

Mit der richtigen Einstellung die Ziele erreichen

„Der fortschreitende Betazellverlust beim Diabetes mellitus Typ 2 im Laufe der Jahre erfordert immer wieder eine weitere Intensivierung der Therapie“, konstatierte Dr. Stephan Kress, Landau und machte deutlich: „Beim Einstieg in die Insulintherapie gilt es zunächst, nach dem Prinzip ‚Fix the fasting first‘ die basale Hyperglykämie zu adressieren.“ Dabei gilt es, ein Titrationsblutzuckerziel von 100 mg/dl anzustreben, forderte Prof. Thomas Forst, Neuss, um eine optimale Insulinantwort zu gewährleisten [1–3].

Neue Insulingeneration mit gleichmäßigerem Wirkprofil

Ein ideales (Verzögerungs-)Insulin zur basalunterstützten Therapie (BOT) muss, so Forst, die physiologischen Insulinspiegel so gut wie möglich spiegeln. Möglichst langsame und stabile Absorptionskinetiken tragen dazu bei, eine sichere und stabile Kontrolle insbesondere der Nüchternblutzuckerwerte zu gewährleisten. Mit der Entwicklung neuer, lang wirksamer Basalinsuline wie Insulin glargin U100 (Lantus®) kam man diesem Ziel schon deutlich näher: Sie versprechen ein gleichmäßigeres Wirkprofil, eine stabilere Blutzuckerkontrolle, weniger Hypoglykämien und eine größere Flexibilität bei der Injektion als NPH-Insulin.

Eine noch gleichmäßigere Wirkung über 24 Stunden ermöglicht jetzt Insulin glargin U300 (Toujeo®) [4, 5]. Denn durch die 3-fache Konzentration von Insulin glargin halbiert sich das Injektionsvolumen, und die Absorptionsfläche wird deutlich kleiner. Damit verringert sich auch die Absorptionsrate, was wiederum eine längere Halbwertszeit von 12–15 (U300) statt 10–12 Stunden (U100) bedingt [5]. „Insulin glargin U300 hat nur noch eine intra-individuelle Absorptionsvariabilität von Injektion zu Injektion von maximal 20% und das ist richtig gut“, so Forst. Zum Vergleich: Bei NPH-Insulin beträgt dieser Wert 50%!

Weniger Hypoglykämien, geringere Gewichtszunahme

Die Patienten profitieren von dem Einsatz der neuen Formulierung durch ein geringeres Hypoglykämierisiko bei einer vergleichbaren Kontrolle der Blut-

zuckerwerte und der Reduktion des HbA_{1c}-Werts. Insbesondere in den frühen Morgenstunden waren im EDITION-Studienprogramm Unterzuckerungen deutlich seltener [6]. „Und dies ist extrem wichtig“, so Forst, „nicht nur weil nächtliche Hypoglykämien gefährlich sind, sondern weil sie zudem die Titration stören.“ Weniger Unterzuckerungen sind auch in den ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen, was eine „viel frechere Titration“ erlaubt, konstatierte Forst.

Positiv ist zudem die im Vergleich zu Insulin glargin U100 geringere Gewichtszunahme unter Insulin glargin U300. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht könnten möglicherweise eine kompensatorische Kalorienaufnahme in den folgenden Tagen nach sich ziehen, mutmaßte Forst.

Therapieintensivierung bleibt Herausforderung

Der fortlaufenden Progredienz der Erkrankung geschuldet, reicht bei den meisten Patienten mit Diabetes aber auch die basalunterstützte orale Therapie früher oder später nicht mehr aus, um die individuell definierten Zielblutzuckerwerte zu erreichen. Kress empfahl, bei Nüchternblutzuckerwerten von 100–140 mg/dl über eine weitere Intensivierung der Therapie nachzudenken.

