

## Typ-2-Diabetes

## Moderne Kombinationen für die antidiabetische Therapie

Anders als der Typ-1-Diabetes mit seiner selektiven Betazell-Zerstörung ist der Typ-2-Diabetes eine komplexe Erkrankung mit multiplen pathophysiologischen Defekten. Neben verminderter Insulinsekretion und verringertem Inkretin-Effekt liegen bei betroffenen Patienten gleichzeitig eine reduzierte Lipolyse sowie eine erhöhte hepatische Glukoseproduktion und Glukagonsekretion vor. „Dank innovativer Therapieoptionen, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, kann man in diesem komplexen Geschehen heute an verschiedenen Punkten angreifen“, konstatierte Prof. Guntram Scherthner, Wien/Österreich.

Vielfach ist bereits früh eine Kombinationstherapie gefordert, da Metformin allein zur adäquaten HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle nicht ausreicht. Dabei sprach sich Scherthner für Kombinationen aus, mit denen eine Blutzuckersenkung ohne Hypoglykämien und Gewichtszunahme gelingt und gleichzeitig multiple Pathomechanismen korrigiert werden können. Auch sind für diesen pathophysiologisch orientierten Therapieansatz Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen auszuwählen. „Die glukozentrische Therapie mit alleiniger HbA<sub>1c</sub>-Senkung reicht nicht aus“, so Scherthner. Prinzipiell sollte in der modernen antidiabetischen Therapie schon früh mit Substanzen interveniert werden, die die Betazellfunktion möglichst lange konservieren, forderte Prof. Dr. Norbert Stefan, Tübingen.

Die insulinotropen Sulfonylharnstoffe werden zwar im aktuellen Positionspapier von EASD und ADA noch aufgeführt, sind aber heute laut Dr. Elmar Jäckel, Hannover, „Schnee von gestern“. Studien und Metaanalysen zufolge erhöhen sie Gesamt- sowie Diabetes-assoziierte und kardiovaskuläre Mortalität. Als moderne Therapiealternative, die im Positionspapier direkt nach Metformin aufgeführt wird, nannte Jäckel DPP-4-Hemmer wie Saxagliptin (Onglyza®). In einer Head-to-Head-Studie wurde durch Saxagliptin zusätzlich zu Metformin eine vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Einstellung erreicht wie durch die Add-on-Therapie mit einem Sulfonylharnstoff. Darüber hinaus führte der

Bild: ccvision DPP-4-Inhibitor langfristig nicht zur Gewichtszunahme: Bei Abschluss der 2-jährigen Studie betrug die Gewichtsdivergenz zwischen beiden Studiengruppen immerhin 2,8 kg. Zudem traten unter der Therapie mit dem Sulfonylharnstoff erheblich mehr Hypoglykämien auf.

Als „sinnvolle Kombination“ wertete Scherthner auch die Therapie mit Metformin und dem SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin (Forxiga®). „Metformin ist der Traumpartner für SGLT-2-Inhibitoren, da sich die Effekte dieser Substanzen günstig ergänzen“, so der Diabetologe. Auch bei der Zweiertherapie mit SGLT-2-Inhibitor und Insulin ebenso wie bei der Tripeltherapie mit Metformin, SGLT-2-Inhibitor und DPP-4-Inhibitor ist von sich weitgehend ergänzenden Wirkprofilen auszugehen.

Bei Patienten mit unzureichender Diabetes-Kontrolle unter Metformin-Monotherapie lässt sich durch eine duale Add-on-Therapie mit DPP-4-Hemmer plus SGLT-2-Inhibitor eine bessere HbA<sub>1c</sub>-Einstellung erreichen als durch die zusätzliche Gabe nur eines dieser Partner. Das verdeutlicht eine aktuelle placebo-kontrollierte Studie zur oralen Dreifachtherapie: So ließ sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei 41% der additiv mit Saxagliptin plus Dapagliflozin behandelten Patienten innerhalb von 24 Wochen <7% senken. Bei dualer Add-on-Therapie nur mit Saxagliptin oder Dapagliflozin gelang dies dagegen nur bei 18 bzw. 22% der Teilnehmer. Die orale Dreierkombination ist zudem mit einem geringen Risiko für Unterzuckerungen und Gewichtszunahme assoziiert.

