

1 × wöchentlicher GLP-1-Rezeptor-Agonist macht Leben mit Diabetes leichter

Positive Behandlungseffekte erhöhen Patientenmotivation

Motivation ist die Triebkraft, Behandlungsziele zu erreichen. Für das Selbstmanagement von Menschen mit Typ-2-Diabetes ist sie von zentraler Bedeutung – und somit eine Voraussetzung für den gemeinsamen Therapieerfolg von Diabetesteam und Patient. Mit dem Verstehen der Erkrankung wächst die Bereitschaft zur Umsetzung von Therapie und Lebensstiländerung. So können passende Therapiekonzepte entwickelt und vertrauensvolle Arzt-Patienten-Verhältnisse aufgebaut werden.

1 Patientenjahr ist eine Herausforderung

Wie wichtig das Selbstmanagement der Patienten für den Therapieerfolg ist, zeigt die Betrachtung eines „Patientenjahres“ [1]. Das heißt: Abgesehen von den etwa 180 Minuten Praxisbetreuung ist ein Patient, der seine Schulung absolviert hat, für den Rest des Jahres auf sich gestellt. Deshalb ist es wichtig, dass die Therapie einfach und leicht in den individuellen Alltag integrierbar ist. Zudem ist die Adhärenz höher, wenn Patienten den Nutzen einer Behandlung verstanden haben und positive Rückmeldungen vom Behandlungsteam erhalten. Ebenso hilfreich können moderne Schulungs- und Behandlungsprogramme sein. Diese basieren auf verhaltenstherapeutischen Erkenntnissen und helfen Menschen mit Diabetes, ihren Alltag mit der Erkrankung eigenständig zu managen – für ein Leben so normal wie möglich.

Das persönliche Gespräch ist das Wichtigste

Zweifellos stellen die persönliche Zuwendung und individuelle Beratung die Basis für eine vertrauensvolle Beziehung und erfolgreiche Behandlung dar. Im gemeinsamen Gespräch können die Lebenssituation sowie die Bedürfnisse und Ziele des Betroffenen am besten erfragt und berücksichtigt werden. Letztlich sind sie die entscheidenden Triebkräfte für eine dauerhafte Umsetzung der Therapie und notwendige Lebensstiländerungen [2]. Erfahrene Diabetesexperten wissen, wie dies am besten gelingt:

- Nehmen Sie sich die Zeit, den Patienten im Gespräch nach seiner persönlichen Situation zu fragen und warten Sie die Antwort ab.
- Legen Sie Wert auf eine gemeinsame Planung der Therapiemaßnahmen und berücksichtigen Sie dabei die individuellen Bedürfnisse, Ziele und Lebensumstände.
- Vereinbaren und formulieren Sie mit dem Patienten verständliche, realistische Therapieziele. Erkennen Sie auch kleine Schritte an, beispielsweise beim Steigern von Bewegungseinheiten.
- Zeigen Sie neue Wege und ermutigen Sie den Patienten, selbst Neues auszuprobieren, z.B. bei der Umstellung der Ernährung. Stärken Sie seinen eigenverantwortlichen Umgang mit Diabetes.

- Verdienen Sie sich das Vertrauen Ihres Patienten. Helfen Sie ihm bei Entscheidungen durch umfassende Information. Klären Sie offen über Vor- und Nachteile oder eventuelle Nebenwirkungen auf.

Mit der passenden Medikation kann Patientenführung leicht werden, weil verbesserte Werte Patient und Diabetesteam gleichermaßen motivieren.

Das beste Feedback ist der Erfolg

Wenn Ziele näher rücken, machen Menschen mit Diabetes die positive Erfahrung, dass sie auf dem richtigen Weg sind. Deshalb ist es wichtig, konkrete Zielvereinbarungen zu treffen und selbst kleinste Etappenziele zu bestätigen. Erfolg spornt an. Dies gelingt umso besser, je deutlicher die Patienten selbst die positiven Effekte der Behandlung wahrnehmen können. Dies kann beispielsweise mit dem langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten Exenatide 1 × wöchentlich (Bydureon®) erreicht werden. Seine kontinuierliche Wirkung kann nicht nur zu positiven Effekten auf die Blutzuckerwerte führen, sondern auch das Gewicht günstig beeinflussen – bei 1 × wöchentlicher Gabe [3–8]. Das kann Leben mit Diabetes leichter machen. Profitieren können unter anderem adipöse Patienten, die mehrere erfolglose Abnehmversuche hinter sich haben. Sie fühlen sich durch die Therapie unterstützt und wollen selbst dazu beitragen, die Erfolge zu erhalten bzw. zu verstärken.