Ob jedoch eher eine weitere Titration des Basalinsulins oder ein Einstieg in eine intensivierte Insulintherapie mit der Gabe eines prandialen Insulins (z.B. Insulin glulisin, Apidra®) zur Hauptmahlzeit (BOTplus) zum Ziel führt, ist jedoch nicht immer leicht zu beantworten, meinte Kress. Unterstützung biete hier die Berechnung des BeAM-Werts, der sich aus der Differenz des Blutzuckers beim zu Bett gehen und dem Blutzucker am Morgen ergibt – für Kress ein einfaches Instrument, das zusätzliche Sicherheit gibt.

Entscheidungshilfe BeAM-Wert

Denn ein hoher BeAM-Wert (≥ 50 mg/dl) weist auf einen prandialen Insulinbedarf hin, eine weitere Dosiserhöhung des Basalinsulins kann das Hypoglykämierisiko dieser Patienten steigern. Niedrige BeAM-

Werte (< 50 mg/dl) dagegen sprechen eher für eine weitere Titration des Basalinsulins [7, 8].

In der Regel sind Menschen mit Diabetes, die eine basalunterstützte Therapie erhalten und einen niedrigen BeAM-Wert haben, jünger, leiden noch nicht so lange an ihrem Diabetes, haben einen vergleichsweise guten HbA_{1c}-Wert und relativ niedrige postprandiale, aber erhöhte Nüchternblutzuckerwerte. Zudem erleiden sie tendenziell weniger Hypoglykämien. Eher niedrige bis grenzwertige Nüchternblutzuckerwerte, ein hoher HbA_{1c}-Wert und erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte sind dagegen typisch für einen hohen BeAM-Wert. Diese Patienten sind in der Regel älter und meist schon länger an Diabetes erkrankt.

Insbesondere eigne sich die Bestimmung des BeAM-Werts für Patienten mit Niereninsuffizienz, „müder Betazelle“ oder Polypharmazie, riet Kress. Nicht einsetzen sollte man den Wert dagegen bei Patienten mit morgendlichen und abendlichen Blutzuckerwerten unter 100 mg/dl. Ungeeignet seien darüber hinaus Patienten mit nächtlicher Hypoglykämie, nächtlicher Essstörung oder nicht behandeltem Schlaf-Apnoe-Syndrom, ergänzte Kress, da in diesen Fällen nicht der Insulinmangel der Grund für die erhöhten Nüchternblutzuckerwerte sei.

Stephanie Schikora, Heidelberg

Literatur

- 1 Brunzell et al. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 222–229
- 2 Del Prato S et al. Diabetologia 1997; 40: 687–689
- 3 Pratley et al. Diabetologia 2001; 44: 929–945
- 4 Shiramoto M et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 254–260
- 5 Becker RH et al. Diabetes Care 2015; 38: 637–643
- 6 Ritzel R et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 859–867
- 7 Zisman A et al. Jahrestagung der European Association for the study of Diabetes (EASD), September 2011; Poster 1026
- 8 Kress S et al. 50. Diabetes Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Mai 2015; Poster 302

Quelle: Pressekonferenz „Highlights Sanofi Diabetes 2015: Mit der richtigen Einstellung die Ziele erreichen“ am 04.12.2015 in Berlin, veranstaltet von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt/Main



Bild: Fotolia; mman77

Typ-2-Diabetiker

Effektive HbA_{1c}-Wert-Senkung bei gleichzeitigem Gewichtsverlust

PD Dr. Jens Aberle, Hamburg zeigte nach den Daten des Gesundheitsberichts Diabetes 2013 auf, dass die Behandlungsprävalenz des Diabetes mellitus für die Bevölkerung Deutschlands im Jahr 1998 bei 5,9% lag und seitdem kontinuierlich auf 9,7% im Jahr 2009 angestiegen ist. Diesen Zuwachs führte er darauf zurück, dass der Typ-2-Diabetes zunimmt. Den Grund hierfür sieht er im Übergewicht und belegte nach den Ergebnissen der Nurses Health Study, dass ein Body-Mass-Index über 35 das Diabetesrisiko um 93% erhöht. Nach den Versorgungsleitlinien für die Therapie des Typ-2-Diabetes sollen Behandlungen bevorzugt werden, die eine Gewichtszunahme und ein Hypoglykämierisiko vermeiden, so Aberle.