Dr. Katharina Arnheim, Freiburg

Quelle: Symposium „Status & Trends der patientenzentrischen Therapie des Typ-2-Diabetes“ im Rahmen des 121. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V., Mannheim, 20. April 2015. Veranstalter: AstraZeneca



## Orale Antidiabetika plus Basalinsulin – und was dann?

## Neue Wege zur Therapieintensivierung nach BOT

Professor Dr. Baptist Gallwitz, Stellvertreterender Ärztlicher Direktor der Abteilung Diabetologie, Endokrinologie, Gastroenterologie am Universitätsklinikum Tübingen, spricht über den aktuellen Medical Need in der Therapie von Menschen mit Typ-2-Diabetes und über aktuelle und zukünftige Optionen zur Therapieintensivierung.

**? Herr Professor Gallwitz, welche physiologischen und psychologischen Folgen hat es für einen Patienten, wenn er unter einer BOT keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht?**

Durch eine Hyperglykämie kann die Insulinresistenz zunehmen, während die restliche Insulinsekretionsleistung der Beta-Zellen abnimmt. Die erste Phase der Insulinsekretion ist schon bei moderat erhöhten Blutzuckerwerten deutlich eingeschränkt. Dadurch beginnt der Patient einen Tag mit schlechten Blutzuckerwerten und diese lassen sich auch über Tag oft nur schwer verbessern. Auf längere Zeit steigt natürlich das Risiko für mikro- und makrovasculäre Komplikationen. Psychologisch ist das Nicht-Erreichen der Therapieziele ein Misserfolg, der Gefühle des Versagens und der generellen Wirkungslosigkeit der Therapie hervorrufen kann. Die Motivation des Patienten zur Therapie nimmt ab.

**? Vor welchen Herausforderungen stehen Patient und Behandler?**

Zunächst muss eine Entscheidung über die weitere Therapie im Einvernehmen

mit dem Patienten getroffen werden. Dafür muss der Patient über die weiterführenden Therapieoptionen sowie deren Vor- und Nachteile aufgeklärt werden, damit er eine Entscheidung treffen kann. Im Fall einer Intensivierung der Insulintherapie mit einem kurzwirksamen Insulin ist zusätzlich eine Schulung im Umgang mit dem kurzwirksamen Insulin und dessen Dosisanpassung notwendig. Auch die Themen Hypoglykämien und mögliche Gewichtszunahme unter Intensivierung der Insulintherapie müssen in diesem Zusammenhang besprochen werden.

**? Welche Rolle spielen die Themen Hypoglykämierisiko und Gewichtsentwicklung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihrer Therapie?**

Hypoglykämien und die Zunahme des Körpergewichts sind Faktoren, die die Therapieadhärenz bei Diabetes negativ beeinflussen können. Schwere Hypoglykämien sind mitunter dramatische Behandlungskomplikationen, die oft mit einer Vermeidungsstrategie und der Tolerierung deutlich höherer Blutzuckerwerte seitens des Patienten einhergehen und sogar zu einem Therapieabbruch führen können. Bereits leichte Hypoglykämien können dazu führen, dass Patienten einen höheren Blutzuckerzielbereich wählen und die Therapieadhärenz verschlechtern. Gewichtszunahme wird von den meisten Patienten als frustrierend erlebt

und als persönliches Versagen interpretiert. Nicht selten führt eine mit der Insulintherapie einhergehende Gewichtszunahme auch zum Auslassen von Injektionen oder zur Reduktion der Insulindosis.

