diabetes Typ 2 – vom Zielkorridor zum Patient Need“, am 17. Oktober 2013 in Köln. Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

**Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexPen®). Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill®).** Wirkstoff: Insulin detemir. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 100 E/ml Insulin detemir, gentechnisch hergestelltes rekombinantes DNS in Saccharomyces cerevisiae. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren. Auch in Kombination mit oralen Antidiabetika, schnell wirkenden Insulinen oder als Zusatzmedikation zu Liraglutid (Victoza®). **Art der Anwendung:** Nur zur s. c. Injektion. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin detemir oder einen der sonstigen Bestandteile. Vorsicht bei der Kombination mit Pioglitazon (Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz). Eine Behandlung während der Schwangerschaft kann unter Abwägung des potentiellen Nutzens gegen das möglicherweise erhöhte Risiko eines ungünstigen Schwangerschaftsausgangs in Betracht gezogen werden. Es ist nicht bekannt, ob Insulin detemir in die Muttermilch übergeht. Ggf. ist in Schwangerschaft und Stillzeit eine Dosisanpassung notwendig. **Nebenwirkungen:** Hypoglykämien. Sehstörungen oder Ödeme zu Beginn der Behandlung. Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Entzündungen, Juckreiz und Blutergüsse). Lipodystrophien an der Injektionsstelle. Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria und Ausschläge; sehr selten generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, die lebensbedrohlich sein können. Bei schneller Verbesserung der Blutzuckereinstellung vorübergehende Verschlechterung der diabet. Retinopathie und revers. akute schmerzhaftige Neuropathie. **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Stand:** März 2012

**Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.** Wirkstoff: Liraglutid. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 6 mg/ml Liraglutid. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in Saccharomyces cerevisiae. **Sonstige Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglykol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff oder in Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion, wenn trotz maximal verträglicher Dosis bei der Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Monotherapie oder trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. **Art der Anwendung:** Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Einweg-Injektionsnadeln entwickelt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bestehende oder geplante Schwangerschaft, Stillzeit, Typ 1 Diabetes, diabetische Ketoazidose, Patienten unter 18 Jahren. Die Anwendung von Victoza® wird bei mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung einschließlich terminaler Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung, entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese Patienten mit bereits bestehender Insulintherapie nicht empfohlen. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Victoza® abzusetzen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen, vorübergehende Übelkeit u. Durchfall (mit Gefahr der Dehydrierung). Häufig: Hypoglykämie, Erbrechen, Verstopfung, abdominale Beschwerden (z.B. Schmerzen und Spannungsgefühl), Dyspepsie, Nasopharyngitis, Bronchitis, Anorexie, verminderter Appetit, Schwindel, Gastritis, virale Gastroenteritis, Blähungen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnschmerzen, Erschöpfung, Fieber, Antikörperbildung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag. Gelegentlich: Neoplasmen der Schilddrüse, Erhöhung der Calcitonin-Konzentration im Blut, Struma, Urtikaria, Unwohlsein, Dehydrierung mit Verschlechterung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Juckreiz. Selten: Angioödem, anaphylakt. Reaktion. Sehr selten: Pankreatitis (einschl. nekrotisierende Pankreatitis). Häufigkeit nicht abschätzbar: Erhöhter Puls. **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Stand:** März 2013

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie (DPNP)