Weil die Güte der Stoffwechseleinstellung auch nach vielen Jahren noch das Risiko beeinflusst, dass diabetische Spätschäden entstehen (Metabolic Memo-

ry) plädierte Aberle für eine moderne, multifaktorielle Blutzuckertherapie, die Gewichtsreduktion und Bewegung beinhaltet, und sowohl Blutzucker als auch -druck positiv beeinflusst. Als neue Therapieoption stehen SGLT-2-Hemmer zur Verfügung, die eine insulinunabhängige Ausscheidung von überflüssiger Glukose bewirken. Dies führt zu einer starken und langanhaltenden HbA_{1c}-Reduktion bei geringer Hypoglykämie-Inzidenz, wie Aberle mit den Daten einer 52-wöchigen Studie belegte: 3,5% unter der Fixkombination von Dapagliflozin plus Metformin (Xigduo®) vs. 40,8% im Sulfonharnstoffarm (Glipizid plus Metformin) ($p=0,0001$). Gleichzeitig konnten als pleiotrope Effekte Gewichtsreduktion, Reduktion der viszeralen Fettmasse sowie eine Reduktion des glukoseinduzierten Stresses, wie Blutdrucksenkung ($-4,7\text{ mmHg}$), Schonung der β -Zellen

und Verbesserung der Funktion der Stoffwechselorgane verzeichnet werden. Auch nach 104 Wochen hielt der gewichtsreduzierende Effekt mit einer Differenz von 5,06 kg an (+1,36 vs. -3,7 kg). Auch mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten Exenatide (Bydureon® Pen) konnte vs. Basalinsulin als Zusatzeffekt das Körpergewicht um 4,51 kg gesenkt werden ($p=0,01$), interpretierte Prof. Andreas Hamann, Bad Homburg, die Ergebnisse der Duration-3-Studie. Dass die Reduktion über 6 Jahre anhält, zeigt die Open-Label-Verlängerung der Studie Duartion-1: -4,3 kg. Auch die Senkung des HbA_{1c}-Werts war mit -1,6% über diesen Zeitraum stark und anhaltend.

Sabine M. Rüdeshiem, Frechen

Quelle: Workshop im Rahmen der DDG-Herbsttagung „Der adipöse Typ-2-Diabetiker“, am 06.11.2015 in Düsseldorf. Veranstalter: AstraZeneca GmbH.

Typ-2-Diabetes

Diabetestherapie bei Multimorbidität

Prof. Andreas Birkenfeld, Dresden, zeigte auf, dass die nicht alkoholische Fettleber (NAFLD) stark mit Insulinresistenz assoziiert ist. „Im Gegensatz zu SGLT-2-scheinen DPP-4-Hemmer wie Sitagliptin (Xelevia®) nicht nur den Blutzuckerwert, sondern auch den intrahepatischen Fettgehalt zu senken“, berichtete Birkenfeld. Das Risiko, unter Sitagliptin schwere CV-Ereignisse (CV: kardiovaskulär) zu erleiden, liegt dabei auf Placeboniveau, wie die CV-Sicherheitsstudie TECOS zeigte.

„Neben kardiovaskulären Erkrankungen sind Nierenfunktionseinschränkungen ein zunehmendes Problem in der Diabetestherapie – die Exzessmortalität bei Typ-2-Diabetikern entsteht mit der Nephropathie“, so Dr. Axel Versen, Friedrichshafen. Zur Blutzuckersenkung bei leichter Nierenfunktionsstörung ist die Fixkombination von Sitagliptin und Metformin (Velmetia®) geeignet, während Sitagliptin in allen Stadien der Nierenfunktionsstörung einschließlich Dialyse zugelassen ist.