**? Wie bewerten Sie den Faktor Adhärenz im Zuge der Therapieintensivierung nach einer BOT?**

Wichtig ist, dass der Patient die Intensivierung seiner Therapie nicht als Misserfolg oder womöglich als Bestrafung erlebt, sondern aus ihr neue Motivation schöpfen kann. Dies ist umso leichter, wenn die neue Therapie auch Vorteile im täglichen Leben und im Verlauf der Behandlung mit sich bringt. Nur bei einer guten Therapieadhärenz kann die Stoffwechsellage nach einer nicht ausreichend wirksamen BOT wieder verbessert werden. Eine entscheidende Voraussetzung hierfür ist, dass der Patient die Therapieentscheidung aktiv mitträgt und er von der Therapie auch Vorteile im Selbstmanagement des Diabetes erwarten kann. Ohne Therapieadhärenz gibt es auch keinen Therapieerfolg.

**? Wenn Sie aktuelle und zukünftige Therapieoptionen betrachten: Was erwarten Sie von einer Therapie in diesem Stadium der Erkrankung?**

Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung stehen klar im Fokus. Aus Patientensicht sind zusätzlich die einfache Handhabung der Therapie im Alltag und keine

## Therapie des Typ-2-Diabetes

## Zulassungserweiterung für GLP-1-Rezeptoragonist

Der GLP-1-Rezeptoragonist Liraglutid (Victoza®) kann jetzt auch bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktionsstörung (eGFR 30–59 ml/min) ohne Dosisanpassung zur Therapie des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden. Maßgeblich für eine entsprechende Änderung der Zulassung war die 26-wöchige, doppelblinde, randomisierte Phase-3b-Studie LIRA-RENAL: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduzierte Liraglutid 1,8 mg den HbA<sub>1c</sub> um 1,05%; unter Placebo zeigte sich dagegen lediglich eine Reduktion um 0,38%. Der Unter-

schied war signifikant ( $p < 0,0001$ ). Unerwartete Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet, die Nierenfunktion verschlechterte sich nicht weiter. Die Erweiterung der Zulassung stelle eine wichtige Entwicklung für unsere Patienten dar, kommentierte Dr. Elmar Jäckel, Hannover, in Mannheim.

In der Studie BEGIN®: VICTOZA ADD-ON konnte gezeigt werden, dass eine basalunterstützte Inkretin-Therapie (BIT) mit Liraglutid eine frühe intensivierte konventionelle Insulin-Therapie (ICT oder Basis-Bolus-Therapie) ersetzen kann. Die

28-wöchige, randomisierte, offene Phase-3b-Studie untersuchte eine intensivierte Diabetestherapie mit einmal täglich entweder Liraglutid oder Insulin aspartat – jeweils zusätzlich zu Insulin deglutek und der Metformin-Basistherapie verabreicht. Dabei senkte die Kombination Insulin deglutek/Liraglutid den HbA<sub>1c</sub>-Wert um 0,74% und war damit Insulin aspartat signifikant überlegen (0,39%,  $p = 0,0024$ ). Das Körpergewicht reduzierte sich unter dem GLP-1-Rezeptoragonisten um 2,8 kg, in der Kontrollgruppe steigerte es sich dagegen um fast ein Kilogramm. Unterzuckerung

therapiebedingte Gewichtszunahme wichtig. Bezüglich der Sicherheit ist die Vermeidung von therapieassoziierten Hypoglykämien ein ganz wichtiger Punkt.