## Therapiebeginn mit Duloxetin kann Schmerz, Schlaf und Alltagsaktivitäten verbessern

Etwa jeder 5. Diabetiker entwickelt eine schmerzhafte diabetische Polyneuropathie [1], berichtete Priv.-Doz. Dr. Rainer Freynhagen, Tutzing, im Rahmen eines Pressegesprächs beim Deutschen Schmerzkongress. Bedingt durch die Schmerzen erfährt die Mehrzahl der Patienten deutliche Beeinträchtigungen von Lebensfreude, Schlaf, Mobilität, Arbeits- und Freizeitaktivitäten [2]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ empfiehlt als realistische Behandlungsziele eine Schmerzreduktion um 30–50%, eine Verbesserung von Schlaf und Lebensqualität sowie die Erhaltung sozialer Aktivitäten und der Arbeitsfähigkeit anzustreben [1]. Dass die Verbesserung der Funktionsbeeinträchtigungen auch für die Patienten eine hohe Priorität hat, belegen die Ergebnisse der EMPATHY-Studie: Demnach erwarten die Betroffenen von einer effektiven Therapie der DPNP primär eine Zunahme der Aktivität und des Gehvermögens, gefolgt von einer Verbesserung von Schlaf, Lebensfreude, Stimmung sowie Arbeits- und Kontaktfähigkeit [3]. Angesichts der breiten Therapieziele, die Schmerz- und Funktionsverbesserungen umfassen, sei die Therapieentscheidung für den behandelnden Arzt eine Herausforderung, so Freynhagen. Mit Duloxetin (Cymbalta®) und Pregabalin sind 2 Firstline-Medikamente verfügbar, die als einzige sowohl von der FDA als auch von der EMA zur Pharmakotherapie der DPNP zu-

gelassen sind. Im klinischen Alltag stelle sich aber die Frage, mit welcher Substanz die Therapie begonnen werden sollte und welche Strategie bei inadäquatem Ansprechen einzuschlagen sei – Dosiserhöhung oder Kombinationstherapie. Denn bisher gab es keine Evidenz aus klinischen Studien, auf die sich der Arzt bei der Therapieentscheidung stützen konnte.

#### COMBO-DN: Therapiestrategien im Vergleich

Antworten auf diese für die tägliche Praxis relevanten Fragen lieferten die Ergebnisse der COMBO-DN-Studie, der bisher größten randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie bei DPNP [4]. In der Studie wurden 804 erwachsene Patienten behandelt, die unter einer peripheren, schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie litten (24-Stunden-Durchschnittsschmerz von  $\geq 4$  auf der modifizierten Kurzform des Brief Pain Inventory, BPI-MSF). Zunächst erhielten die Patienten entweder Duloxetin (60 mg/d) oder Pregabalin (300 mg/d). Nach 8 Wochen wurden die Non-Responder (<30% Verbesserung im BPI-MFS) entweder auf eine Kombinationstherapie mit Duloxetin (60 mg/d) und Pregabalin (300 mg/d) eingestellt oder erhielten eine Monotherapie der initial verabreichten Substanzen in maximaler Dosierung (Duloxetin 120 mg/d bzw. Pregabalin 600 mg/d). Als sekundäres Studienziel wurde untersucht, ob von einer der beiden

Substanzen in der initialen Monotherapie eine stärkere Schmerzreduzierung zu erwarten ist.

Am Ende der initialen Monotherapiephase war Duloxetin (60 mg/d) sowohl in Bezug auf die Schmerzreduktion als auch auf die Responderraten gegenüber Pregabalin (300 mg/d) signifikant überlegen. Unter Duloxetin erreichten 52,0% der Patienten eine Schmerzreduktion  $\geq 30\%$  gegenüber 36,9% unter Pregabalin ( $p < 0,001$ ). Bei 40,3% der mit Duloxetin behandelten Patienten nahmen die Schmerzen sogar um  $\geq 50\%$  ab (Pregabalin: 27,8%;  $p < 0,001$ ). Auch in Bezug auf die aus Patientensicht relevanten Therapieziele [3] schnitt Duloxetin in der Initialtherapie signifikant besser ab (Abb. 1). Diese Ergebnisse sprechen dafür, bei Patienten mit einer DPNP initial für 8 Wochen Duloxetin in der üblichen Dosierung von 60 mg/d zu verabreichen, hob Freynhagen hervor.