Birkenfeld wies darauf hin, dass NAFLD oft im Rahmen des metabolischen Syndroms auftritt, und empfahl deshalb neben der Senkung des Blutdrucks auch den Cholesterinwert zu reduzieren. Weil besonders bei Diabetikern, die von Hypercholesterinämie betroffen sind, das CV-Risiko deutlich erhöht ist, gelten für sie niedrige LDL-Zielwerte, die jedoch mit einer Statinmonotherapie oft nicht erreicht werden. Den Nutzen für eine Fixkombination von Simvastatin und Ezetimib (Goltor®) für diese Hochrisikopatienten wurde in der IMPROVE-IT-Studie gezeigt: In der Therapiegruppe mit Ezetimib und Simvastatin konnte im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie-Gruppe der LDL-Wert stärker gesenkt werden. Durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib wurde nach 1 Jahr ein durchschnittlicher LDL-Wert von 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) erreicht, in der Kontrollgruppe (Simvastatin) hingegen im Mittel 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) ($p<0,001$). Die tiefe Senkung

zeigte auch eine signifikante Wirkung auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. So verringerte sich das relative Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, in der Simvastatin/Ezetimib-Gruppe um 6,4% gegenüber der Monotherapiegruppe ($p=0,016$).

Auch mit der Fixkombination Atorvastatin und Ezetimib (Tioblis®) wurde eine signifikant stärkere mittlere zusätzliche LDL-Senkung erzielt, als mit der Verdopplung der Statin-Dosis: 74% der Patienten erreichen einen LDL-Wert unter 70 mg/dl mit der Atorvastatin plus Ezetimib vs. 32% unter Atorvastatin ($p<0,001$). Mit beiden Fixkombinationen wurde ein LDL-Wert erreicht, der sogar noch unter den derzeit empfohlenen 70 mg/dl liegt.

Sabine M. Rüdeshiem, Frechen

Quelle: Symposium im Rahmen der DDG-Herbsttagung „Der multimorbide Typ-2-Diabetiker: „Hand aufs Herz“ – haben wir alles im Blick?“, am 07.11.2015 in Düsseldorf. Veranstalter: Berlin-Chemie AG

Typ-2-Diabetes

Therapieoptimierung mit neuer Fixkombination

Weniger als die Hälfte der Typ-2-Diabetiker mit Basalinsulin erreichen einen HbA_{1c} -Wert von weniger als 7%. Oft sind die Sorgen der Patienten vor einer Gewichtszunahme sowie das potenziell erhöhte Risiko für Hypoglykämien eine Hürde für die Insulin-Therapie, berichtete Prof. Michael Nauck, Bochum. Für diejenigen Patienten, die unter Basalinsulin in Kombination mit OAD keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, besteht Bedarf an einer neuen Therapieform, forderte Nauck.

Nun steht die Fixkombination aus einem Basalinsulin (Insulin degludec) und einem GLP-1-Analogen (Liraglutid) zur Verfügung, mit dem Ziel bisherige Zielkonflikte zu minimieren. Bei IDegLira (Xultophy®) wird ein langwirkendes Basalinsulin mit einem GLP-1-Analogen kombiniert, damit können die Effekte beider Komponenten auf die glykämische Kontrolle wirken. Die

Wirksamkeit und Sicherheit von IDegLira wurde im multinationalen Phase-3-Studienprogramm DUAL untersucht. Die zulassungsrelevante Studie DUAL 2 verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von IDegLira und Insulin degludec 1 × täglich als Zusatztherapie zu Metformin bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, die unter Basalinsulin (20–40 Einheiten) in Kombination mit Metformin mit oder ohne Sulfonylharnstoff/Glinide unzureichend eingestellt waren. Im Vergleich zu Insulin degludec senkte IDegLira mit einer erlaubten Maximaldosis von 50 Einheiten den HbA_{1c} -Wert signifikant um 1,9% gegenüber dem Ausgangswert. Nauck wies darauf hin, dass sich unter IDegLira das Körpergewicht signifikant um durchschnittlich 2,7 kg gegenüber dem Ausgangswert verringerte. Bei Insulin degludec sei es hingegen zu keiner Gewichtsabnahme gekommen. Das Risiko für Hypoglykämien war bei einer

besseren glykämischen Kontrolle mit dem von Insulin degludec vergleichbar (24% unter IDegLira vs. 25% unter IDegLira). Für Nauck sind dies überzeugende Ergebnisse. „60% der Patienten erreichten einen HbA_{1c} -Wert unter 7%, während es unter Insulin degludec mit einer maximalen Dosis von 50 Einheiten 23% waren.“

Die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Diarrhö und Übelkeit betrug 6,5% unter IDegLira und 3,5% unter Insulin degludec. Die Studien zeigen, dass IDegLira das Potenzial hat, die Zielkonflikte zwischen Blutzuckerkontrolle, Hypoglykämierisiko und Gewichtszunahme zu minimieren.