Kontinuierlich gut eingestellt

Rachman et al. konnten bereits 1997 in einer Studie mit Dauergabe des Inkretins GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) zeigen, dass diese den glykämischen Defekt bei Menschen mit Typ-2-Diabetes fast vollständig korrigieren kann (Abb. 1) [9]. Allerdings ist die Dauerinfusion außerhalb von Studien kaum machbar. Doch können kontinuierliche Wirkspiegel dank einer innovativen Galenik mithilfe von sogenannten Microspheres mit Exenatide 1 × wöchentlich erzielt werden. Es ist in Europa zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff bzw. Metformin und/oder einem Glita-

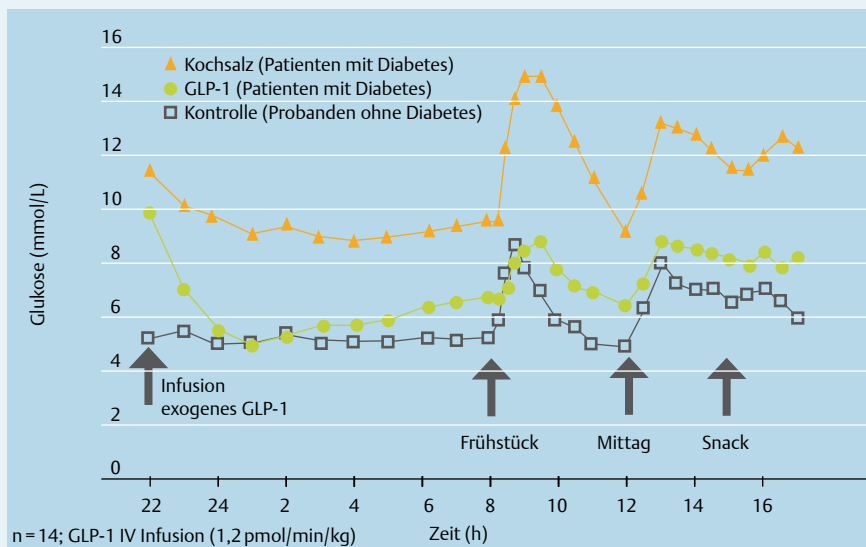


Abb. 1 Der Effekt kontinuierlicher GLP-1-Spiegel auf den Blutzucker. [mod. nach 9]

zon, wenn Metformin allein nicht mehr ausreicht [10].

Inzwischen ist Exenatide 1 × wöchentlich seit einem Jahr im Praxiseinsatz und bestätigt die Daten des Zulassungsstudienprogramms DURATION[#] durch überzeugende HbA_{1c}-Senkung und anhaltende Gewichtsreduktion bei guter gastrointestinaler Verträglichkeit [3–8]. Außerdem belegen Daten über 4 Jahre, dass die Effekte auf HbA_{1c}, Gewicht sowie Blutdruck und Lipide anhaltend sind [11]. Die 1 × wöchentliche Gabe des Antidiabetikums kann sich zudem vielfach positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Wie Studiendaten erkennen lassen, kann der langwirksame GLP-1-Rezeptor-Agonist über die therapeutischen Effekte hinaus auch zu zusätzlichen signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen von Therapiezufriedenheit und Lebensqualität im Vergleich zu Exenatide 2 × täglich führen: Die 1 × wöchentliche Gabe ließ sich einfacher in den Alltag der Patienten einfügen [12].

Praxistipps zur GLP-1-basierten

Therapie mit Exenatide 1 × wöchentlich

Exenatide 1 × wöchentlich ist der erste langwirksame GLP-1-Rezeptor-Agonist zur 1 × wöchentlichen Gabe. Einige Hinweise zu seiner besonderen Galenik und Wirkweise können den Therapiestart erleichtern:

- Da die Anflutung ca. 4–6 Wochen beträgt, ist es wichtig, die Patienten darüber zu informieren, dass der Blutzucker in den ersten Wochen etwas ansteigen kann. Auch eine mögliche Gewichtsreduktion wird nicht gleich nach der ersten Injektion zu verzeichnen sein. Doch führt die langsame Anflutung zu einer verbesserten Verträglichkeit [13].
- GLP-1-Rezeptor-Agonisten haben einen Effekt auf die Sättigung. Dies kann initial zu Übelkeit führen [10]. Wenn Patienten dies wissen, haben sie die Chance, wieder mehr auf ihren Körper zu hören – und mit dem Essen aufzuhören, wenn sie satt sind.
- Aufgrund der besonderen Darreichungsform (Microspheres) des langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten kann es an der Injektionsstelle

Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A_{1c}, Weight, and Other Factors Through Intervention With Exenatide ONce Weekly

Wie läuft's in der Praxis?

Seit Einführung von Exenatide 1 × wöchentlich ist mehr als ein Praxisjahr vergangen. Höchste Zeit für ein Praxisresümee.

? Welche Patienten werden bei Ihnen in der Praxis mit Exenatide 1 × wöchentlich behandelt und wie sieht deren regulärer Tagesablauf aus?

Buchholz: Bei uns in der Praxis sind es sowohl jüngere als auch ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes, die auf das 1 × wöchentliche Antidiabetikum eingestellt werden. Diese sind in der Regel berufstätig und haben einen unregelmäßigen Tagesablauf, wie z.B. Menschen im Schichtdienst, mit einer Außendiensttätigkeit etc. Für sie ist es wichtig, dass sie durch eine seltenere Injektion im beruflichen wie privaten Alltag flexibel bleiben.

? Welchen Nutzen sehen Sie in der kontinuierlichen Wirkung für Ihre Patienten?