**? In der Studie DUAL<sup>TM</sup>II wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapieform IDegLira und Insulin degludec (max. erlaubte Dosis 50 Einheiten) 1× täglich jeweils als Zusatztherapie zu Metformin bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes verglichen, die unter Basalinsulin (20–40 Einheiten) in Kombination mit Metformin mit oder ohne Sulfonylharnstoff/Glinide unzureichend eingestellt waren [1]. Was sind für Sie die zentralen Ergebnisse aus der Studie?**

Die Patienten mit IDegLira hatten nach Studienende nach 26 Wochen eine signifikant bessere Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>-Senkung -1,9% mit IDegLira und -0,9% mit Insulin degludec, max. erlaubte Dosis 50 Einheiten) bei einer vergleichbaren Rate an Hypoglykämien trotz der besseren Stoffwechseleinstellung. Das Körpergewicht war in der IDegLira-Gruppe um 2,7kg niedriger. Somit haben sich in dieser Studie die genannten Erwartungen an eine günstige Therapieintensivierung hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und positivem Effekt auf das Körpergewicht erfüllt – und das ohne zusätzliche Injektionen.

#### Literatur

1 Buse JB et al. Diabetes Care 2014; 37: 2926–2933

Quelle: Novo Nordisk GmbH

war in der Liraglutid-Gruppe signifikant seltener: Die Rate bestätigter Hypoglykämien war gegenüber dem Vergleichsarm um 87% reduziert, nächtliche Hypoglykämien um 86%.

„Bessere Blutzuckerkontrolle, fast 4 Kilogramm Gewichtsabnahme und so gut wie keine Hypoglykämien – das sind dramatische Unterschiede“, erläuterte Jäckel das Ergebnis der Studie.  
Michael Koczorek, Bremen

Quelle: Presseveranstaltung „Das Potenzial nutzen – Liraglutid in der individualisierten Kombinationstherapie des Typ 2 Diabetes“, 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mannheim, 19. April 2015; Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH

## Insulinpflichtiger Diabetes

## Fix kombiniert die Diabetestherapie optimiert



Bild: Novo Nordisk Pharma GmbH

Mehr als die Hälfte der Typ-2-Diabetiker erreichen mit einer Basalinsulinbehandlung nicht das in den Leitlinien empfohlene Behandlungsziel eines  $HbA_{1c}$ -Wertes  $<7\%$ . Da die Intensivierung der Therapie mit einem erhöhten Risiko von Unterzuckerungen oder einer Gewichtszunahme einhergeht, sind Patienten oftmals nur schwer zu motivieren diese Behandlung auch durchzuhalten. Durch die Kombination des langwirksamen Basalinsulin Insulin degludec mit dem GLP-1-Analogen Liraglutid besteht die Möglichkeit der effektiven Reduktion der Nüchternblutzuckerwerte und der Verbesserung der postprandialen Glukosewerte bei allen Mahlzeiten über den Tag. Diese Fertigungskombination IDegLira (Xultophy®) steht in einem festen Mischungsverhältnis von 100E/ml Insulin degludec und 3,6mg/ml Liraglutid in einem 3ml Fertigpen zur einmal täglichen Gabe zur Therapie des Typ-2-Diabetes zur Verfügung.

Im klinischen Studienprogramm zur Zulassung wurden einerseits die Einzelkomponenten mit der Kombination IDegLira als Add-On zur oralen Metformintherapie (DUAL™I) bei insulinnaiven Patienten verglichen. Eine weitere zweiarmlige Studie über 26 Wochen verglich die fixe Kombination mit der Insulin degludec Monotherapie bei Patienten, die zuvor mit Basalinsulinen nicht erfolgreich behandelt wurden (DUAL™II), erklärte Professor Michael Nauck, Bochum, auf einer Pressekonferenz. In DUAL™I sank der  $HbA_{1c}$ -Wert mit IDegLira im Mittel auf 6,4% und das Hypoglykämierisiko war um 32% geringer als mit Insulin degludec. Bei den unzureichend eingestellten Typ-2-Diabetikern der Studie DUAL™II kam es zu einer durchschnittlichen  $HbA_{1c}$ -Reduktion von 1,9% gegenüber der Ausgangssituation, einer vergleichbaren Hypoglykämierate zu Insulin degludec und einer Gewichtsabnahme von 2,7kg gegenüber Baseline.