Am Ende der zweiten Studienphase, in der ausschließlich die Non-Responder untersucht wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der analgetischen Wirkung einer Kombinationstherapie und einer maximal dosierten Monotherapie mit Duloxetin bzw. Pregabalin (gepoolte Analyse). Im Vergleich zur Hochdosis-Monotherapie zeigte sich in der Kombinationsgruppe zwar eine nominell höhere 50%-Responderrate, die jedoch nicht signifikant war (39,4 vs. 52,1%;  $p = 0,068$ ).

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

#### Literatur

- 1 Nationale VersorgungsLeitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001-el\\_S3\\_Neuropathie\\_bei\\_Diabetes\\_2011-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001-el_S3_Neuropathie_bei_Diabetes_2011-11.pdf)
- 2 Galer BS et al. Diabet Res Clin Pract 2000; 47: 123–128
- 3 Schneider E et al. Eur J Pain 2011; 5 (Suppl): T266
- 4 Tesfaye S et al. Pain 2013; May 31. pii: S0304-3959(13)00285-6. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043. [Epub ahead of print]

Quelle: Pressegespräch „Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie – Helfen neue Daten bei der Optimierung der Behandlung?“ im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses, am 24. Oktober 2013 in Hamburg. Der Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch Lilly Pharma.

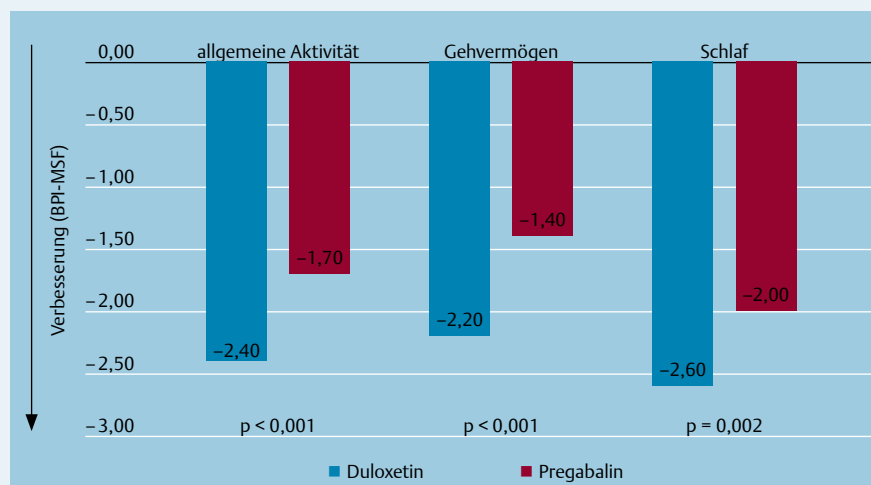


Abb. 1 COMBO-DN-Studie: Signifikante Verbesserung funktioneller Beeinträchtigungen unter Duloxetin (60 mg/d) gegenüber Pregabalin (300 mg/d) nach achtwöchiger Monotherapie [mod. nach 4].

## Neues Basalinsulin

## Langwirksames Insulin – aktuelle Studienübersicht

Insulin degludec ist ein neues Basalinsulin mit einem stabilen Zeit-Wirkungsprofil, einer niedrigen intraindividuellen Variabilität und einem langen blutzuckersenkenden Effekt, der über 42 Stunden anhält [1–3]. In klinischen Studien zeigte Insulin degludec (Tresiba®) im Vergleich zu Insulin glargin ein geringeres Hypoglykämierisiko bei effektiver glykämischer Kontrolle [4].

Leichte Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sind häufig: Insgesamt etwa 80% der Patienten haben diese Situation bereits erlebt – so die Ergebnisse von GAPP2™, einer großen Online-Erhebung, die Menschen mit Typ-2-Diabetes, die ein modernes Basalinsulin verwenden, befragte [5]. GAPP2™ zeigt darüber hinaus, dass auch leichte Hypoglykämien das Leben beeinträchtigen.