Buchholz: Durch den langsamen Wirkaufbau ist die Verträglichkeit gut und es kommt seltener zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit. Ein großer Vorteil für die Patienten ist, dass sie nur 1 × wöchentlich spritzen müssen und

unter der Haut zu kleinen Hubbeln kommen. Diese können verzögert auftreten und verschwinden in der Regel innerhalb von 4 bis 8 Wochen wieder von selbst [10]. Weist man die Patienten darauf hin, so ist dies grundsätzlich kein Problem für sie.

- Die 1 × wöchentliche Injektion erfolgt unabhängig von Tageszeit, Mahlzeiten und körperlicher Betätigung und kann von den Patienten an einem Wochentag ihrer Wahl allein zu Hause durchgeführt werden. Gespritzt werden sollte immer am gleichen Tag [10]. Es empfiehlt sich, aus der Vorbereitung des Injektions-Sets und der Verabreichung einen festen Bestandteil der Woche zu machen – vielleicht vor dem Sonntagsspaziergang. Als Gedächtnisstütze für den wöchentlichen Injektionstag gibt es Erinnerungsaufkleber für den Kalender, die vielen Patienten eine große Hilfe sind. So vergessen sie nicht so leicht ihren Anwendungstag.

Dr. Ellen Jahn, Bad Homburg

trotzdem eine kontinuierliche antidiabetische Wirkung haben.

? Wie lauten die häufigsten Fragen Ihrer Patienten in Bezug auf die Therapie mit dem 1 × wöchentlichen Antidiabetikum?

Buchholz: „Wann spüre ich eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung?“ oder „Was muss ich beachten, wenn ich unterwegs bin?“ zählen zu den häufigsten Fragen der Patienten, die ich in der Praxis sehe.

? Welche Informationen geben Sie den Patienten mit auf den Weg?

Buchholz: In der Regel hilft es den Patienten, wenn wir ihnen zusätzlich zur Schulung Informationen zur Handhabung mitgeben, sodass sie auch zu Hause noch einmal genau nachschauen können, wenn Fragen auftauchen. Darüber hinaus erhalten alle meine Telefonnummer für eventuelle Rückfragen.

! Frau Buchholz, vielen Dank für das Gespräch.

Gabriele Buchholz, Diabetesberaterin aus Sinsheim



Gabriele Buchholz

Literatur

- 1 Lange K. Diabetologe 2006; 2: 484–492
- 2 Hirsch A, Lange K. Psychologische Aspekte bei Diabetes mellitus. In: Waldhäusl WK et al (Hrsg.). Diabetes in der Praxis. Dritte überarbeitete Aufl. Heidelberg: Springer-Verlag 2004; 437–447
- 3 Drucker D et al. Lancet 2008; 372: 1240–1250
- 4 Bergenstal RM et al. Lancet 2010; 376: 431–439
- 5 Diamant M et al. Lancet 2010; 375: 2234–2243
- 6 Russell-Jones D et al. Diabetes Care 2012; 35: 252–258
- 7 Blevins T et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (5): 1301–1310
- 8 Buse JB et al. Diabetologia 2011; 54: S38
- 9 Rachman J et al. Diabetologia 1997; 40: 205–211
- 10 Bydureon® Fachinformation. Stand Juni 2011
- 11 MacConell L et al [Poster]. ADA, Philadelphia, 08.–12. Juni 2012, 1156-P
- 12 Best JH et al. Diabet Med 2009; 26: 722–728
- 13 Kim D et al. Diabetes Care 2007; 30: 1487–1493

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH.

DEBDR00313

Typ-2-Diabetes

Patienten profitieren vom frühen Einsatz eines GLP-1-Analogons

Aktuelle Daten von Bain et al. machen deutlich, dass der frühe Einsatz von Liraglutid (Victoza®) die Blutzuckereinstellung am deutlichsten verbessert und mehr Patienten den HbA_{1c}-Zielwert von 7% erreichen als in einer späteren Krankheitsphase [1]. Die Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf das humane GLP-1-Analogon evaluierte eine gepoolte Analyse klinischer Phase-3-Studien: Patienten mit einem HbA_{1c} < 8,5%, einer kürzeren Diabetesdauer und einer Vorbehandlung mit maximal einem Antidiabetikum erreichen unter der Behandlung mit Liraglutid am wahrscheinlichsten das kombinierte Therapieziel aus HbA_{1c} < 7% ohne Gewichtszunahme und Hypoglykämien [2]. Die Behandlung des Typ-2-Diabetes muss dabei individuell an den Patienten angepasst sein, betonte Prof. Dr. Werner Kern, Ulm, auf einer Veranstaltung im Rahmen der Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) [3].