Martina Eimer, Nürnberg

Quelle: Symposium „Neue Kombinationstherapeutika erweitern das Spektrum der Therapie des Typ 2 Diabetes“ anlässlich des DDG-Kongresses am 13. Mai 2015 in Berlin. Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

Typ-2-Diabetes

Vereinfachung der Insulingabe

Seit Februar 2015 steht mit Liprolog® 200 Einheiten/ml im KwikPen™ (Insulin lispro) das erste hochkonzentrierte Insulinanalogon zur Verfügung. Durch seine doppelte Konzentration verringert sich das Injektionsvolumen um die Hälfte. Während eines Presse-Round-Tables im Rahmen der DDG-Herbsttagung 2015 in Düsseldorf berichteten Diabetologen von ihren Erfahrungen mit der neuen Darreichungsform. Für den Patienten bedeutet dies weniger spritzen, weniger Rezepte und weniger Kosten.

Im Zuge einer zunehmend individualisierten Therapie, so Dr. Ralph Achim Bierwirth, Essen, ist eine flexible Therapie von Vorteil, die den diabetologischen Patienten zielgerichtet behandelt. Beim Typ-2-Diabetes imponieren oftmals die postprandialen Spitzen, die nicht nur ein Prodromalsyndrom eines beginnenden Diabetes darstellen, sondern ebenfalls toxisch auf die Betazellen wirken. Zudem ist gerade eine Erhöhung der postprandialen Glukosewerte mit

einer gestiegenen Myokardinfarkt-Mortalität assoziiert, gibt Bierwirth zu bedenken.

Mehr Flexibilität in der Diabetestherapie

Aufgrund der heutzutage vielfältigen Therapieoptionen kann Insulin in den verschiedenen Applikationsformen flexibel verabreicht werden, um eine gute Glukosekontrolle zu erreichen, ohne in Hypoglykämien abzurutschen, oder diese doch zumindest zu minimieren. Ein kurzwirksames Insulin kann daher gezielt bei zu hohen postprandialen Glukosewerten angewandt werden. Somit gibt es für Insulin lispro eine recht heterogene Zielgruppe, meint Bierwirth: „Jüngere Menschen, Sportler, Patienten auf Reisen, Pflegebedürftige.“

In der hochdosierten Form Liprolog® U200 ändert sich für den Patienten nichts, weil er, wie gehabt, seine Einheiten vor der Injektion einstellt. „Eine Einheit bleibt eine Einheit.“ Liprolog® U200 ist indiziert und zugelassen für Patien-

ten, die mindestens 20 Einheiten pro Tag benötigen. „Dies sind allerdings bei den Patienten, die ein kurzwirksames Insulin benötigen rund zwei Drittel“, betont Bierwirth.

Die Ärzte erwarteten unter anderem eine verbesserte Patienten-Compliance, weniger Gewebereaktionen und Schmerzen, aber auch weniger Einbestellungen für Insulinverordnungen in die Praxis. Diese Erwartungen sieht auch Dr. Kröger, Hamburg, in seiner Praxis bestätigt. „Meine Patienten sind nach der Umstellung zufriedener mit ihrer Therapie – auch, weil der Pen durch die doppelte Konzentration länger hält. Sie müssen nun seltener Rezepte anfordern und weniger in der Apotheke zuzahlen.“

Reimund Freye

Quelle: Presse-Round-Table: „Doppelt konzentriert, weniger injiziert: Liprolog®200 – in der Praxis, von Patienten angenommen“ im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Düsseldorf, 6. Nov. 2015. Veranstalter: Berlin Chemie