Am häufigsten nannten die Patienten folgende Aktivitäten, die durch die Unterzuckerung beeinträchtigt werden: Konzentrationsfähigkeit, Teilnahme an Sport und Bewegung, Leistungsfähigkeit bei der Arbeit und Spontaneität [6]. Besondere Vorteile könnte daher ein neues modernes Basalinsulin wie Insulin degludec haben, mit dem es wahrscheinlicher ist, eine gute glykämische Kontrolle ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko zu erreichen [4].

#### Metaanalyse: Niedrigeres Hypoglykämierisiko unter Insulin degludec

Das vergleichsweise niedrigere Hypoglykämierisiko unter Insulin degludec wird

durch eine Reihe klinischer Studien gezeigt. So verglich eine Metaanalyse die Anzahl an Hypoglykämien unter Insulin degludec und Insulin glargin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer mittelmäßigen Ausgangs-Blutzuckereinstellung ( $HbA_{1c}$  7,5–8,5%). In die Analyse wurden 5 offene, randomisierte Studien mit einer Dauer von 26 bzw. 52 Wochen eingeschlossen. Ergebnis: Unter Insulin degludec ( $n=930$ ) traten insgesamt 20% weniger Hypoglykämien auf als unter Insulin glargin ( $n=466$ ;  $p=0,02$ ), die nächtlichen Unterzuckerungen waren im Vergleich zu Insulin glargin um 31% reduziert ( $p=0,01$ ). Die Reduktion des  $HbA_{1c}$ -Wertes war in beiden Gruppen vergleichbar gut, der Nüchternblutzucker (NBZ) konnte unter Insulin degludec signifikant stärker gesenkt werden als unter Insulin glargin ( $p<0,01$ ) [7].

#### Weniger nächtliche Unterzuckerungen unter Insulin degludec bei Älteren

Das günstige Hypoglykämie-Profil von Insulin degludec konnte auch für die besonders vulnerable Gruppe geriatrischer Patienten bestätigt werden: Diese ebenfalls zuvor geplante Metaanalyse schloss 2 Studien zu Typ-1-Diabetes und 5 Studien zu Typ-2-Diabetes mit 910 Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ein. Es zeigte sich, dass die Gesamtrate bestätigter Hypoglykämien in diesem Patientenkollektiv unter Insulin degludec numerisch geringer war als unter Insu-

#### Sicherheit und Verträglichkeit von Insulin degludec

**Nierenfunktion:** Eine offene Parallelgruppenstudie ( $n=30$ ) zeigt, dass unterschiedlich starke Nierenfunktionsstörungen die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec nicht signifikant verändern. Auch eine Hämodialyse hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Profile von Insulin degludec [12].

**Leberfunktion:** Eine weitere offene Parallelgruppenstudie ( $n=24$ ) macht deutlich, dass es auch keine Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec zwischen Patienten mit Leberfunktionsstörung verschiedenen Ausmaßes bzw. ohne diese Einschränkung gibt [13].

**Lokale Verträglichkeit:** Eine Metaanalyse von 6 randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-3a-Studien, unterstreicht, dass lokale Reaktionen an der Injektionsstelle unter Insulin degludec nicht häufiger als unter Insulin glargin auftreten (3,6% bzw. 3,5%) [14].

lin glargin (Risikoverhältnis (RR) 0,82%, 95%-Konfidenzintervall 0,66–1,00). Die Raten nächtlicher Hypoglykämien lagen unter Insulin degludec sogar signifikant niedriger (–35%) als unter Insulin glargin (RR 0,65%, 95%-KI: 0,46–0,93) [8].