Eine Metaanalyse großer Endpunktstudien zeigt, dass die Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,9% bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zu einer insgesamt um 17% reduzierten Rate an Myokardinfarkten führt [4]. Bei einer differenzierten Betrachtung der Studien wird deutlich, dass insbesondere jene Patienten profitieren, bei denen zuvor noch kein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten ist und deren HbA_{1c} zu Therapiebeginn unter 8% lag [5]. Auch eine detaillierte Auswertung der VADT-Studie bestätigt, dass eine inten-

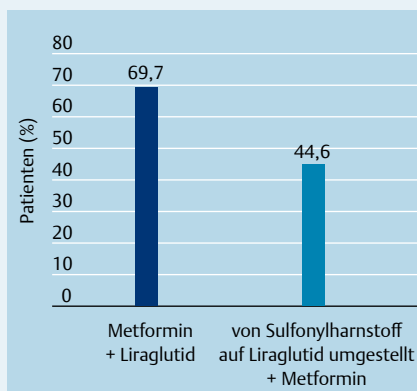


Abb. 1 Von den Patienten, die Liraglutid zusätzlich zu Metformin erhielten, erreichten 69,7% den HbA_{1c}-Zielwert von <7%, bei den Patienten, bei denen Liraglutid den Sulfonylharnstoff ersetzte, waren es nur 44,6%.

sive glykämische Kontrolle möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen sollte, erklärte Kern im Rahmen der 48. EASD-Jahrestagung in Berlin [6].

Leitlinien fordern glykämische Kontrolle ohne Hypoglykämie und Gewichtszunahme

In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird für Menschen mit Typ-2-Diabetes eine intensive Blutzuckerkontrolle mit einem HbA_{1c} < 6,5% gefordert – jedoch nur dann, wenn sich das Therapieziel mit einer möglichst geringen Rate an Hypoglykämien und ohne wesentliche Gewichtszunahme erreichen lässt [7].

Diese individuelle Herangehensweise deckt sich auch mit dem aktuellen Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der EASD. In diesen Empfehlungen werden bei der Festlegung eines bestimmten Therapieziels auch Faktoren wie Diabetesdauer, Begleiterkrankungen und psychosoziale Aspekte berücksichtigt. Als Therapieoptionen werden im Positionspapier nach Lebensstiländerungen und dem Versagen von Metformin 5 Substanzgruppen genannt und bewertet (Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und Insulin). Die vordringlichen Forderungen nach effektiver glykämischer Kontrolle bei niedrigem Hypoglykämierisiko und ohne Gewichtszunahme werden Kern zufolge nur von GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Liraglutid erfüllt [8]. Liraglutid stimuliert wie natürliches GLP-1 die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen und unterdrückt die Glukagonsekretion aus den Alphazellen – jedoch nur bei erhöhten Blutzuckerspiegeln [9, 10]. Aufgrund dieses glukoseabhängigen Wirkmechanismus wurden bei der Anwendung von Liraglutid in Kombination mit Metformin nur sehr wenige Hypoglykämien beobachtet. [11].

Patienten profitieren von einer frühen Therapie besonders

Dass Menschen mit Typ-2-Diabetes besonders von der frühen Therapie mit Liraglutid profitieren, machte Kern anhand eines Posters von Bain et al. deutlich [1]. Dazu wurden die Run-in-Phase

der Studie 1842 retrospektiv in Bezug auf die Vortherapie der Patienten evaluiert. Diese hatten entweder unter Metformin alleine oder unter Metformin plus Sulfonylharnstoff (SU) keine ausreichende glykämische Kontrolle mehr erzielt. Metformin-Patienten erhielten in der Run-in-Phase Liraglutid zusätzlich zu ihrer Vortherapie (= Metformin-Add-on-Gruppe), bei Patienten unter Metformin und SU wurde letzterer durch Liraglutid ersetzt (= SU-Switch-Gruppe). Der Vergleich der demografischen Daten zu Studienbeginn zeigt u.a., dass Patienten der SU-Switch-Gruppe (n=285) im Vergleich zu Patienten der Metformin-Add-on-Gruppe (n=532) bereits länger an Diabetes erkrankt waren (im Median 9,0 vs. 6,5 Jahre).

Nach 12 Wochen war der HbA_{1c}-Wert bei Patienten der Metformin-Add-on-Gruppe unter der Therapie mit Liraglutid signifikant stärker gesunken als in der SU-Switch-Gruppe (-1,3 vs. -0,8%; p=0,0001). Und deutlich mehr Patienten der Metformin-Add-on-Gruppe erreichten das Therapieziel (HbA_{1c} < 7%) als der SU-Switch-Gruppe (69,7 vs. 44,6%; Abb. 1). Auch in Bezug auf die Nüchternblutzuckerwerte (NBZ) profitierten die weniger lang an Diabetes erkrankten Patienten stärker (-2,2 mmol/l vs. -0,8 mmol/l). Nur beim Körpergewicht hatten Patienten, die von SU auf Liraglutid umgestellt wurden größere Vorteile als Patienten, die zu Studienbeginn nur Metformin erhalten hatten: Die Gewichtsabnahme unter Liraglutid betrug im Median -3,7 kg bei der Metformin-Add-on-Gruppe vs. -4,4 kg in der SU-Switch-Gruppe.

„Der frühe Einsatz von Liraglutid verbessert die Blutzuckereinstellung am deutlichsten und mehr Patienten erreichen den HbA_{1c}-Zielwert von 7%“, so die Schlussfolgerung von Kern aus den aktuellen Daten.