Für den Arzt ist die Behandlung von Diabetepatienten oftmals frustrierend,

da viele Hindernisse der angemessenen Behandlung entgegenstehen. Der jährlich erscheinende Qualitätsbericht zur Diabetesbehandlung zeigt, dass insulinbehandelte Patienten die schlechtesten  $HbA_{1c}$ -Werte aufweisen. Eine wichtige Hürde der rechtzeitigen Insulintherapie ist zum Beispiel die Angst vor der Gewichtszunahme. Untersuchungen bei Typ-1-Diabetikerinnen haben ergeben, dass eine von 3 Frauen absichtlich Insulin weglässt, um die Gewichtszunahme zu verringern. Die Angst vor Hypoglykämien lässt Patienten zögern, rechtzeitig mit einer Insulintherapie zu beginnen und sogar

Ärzte würden ihre Patienten aggressiver therapieren, falls es kein Hypoglykämieproblem gäbe. Mit IDegLira, so Dr. Andreas Liebl, Bad Heilbrunn, können die Hürden, die sich einer rechtzeitigen und effektiven Insulintherapie entgegenstellen, überwunden werden und der Weg für bessere Langzeitresultate geebnet werden.

Richard Kessing, Zeiskam

Quelle: Pressegespräch: „Xultophy®: Neue Option in der Therapie des Typ 2 Diabetes“ am 14.4.2015 in Frankfurt.  
Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

## Für Pumpenverwender

## Neues Blutzuckermesssystem

Mehr Komfort für Medtronic-Pumpenverwender durch präzise Blutzuckermessung, bequeme Bolusabgabe und sichere Datenübertragung.

**Einfach sicher:** Contour® Next Link 2.4 sendet den Blutzuckermesswert funktgesteuert an die neue Minimed® 640G Insulinpumpe von Medtronic.

- Die messgenauen Blutzuckerwerte dienen als Basis für die Berechnung eines Bolusvorschlags mit BolusExpert® sowie für die präzise Kalibrierung des Systems zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM).
- Eine manuelle Eingabe der Blutzuckermesswerte ist nicht mehr notwendig.
- Das System sendet die Ergebnisse entweder per Knopfdruck oder automatisch.
- Die Funkübertragung ermöglicht eine korrekte Datenübermittlung.

**Einfach bequem:** Das neue System kann eine Bolusabgabe direkt vom Blutzuckermessgerät auslösen – für eine diskrete Insulinabgabe.

**Einfach kompatibel:** Die Pumpendaten inklusive der Blutzuckermesswerte können direkt über die USB-Schnittstelle von Contour® Next Link 2.4 in die CareLink® Therapiemanagement-Software von Medtronic übermittelt werden.

**Einfach präzise:** Hypoglykämien vermeiden durch hohe Messgenauigkeit.

- Das Messsystem und die dazugehörigen Contour® Next Teststreifen erfüllen die Anforderungen an die Messgenauigkeit der neuen strengeren ISO-Norm 15197:2013, eine gute Voraussetzung für die Berechnung des Bolusinsulins.
- Das Messsystem verwendet die innovative Sensortechnologie von Bayer: Jeder Sensor codiert das Messsystem automatisch und ist stabil gegenüber Umgebungseinflüssen wie Hämokrit, Temperatur und Luftfeuchtigkeit sowie Störsubstanzen wie zum Beispiel Medikamente.

## Ansprechendes Design – für alle, die es unauffällig mögen

- Contour® Next Link 2.4 zeichnet sich durch vielfältige Funktionen aus, dennoch ist es dabei klein und unauffällig.
- Zudem besitzt es ein farbiges und kontraststarkes Display mit großen und gut ablesbaren Zahlen sowie eine beleuchtete Sensoröffnung.

Das Contour® Next Link 2.4 Messsystem ist im Set zusammen mit der MiniMed® 640G Insulinpumpe von Medtronic erhältlich. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an: Medtronic Diabetes Service, 0800/6464633 (kostenfrei).

Quelle: Pressemitteilung Bayer