#### Insulin degludec vs. Insulin glargin: Kombierter Endpunkt häufiger erreicht

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Daten, die beim Europäischen Diabeteskongress (EASD) 2013 vorgestellt wurden: In einer gepoolten, retrospektiven Analyse aus 4 randomisierten, offenen, klinischen Treat-to-Target-Studien über 26 und 52 Wochen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes konnten Zinman et al. zeigen, dass es unter einer BOT mit Insulin degludec um 82% wahrscheinlicher ist, einen NBZ  $<90$  mg/dl (5 mmol/l) ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämien zu erreichen als mit Insulin glargin (OR=1,82; 95%-KI: 1,49–2,22;  $p<0,05$ ; Abb. 1) [9]. Eine große Metaanalyse aus 7 klinischen Studien mit Insulin degludec und Insulin glargin behandelten Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zeigte außerdem, dass bei Insulin degludec und Insulin glargin eine größere intraindividuelle und Von-Tag-zu-Tag-Variabilität des NBZ mit einer höheren Rate an bestätigten Hypoglykämien bei BOT-Patienten asso-

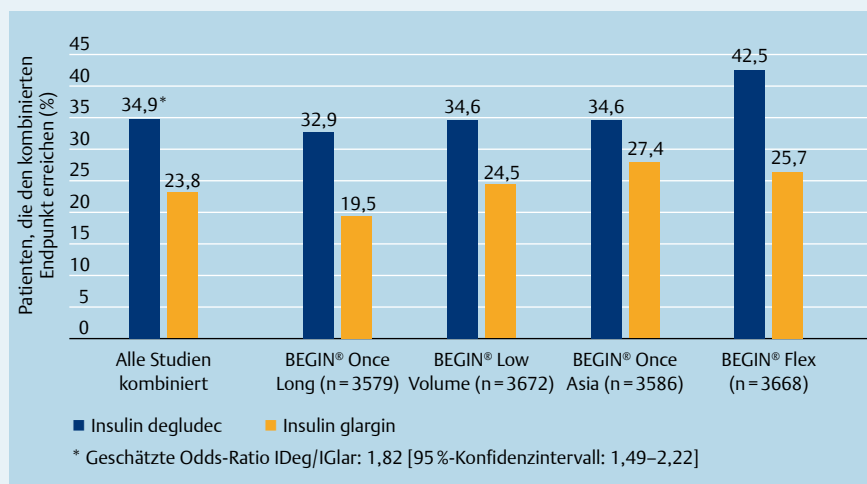


Abb. 1 Signifikant mehr Patienten unter Insulin degludec als unter Insulin glargin erreichten den NBZ-Zielwert ohne nächtliche Hypoglykämien – so das Ergebnis einer gepoolten Analyse von 4 Treat-to-Target-Studien [mod. nach 9].

Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes massiv unterschätzt



Dr. Marcel Kaiser

**Unterzuckerungen belasten Menschen mit Diabetes. Dr. Marcel Kaiser, niedergelassener Diabetologe in Frankfurt, warnt deshalb davor, die Konsequenzen von Hypoglykämien zu unterschätzen und empfiehlt bei der Auswahl einer bestimmten Therapieoption das Hypoglykämierisiko zu berücksichtigen.**

**?** Welche Relevanz haben Hypoglykämien in der Diabetes-Therapie?

**Kaiser:** Hypoglykämien sind klinisch höchst relevant. In den letzten Jahren haben wir gelernt, dass Hypoglykämien die Patienten nicht nur akut gefährden können, sondern langfristig eine Menge unerwünschter Begleiterscheinungen haben können – beispielsweise erhöhtes

kardiovaskuläres Risiko, EKG-Veränderungen oder Assoziationen mit Demenzen.

**?** Welche Bedeutung haben Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes?

**Kaiser:** Diese werden massiv unterschätzt unter anderem deshalb, weil viele der Patienten ihren BZ nicht so regelmäßig messen wie Menschen mit Typ-1-Diabetes und weil sie Hypoglykämien, die nachts auftreten, häufig nicht wahrnehmen. Viele Patienten erhöhen jedoch vorab die Nahrungsmenge um kritische Zeiten abzupuffern, ohne sich bewusst zu machen, dass sie dies wegen des Hypoglykämierisikos tun.