Prädiktoren für das Erreichen des kombinierten Endpunkts

Eine gepoolte Analyse 7 klinischer Phase-3-Studien evaluierte bei 1530 Menschen mit Typ-2-Diabetes die Prädiktoren für den größten therapeutischen Nutzen unter Liraglutid [2]. Die Auswertung zeigte, dass insgesamt 34% der Patienten, die mit

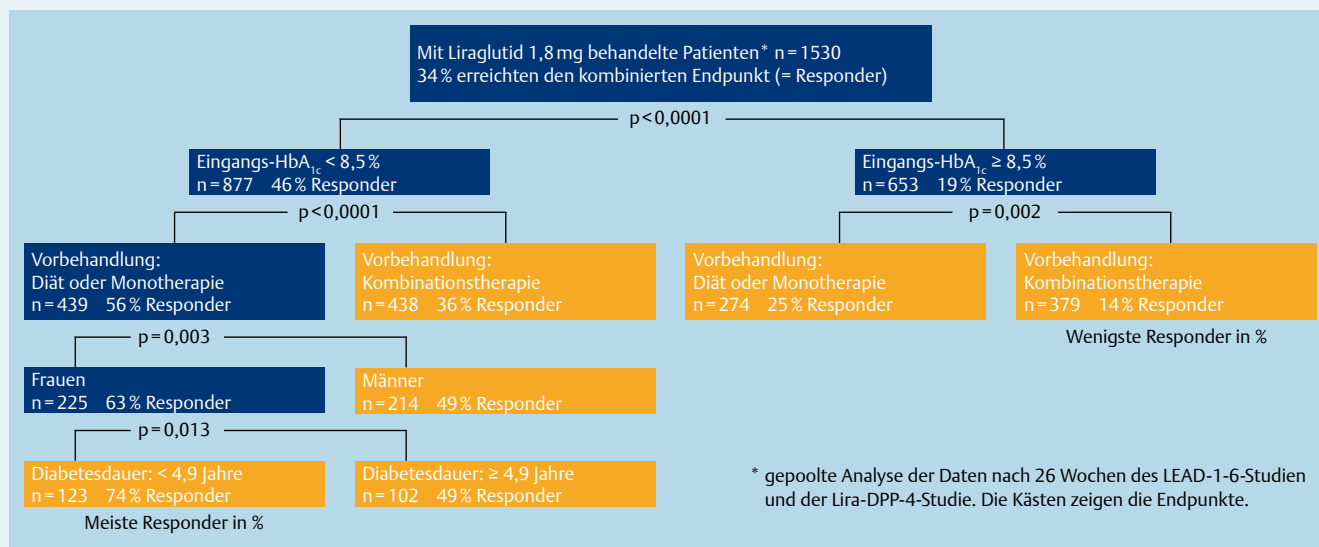


Abb. 2 Am wahrscheinlichsten war das Ansprechen auf Liraglutid bei Patienten, die zu Therapiebeginn einen HbA_{1c}-Wert von <8,5% hatten, die zuvor mit maximal einem Antidiabetikum behandelt wurden, die weiblich waren und eine Diabetesdauer von weniger als 4,9 Jahren aufwiesen.

Liraglutid 1,8 mg behandelt wurden, den präspezifizierten kombinierten Endpunkt der retrospektiven Analyse erreichten. Dabei war jedoch der Anteil an Patienten höher, deren HbA_{1c} zu Studienbeginn unter 8,5% lag im Vergleich zu Patienten mit einem höheren HbA_{1c} (46 bzw. 19% Responder; p < 0,0001). Dies galt auch für Patienten mit einem HbA_{1c} < 8,5% zu Studienbeginn, die zuvor nur ein antidiabetisches Medikament oder eine diätetische Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu jenen, die zuvor bereits eine Kombinationstherapie erhalten hatten (56 bzw. 36% Responder; p < 0,0001). Auch weibliches Geschlecht war mit einem besseren Ansprechen assoziiert.

Insgesamt am stärksten profitieren Patienten von der Liraglutid-Therapie bei noch moderater Stoffwechsellage (HbA_{1c} < 8,5%), die bislang diätetisch oder mit einer Monotherapie therapiert wurden und die sich in der frühen Phase der Diabeteserkrankung (<4,9 Jahre) befanden (Abb. 2).

„Diese neuen Ergebnisse zeigen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, das therapeutische Ziel – den kombinierten Endpunkt aus glykämischer Kontrolle (HbA_{1c} < 7%) ohne Gewichtszunahme und Hypoglykämien – zu erreichen, wenn Liraglutid früher im Management des Typ-2-Diabetes eingesetzt wird,“ sagte Dr. Vanita Aroda, Hyattsville, Maryland, USA, bei der Präsentation des Posters [13].

Fazit

„Das individuelle Therapieziel sollte mit dem Patienten anhand seiner Gesamt-

situation festgelegt werden. Dabei reduziert eine gute Blutzuckereinstellung in der frühen Phase der Diabeteserkrankung am effektivsten das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Und mit einer frühzeitigen antidiabetischen Therapie – wie zum Beispiel Liraglutid in Kombination mit Metformin – bei noch moderater Stoffwechsellage, erreichen mehr Patienten die Therapieziele“, so das Resümee von Kern für die Praxis.

Monika Walter, München

Quellen

- 1 Bain SC et al. Diabetologia 2012; 55 (Suppl 1): S330–331
- 2 Ratner R et al. Diabetologia 2012; 55 (Suppl 1): S332
- 3 Meet the expert: „Was? Wann? Wer? – Worauf es beim erfolgreichen Einsatz des humanen-GLP-1 Analogons ankommt“,

3. Oktober 2012, Berlin. Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz
- 4 Ray K et al. Lancet 2009; 373: 1765–1772
- 5 ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008; 358: 2545–2559
- 6 Duckworth W et al. NEJM 2009; 360: 129–139
- 7 Mattheai S et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4: 32–64
- 8 Inzucchi SE et al. Diabetes Care 2012; 35: 1364–1379
- 9 Degn KB et al. Diabetes 2004; 53 (5): 1187–1194
- 10 Nauck MA et al. Diabetes 2003; 52 (suppl. 1): A128
- 11 Nauck MA et al. Diab Care 2009; 32: 84–90
- 12 De Vries JH et al. Diab Care 2012; 35: 1446–1454
- 13 Global Media Briefing Novo Nordisk, Berlin, 3. Oktober 2012

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

Victoza® 6mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Wirkstoff: Liraglutid. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 6mg/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, vermindertes Appetit, Schwindel, Gastritis, virale Gastroenteritis, Blähungen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnschmerzen, Erschöpfung, Fieber, Antikörperbildung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag. Gelegentlich: Pankreatitis, Neoplasmen der Schilddrüse, Erhöhung der Calcitonin-Konzentration im Blut, Struma, Urtikaria, Unwohlsein, Dehydrierung mit Verschlechterung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Juckreiz. Selten: Angioödem, anaphylakt. Reaktion. **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand: Oktober 2012

Diabetes Programm Deutschland

Per Marathonlauf gegen den Diabetes



Prof. H.-G. Predel

Nach dem Erfolg im vergangenen Jahr ist das „Diabetes Programm Deutschland“ 2012 erneut an den Start gegangen: Rund 140 Diabetiker wurden unter sportwissenschaftlicher Begleitung auf den Köln-Marathon vorbereitet, 89 von ihnen haben den Lauf erfolgreich absolviert. Damit wurde bereits zum zweiten Mal belegt, dass sich das zielgerichtete sportliche Training auszahlt und dass ein regelmäßiges Bewegungsprogramm Diabetikern hilft, durch körperliche Aktivität ihre Stoffwechsellage zu verbessern.

Noch sind die Daten für 2012 nicht komplett ausgewertet, die Ergebnisse vom Vorjahr aber können sich auf jeden Fall sehen lassen: Die meisten Teilnehmer schafften es, das bei der Eingangsuntersuchung, die eine umfassende Leistungsdiagnostik beinhaltete, vereinbarte sportliche Ziel der zu absolvierenden Teilstrecke von 7, 10, den Halbmarathon mit 21 Kilometern oder sogar die gesamte Strecke von 42 Kilometern zu erreichen.

Steigerung der Fitness, Besserung der Stoffwechselsituation

„Das ist ein bemerkenswertes Ergebnis“, berichtet einer der Initiatoren des Programms, Prof. Dr. Hans-Georg Predel, Leiter des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule in Köln. „Wir haben davon abgesehen bei den Diabetikern im Verlauf des sechsmonatigen vorbereitenden Trainings eine sehr erfreuliche Besserung der Stoffwechselsituation beobachten können“. So war als Folge des Lauftrainings bei den Teilnehmern eine ausgeprägte Besserung der Blutzuckerwerte und auch des HbA_{1c}-Wertes zu verzeichnen. Die Diabetiker nahmen durchweg an Gewicht ab und waren insgesamt körperlich leistungsfähiger als vor Beginn des Trainings.

„Es hat mich überrascht und besonders gefreut, dass wir bei einigen Teilnehmern mit zunächst manifestem Diabetes eine komplette Normalisierung der Stoffwechselformparameter allein durch das Lauftraining erzielt haben“, betont Predel. Ein weiteres erfreuliches Ergebnis: „Bei nahezu allen Teilnehmern konnte infolge der Besserung der Stoffwechselsituation die Dosierung der notwendigen Antidiabetika reduziert werden“, sagt der Sportmediziner. Bei den Befragungen gaben die Patienten außerdem eine deutlich verbesserte Lebensqualität an.

Bei dem „Diabetes Programm Deutschland“, das unter anderem vom Biopharma-Unternehmen UCB unterstützt wird, haben in diesem Jahr erstmals auch Sportgruppen nicht nur aus Köln und Düsseldorf, sondern auch aus Bonn, Frankfurt und Berlin teilgenommen. Alle Teilnehmer erhalten zunächst einen umfassenden Gesundheitscheck bei ihrem Hausarzt oder Diabetologen und trainieren anschließend 6 Monate lang in kleinen Gruppen mit geschulten Lauftrainern. Eine Leistungsdiagnostik zu Beginn der Trainingsphase ist die Basis für den an die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit angepassten Trainingsplan. Trainingsziel ist die Teilnahme am Köln-Marathon, wobei Teilstrecken von 10, oder 21 Kilometer, aber auch die gesamte Marathonstrecke als individuelles Leistungsziel vereinbart werden können.