**?** Welche Konsequenzen hat dies für die Therapie?

**Kaiser:** Grundsätzlich sollten in der Diabetes-Therapie Hypoglykämien soweit wie möglich vermieden und Behandlungsoptionen mit geringem Hypoglykämie-

risiko bevorzugt werden. Substanzen mit einem per se hohen Hypoglykämierisiko wie z.B. Sulfonylharnstoffe sind für eine zeitgemäße Diabetes-Therapie im Sinne der Hypoglykämievermeidung nicht geeignet.

**?** Gibt es auch bei modernen Basalinsulinen Potenzial für Verbesserungen?

**Kaiser:** Moderne Basalinsuline haben ein deutlich niedrigeres Risiko für nächtliche Hypoglykämien als NPH-Insulin. Ich halte NPH-Insulin deshalb bei einer basal geführten Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes heute nicht mehr für zeitgemäß, da moderne Insuline mit dem flacheren Wirkverlauf in Bezug auf nächtliche Hypoglykämien viel vorteilhafter sind. Wünschenswert wäre jedoch die Verfügbarkeit moderner Basalinsuline mit einem noch niedrigeren Unterzuckerungspotenzial.

**!** Vielen Dank für das Gespräch!

ziiert ist. Eine Reduktion dieser Variabilität könnte die Hypoglykämierate der Patienten senken, so die Autoren der Studie [10].

**Verbesserter körperlicher Gesundheitszustand**

Dass Menschen mit Diabetes von Insulin degludec auch mit einem verbesserten körperlichen Zustand profitieren können, zeigen Daten von Rodbard et al.: In die randomisierte, offene Treat-to-Target-Studie wurden insulinnaive Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Insulin degludec oder Insulin glargin in Kombination mit oralen Antidiabetika behandelt. Nach 2 Jahren lagen bei vergleichbarem HbA<sub>1c</sub>-Wert die klinischen Hauptunterschiede zwischen beiden Basalinsulinen in der signifikant effektiveren Reduktion des NBZ und der

geringeren Anzahl bestätigter nächtlicher Hypoglykämien (p=0,02 bzw. p<0,01) unter Insulin degludec. Darüber hinaus verbesserten sich unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin sowohl der Gesamtscore für körperlichen Gesundheitsstatus als auch die Scores für physische Funktion und Körperschmerz signifikant. Die Autoren weisen auf die Möglichkeit hin, dass die Verringerung bestätigter nächtlicher Hypoglykämien zu den beobachteten Unterschieden des körperlichen Gesundheitszustands beitragen könnte [11].

**Literatur**

- 1 Heise T et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14: 859–864
- 2 Heise T et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14: 944–950
- 3 Kurtzhals P et al. Diabetes 2011; 60 (Suppl. 1): LB12

- 4 Ratner RE et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15: 175–184
- 5 Tahrani A et al. Diabetologia 2012; 55 (Suppl.1) 98–99
- 6 Brod M et al. Curr Med Res Opin 2012; 28: 1947–1958
- 7 Schumm-Draeger PM et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8: S55
- 8 Zeyfang A et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8: S17
- 9 Zinman B et al. Diabetologia 2013; 56 (Suppl. 1): S422
- 10 Bode B et al. Diabetologica 2013; 56 (Suppl. 1): S423
- 11 Rodbard HW et al. Diabetes 2013; 62 (Suppl. 1): A237–238
- 12 Merker L et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8: S56
- 13 Jaeckel E et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8: S55
- 14 Schmeisl GW et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8: S5