Keine Hypoglykämien riskieren

Während des Laufs wird an vorgegebenen Kontrollpunkten der Blutzucker bestimmt, um sicherzustellen, dass die Läufer durch den beim Sport gesteigerten Stoffwechsel keine Hypoglykämien entwickeln. Das ist laut Predel ein sicherheitsrelevanter Aspekt, der unbedingt gewährleistet sein muss: „Wir motivieren Diabetiker generell zu regelmäßiger körperlicher Aktivität. Diese sollte eine zentrale Säule der Diabetestherapie darstellen“, mahnt der Kölner Sportmediziner. Auch die Wahl der verordneten Antidiabetika könne ein wichtiger Beitrag sein, das Hypoglykämierisiko zu mindern: „Es sollten Wirkstoffe verabreicht werden, die möglichst kein substanzspezifisches Hypoglykämierisiko bergen“, so Predel.

Antidiabetika ohne Hypoglykämierisiko bevorzugen

Zu den Antidiabetika, die das Hypoglykämierisiko mindern, gehören praktisch alle Wirkprinzipien, die ihre antidiabetische Wirkung über das Darmhormon Glucagon-Like-Peptid-1 (GLP-1) entfalten. Dieses Hormon stimuliert bei Nahrungsaufnahme glukoseabhängig die Insulinsekretion in den Betazellen und reduziert zugleich die Glukagonsekretion der Alphazellen in den pankreatischen Inseln. Wirkmechanismen, die hier angreifen, führen laut Prof. Dr. Winfried Beil von der Medizinischen Hochschule Hannover zur Normalisierung der Glukosespiegel ohne Induktion von Hypoglykämien [1]. Denn die Insulinsekretion wird durch das Hormon nur dann gesteigert, wenn der Blutzucker steigt oder zu hoch ist.

Ein Beispiel sind die sogenannten DPP-4-Hemmer. Sie hemmen das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), das GLP-1 rasch inaktiviert. Dadurch bleibt die Hormonwirkung und damit die Insulinausschüttung nach Nahrungsaufnahme länger bestehen. Der Glukosespiegel wird normalisiert, ohne dass das Hypoglykämierisiko steigt. „Das ist ein eindeutiger therapeutischer Fortschritt“, so die Bewertung des Wirkprinzips durch Predel. Die blutzuckersenkende Wirkung wird zudem gewichtsneutral vermittelt. Die DPP-4-Hemmer sind theoretisch mit allen anderen antidiabetischen Wirkprinzipien kombinierbar. Besonders günstig ist laut Beil die Kombination eines DPP-4-Hemmers mit Metformin, da so synergistische Wirkprinzipien genutzt werden. Denn Metformin steigert die Bildung von GLP-1, während DPP-4-Hemmer dessen Abbau hemmen.

DPP-4-Hemmer – keine einheitliche Substanzklasse

Inzwischen sind bereits mehrere DPP-4-Hemmer für die Diabetestherapie verfügbar. Den verschiedenen Wirkstoffen ist gemeinsam, dass sie die Insulinsekretion glukoseabhängig stimulieren und über die GLP-1-Wirkung die Glukagonfreisetzung hemmen. Allerdings handelt es sich bei den DPP-4-Hemmern nach Beil nicht um eine einheitliche Substanzklasse. Vielmehr unterscheiden sich die einzelnen Vertreter der Gruppe von Antidiabetika in ihren pharmakodynamischen



schen und auch in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften.

Entsprechend der vorliegenden Daten zeigt laut Beil der Wirkstoff Vildagliptin den schnellsten Wirkeintritt und erhöht im direkten Vergleich den GLP-1-Spiegel signifikant stärker als Sitagliptin. Die Substanzen unterscheiden sich auch hinsichtlich ihrer Elimination, was Auswirkungen auf das Risiko von Arzneimittelinteraktionen hat. So wird Sitagliptin primär unverändert durch Transporter renal ausgeschieden, während Vildagliptin extrahepatisch hydrolysiert und als inaktiver Metabolit renal eliminiert wird. Saxagliptin wird nach Angaben des Pharmakologen hauptsächlich durch das Cytochrom P450-System metabolisiert.

„Vildagliptin ist damit der DPP-4-Hemmer mit dem geringsten Potenzial für Arzneimittelinteraktionen“, schreibt der Wissenschaftler. Dieser Aspekt ist aus seiner Sicht relevant, da es sich bei Typ-2-Diabetikern sehr häufig um ältere Patienten handelt, die oft mehrere Begleiterkrankungen aufweisen und bei denen folglich eine Polypharmazie eher die Regel als die Ausnahme darstellt.

Besonders vorteilhaft: Kombination von DPP-4-Hemmung und Metformin

Im Krankheitsverlauf benötigen viele Typ-2-Diabetiker zusätzlich zu Metformin ein weiteres orales Antidiabetikum. Als besonders günstig bewertet Beil aufgrund der synergistischen Wirkeffekte die Kombination von DPP-4-Hemmer und Metformin, wie sie beispielsweise mit der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin realisiert ist.