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

**Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexTouch®), Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexTouch®), Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill®), Wirkstoff:** Insulin degludec. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 100/200E/ml Insulin degludec, gentechnisch hergestelltes Saccharomyces cerevisiae mit Hilfe von rekombinanter DNS. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Auch in Kombination mit oralen Antidiabetika und schnell wirkenden Insulinen. **Art der Anwendung:** Nur zur s.c. Injektion. Tresiba® steht in 2 Stärken zur Verfügung, die Dosisanzeige zeigt stets die Anzahl der Einheiten, daher darf keine Dosisumrechnung bei Umstellung der Stärke vorgenommen werden. Bei Tresiba® 200 Einheiten/ml darf nicht mit einer Insulinspritze Insulin aus dem Fertigpen entnommen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin degludec oder einen der sonstigen Bestandteile. Vorsicht bei der Kombination mit Pioglitazon (Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz). Es liegen keine Daten über die Anwendung von Tresiba® in der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec in die Muttermilch übergeht. **Nebenwirkungen:** Hypoglykämien. Ödeme zu Beginn der Behandlung. Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Entzündungen, Juckreiz und Blutergrüsse). Lipodystrophien an der Injektionsstelle. Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria und Ausschläge; sehr selten generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, die lebensbedrohlich sein können. Bei schneller Verbesserung der Blutzuckereinstellung vorübergehende Verschlechterung der diabet. Retinopathie. **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand: Mai 2013

## Aktuelle Studiendaten

## Neue Evidenz für die Wirksamkeit der SGLT-2-Inhibition

Die Glukosurie zählt zu den Krankheits-symptomen eines Diabetes mellitus und zeigt in aller Regel einen entgleiten Zuckerstoffwechsel an. Als neues Therapieprinzip soll aber gerade diese Zuckerausscheidung mit dem Urin die Einstellung der chronischen Glukosestoffwechselstörung verbessern helfen. Dazu haben Wirkstoffe der Substanzklasse der SGLT-2 (Natrium-Glucose Cotransporter-2)-Inhibitoren bereits Eingang in die Behandlung des Typ-2-Diabetes gefunden. Für den Wirkstoffkandidaten Empagliflozin wurden nun auf der 49. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Barcelona aktuelle Studienergebnisse vorgestellt.

Prof. Dr. Bernard Zinman, Toronto, Ontario (Kanada), präsentierte gepoolte Daten aus 4 Phase-III-Studien zur Effektivität und Sicherheit des neuen Behandlungsansatzes mit Empagliflozin. Diese waren Teil eines groß angelegten Studienprogrammes mit insgesamt mehr als 14500 Patienten. Die aktuelle Auswertung umfasste Daten von 2477 Patienten, bei denen

der SGLT-2-Inhibitor entweder allein oder in verschiedenen Kombinationen mit anderen Antidiabetika über jeweils 24 Wochen versus Placebo getestet worden ist. Zum Ende der Untersuchung ergaben sich in Bezug auf den Glukosestoffwechsel und den Blutdruck durchweg positive Ergebnisse für Empagliflozin in den Dosierungen 10 bzw. 25 mg.

**Signifikante HbA<sub>1c</sub>-Senkung**

So wurde der HbA<sub>1c</sub> um 0,70 bzw. 0,76% signifikant gesenkt, während er unter Placebo nur um 0,08% zurück ging. Das Körpergewicht wurde um 2,05 bzw. 2,25 kg versus 0,24 kg unter Placebo reduziert und entwickelte sich somit ebenfalls günstig in Hinblick auf das metabolische Risikoprofil. Ferner gingen die Blutdruckwerte um 3,9/1,8 bzw. 4,3/2,0 mmHg versus 0,5/0,6 mmHg unter Placebo zurück. Hinsichtlich der Blutfette konnte allerdings keine einheitlich positive Entwicklung festgestellt werden. So stieg das LDL-Cholesterin um 3,1 bzw. 3,9 mg/dl unter Verum versus 0,8 mg/dl unter Placebo an.

Allerdings ging auch das HDL-Cholesterin unter den beiden Empagliflozin-Dosierungen um jeweils 2,7 mg/dl in die Höhe, während es unter Placebo unverändert blieb. Und schließlich gingen die Triglyceride um 9,7 bzw. 1,8 mg/dl zurück, und stiegen unter Placebo aber um 2,7 mg/dl an.

Insgesamt hielt Zinman diese Ergebnisse insbesondere vor dem Hintergrund für vielversprechend, dass SGLT-2-Inhibitoren unabhängig von der Betazellfunktion und einer bestehenden Insulinresistenz die Glukosespiegel senken können. Er begrüßte deshalb, dass in einer großen kardiovaskulären Outcome-Studie die langfristige Sicherheit von Empagliflozin geprüft wird, um die Substanz in naher Zukunft für die Therapie des Diabetes mellitus zur Verfügung stellen zu können.

Martin Wiehl, Königstein-Falkenstein

Quelle: Pressekonferenz „Evolution of Care – Managing Diabetes Today“ am 23. September 2013 im Rahmen der 49. Jahrestagung der EASD in Barcelona. Veranstalter: Boehringer Ingelheim und Lilly

Bild: istockphoto

## Innovative Technologie – modernes Design

## CE-Zeichen für symbolgesteuertes Blutzuckermessgerät

Die Zahlen sind niederschmetternd: Allein in Europa sterben jährlich noch immer 600 000 Menschen an den Folgen eines Diabetes mellitus, der zu den häufigsten chronischen Krankheiten gehört. Voraussetzung für ein erfolgreiches Diabetesmanagement ist ein möglichst exaktes Wissen über den individuellen Verlauf des Blutzuckerspiegels, prä- und postprandiale Blutzuckerkonzentrationen, das Auftreten von Hypoglykämien, den Einfluss körperlicher Aktivität, Stress und Krankheit und, last but not least, den Effekt therapeutischer Interventionen.

**Einfach für Arzt und Patient**

Blutzuckermessung mit neuester Technologie und modernstem Design gelingt mit dem FreeStyle Precision Neo Blutzucker- und Keton-Messsystem, das im Oktober 2013 das CE-Zeichen der Europäischen Gemeinschaft erhalten hat. Das neue symbolgesteuerte Messsystem unterstützt und vereinfacht das tägliche Diabetes-

management für Patient und Arzt. Dafür verfügt es über folgende Funktionen:

- kontraststarkes, symbolbasiertes Display für einfache Bedienbarkeit,
- schlankes Design,
- Blutzucker-Trendindikatoren, die Patienten über visuelle Signale benachrichtigen, wenn ihr Blutzuckerspiegel einen hypo- oder hyperglykämischen Verlauf nimmt,
- Insulindosisfunktion, mit der der Insulinplan im Messsystem einprogrammiert werden kann. Sind die Empfehlungen im Insulindosis-Lot sen hinterlegt, kann der Patient im Messsystem die aktuellen Insulindosen protokollieren. So lassen sich die protokollierten Insulindosen im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Blutzuckermessung verfolgen.

„Die exakte Erstellung des Blutzuckerprofils erleichtert die patientengerechte Einstellung deutlich. Denn es kann zielgenau

auf die individuellen Probleme reagiert werden“, machte der Diabetologe Dr. Gerry Rayman, Ipswich, auf dem diesjährigen Kongress der EASD in Barcelona deutlich.

**Seit Dezember 2013 in Deutschland erhältlich**

Das FreeStyle Precision Neo Messsystem ist die neueste Entwicklung auf Basis einer innovativen Technologie, die auch die Grundlage der bisherigen Precision und Optium Messsysteme bildet. Es wurde zur Verwendung mit den FreeStyle Precision Blutzucker- und Blutketon-Teststreifen konzipiert, die derzeit in Europa zur Verfügung stehen. Seit Dezember 2013 ist das innovative Blutzuckermessgerät in Deutschland erhältlich.

Dr. Beate Fessler, München

Quelle: Media Briefing „The next frontier in diabetes management“, am 23. September 2013 im Rahmen der 49. Jahrestagung der EASD in Barcelona. Veranstalter: Abbott