Die unterschiedlichen Eigenschaften der Substanzen erklären sich nach Beil durch das voneinander abweichende pharmakologische Profil. So handelt es sich bei Sitagliptin um einen kompetitiven reversiblen Hemmstoff der DPP-4, während Vildagliptin kovalent an das Enzym gebunden wird. Der Wirkstoff ist damit ein „slow substrat“, was bedeutet, dass zwischen Vildagliptin und dem DPP-4-Enzym eine starke Bindung besteht und die Substanz nur langsam umgesetzt wird. Saxagliptin wird zwar ebenfalls kovalent gebunden, allerdings zu einem Metaboliten umgesetzt, der zweifach wirkschwächer ist. Unterschiede zeigen sich auch beim Wirkeintritt, der bei Vildagliptin deutlich rascher als bei Sitagliptin erfolgt. „Nach einer halben Stunde sind 95% der DPP-4-Aktivität gehemmt“, schreibt Beil. In einem direkten Head-to-

Head-Vergleich wurde nach seinen Angaben außerdem ermittelt, dass Vildagliptin die GLP-1-Konzentration nach der Mahlzeit signifikant stärker steigert als Sitagliptin und auch die Glukagonsekretion statistisch eindeutig stärker supprimiert.

Auswirkungen auf die HbA_{1c}-Werte

Die unterschiedlichen Wirkprofile haben Auswirkungen auf die HbA_{1c}-Senkung: Zwar fehlen zu diesem Parameter bislang noch direkte Head-to-Head-Vergleiche, nach den Angaben in den Fachinformationen ist aber die placebokorrigierte Reduktion des HbA_{1c} unter einer Monotherapie mit Sitagliptin (0,6–0,8%) und Vildagliptin (0,5–0,7%) innerhalb von 18–24 Wochen vergleichbar, während die HbA_{1c}-Senkung für Saxagliptin 0,4–0,6% beträgt.

Kombiniert mit einer vorbestehenden Metformin-Therapie führt Sitagliptin nach seinen Angaben zu einer zusätzlichen HbA_{1c}-Senkung von 0,7% und Saxagliptin von 0,8%. Ausgeprägter ist die zusätzliche HbA_{1c}-Reduktion mit 1,1% unter Vildagliptin in Kombination mit Metformin. Für Vildagliptin liegen auch publizierte Studiendaten für ältere Patienten > 75 Jahren vor. Dabei wurden gleichgute Resultate für die HbA_{1c}-Senkung wie bei den jüngeren Patienten gezeigt. In dieser Patientengruppe wurden für Vildagliptin sowohl hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung, als auch der Verträglichkeit vergleichbar gute Resultate gezeigt wie bei jüngeren Typ-2-Diabetikern.

Auf Basis dieser Daten wurde für Vildagliptin der Hinweis „Vorsicht bei Patienten älter als 75 Jahren“ aus den Fachinformationen entfernt.

Geringeres Hypoglykämierisiko

Für den bevorzugten Einsatz von DPP-4-Hemmern in der Diabetestherapie spricht nach Beil insbesondere die Tatsache, dass bei der Monotherapie mit diesen Wirkstoffen praktisch kein Hypoglykämierisiko besteht. Metaanalysen belegen, dass Sitagliptin und Vildagliptin als Monotherapie wie auch als Kombinationstherapie weniger Hypoglykämien induzieren als andere orale Antidiabetika. „Es wäre zu wünschen, dass die DPP-4-Hemmer im Flussdiagramm der Diabetestherapie die Sulfonylharnstoffe in

| Therapie | VILDAGLIPTIN + Metformin/SH | Andere DPP-4 + Metformin/SH | Kontrollgruppe ohne Therapie-wechsel |
|------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Patienten (Anzahl) | 190 | 966 | 402 |
| HbA _{1c} -Ausgangswert (Median) | 8,7 | 8,7 | 8,7 |
| Differenz (Median) | -1,1* | -0,9 | -0,2 |

*p < 0,0048 gegenüber anderen DPP-4 + Metformin/SH
mod. nach [2]
© UCB Pharma GmbH 2012

Abb. 1 HbA_{1c}-Senkung mit Kombination Vildagliptin + Metformin/SH im Vergleich zu anderen DPP-4-Hemmern.

den Hintergrund drängen“, so die abschließende Bewertung des Pharmakologen. Sitagliptin und Saxagliptin sind bereits zur Kombination mit Insulin zugelassen. Für Vildagliptin wurden aktuell zwei Indikationserweiterungen erteilt. Zum einen kann Vildagliptin ab sofort sowohl in Monofarm (Jalra®) als auch in der Fixkombination mit Metformin (Icandra®) bei Typ-2-Diabetikern als Add-on zu Insulin eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Ferner kann die Dreifach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken können.

Fazit

Die Erfolge des „Diabetes Programm Deutschland“ unterstreichen die enorme Bedeutung regelmäßigen körperlichen Trainings auf den Kohlenhydratmetabolismus bei Diabetikern. Die sportliche Aktivität führt zu eindeutigen Verbesserungen der Stoffwechsellage, doch ist unbedingt zu gewährleisten, dass die Patienten nicht durch Hypoglykämien gefährdet werden. Beitragen hierzu können Antidiabetika wie die DPP4-Hemmer, wobei es sich nicht um eine einheitliche Substanzklasse handelt und das besondere Wirkprofil der einzelnen Substanzen zu beachten ist.

Christine Vetter, Köln

Literatur

- 1 Beil W. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 2011; 20: 79–84
- 2 Pscherer S et al. Perfusion 2011; 24: 206–211

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch UCB Pharma.