

## Typ-1- und Typ-2-Diabetes

## Head-to-Head-Studien zeigen Gleichwertigkeit von Glargin-Insulinen

Das langwirksame Insulin Glargin ist bei der Behandlung des Typ-1- und Typ-2-Diabetes, insbesondere bei der Reduktion nächtlicher Hypoglykämien, wirksam und sicher. Das erste von der EMA zugelassene Glargin-Biosimilar Abasaglar® habe jetzt seine Gleichwertigkeit zum Referenzwirkstoff in Pharmokokinetik und -dynamik sowie Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung in direkten Vergleichsstudien bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes bewiesen, berichtete Prof. Thomas Forst, Profil-Institut für Stoffwechselforschung, Mainz. Für den Einstieg in die Basalinsulin-Therapie mit Insulin glargin U100 wurde als „Starthilfe“ eine spezielle Einstellungsmappe für die Patienten entwickelt. Darüber hinaus haben sie die Wahl zwischen 2 bewährten Pens: dem vorgefüllten KwikPen™ und dem wiederverwendbaren HumaPen® Savvio. „Es reicht heute nicht mehr aus, wenn

ein Medikament lediglich den Blutzucker senkt“, stattierte Prof. Jochen Seufert, Freiburg. Für eine individuelle Diabetestherapie brauche man verschiedene Wirkstoffe, so auch die SGLT2-Hemmer, die den Blutzucker unabhängig von Insulin in der Niere kontrollieren. Der Vorteil dieser Substanzen sei unter anderem, dass sie aufgrund dieses völlig anderen Wirkmechanismus sehr gut mit anderen Antidiabetika zu kombinieren seien. Im Zusammenhang damit referierte Prof. Dirk Müller-Wieland, Hamburg, die Ergebnisse der EMPA-REG-Studie mit über 7000 Patienten, die im September zum EASD-Kongress in Stockholm erstmalig vorgestellt wurde. Der SGLT2-Hemmer Empagliflozin hat jetzt als erster auch seine kardiovaskuläre Effizienz bewiesen. In den Verumgruppen, die Empagliflozin in 2 Dosierungen zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie erhielten, wurde als

primärer Endpunkt das kombinierte Risiko von kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall signifikant um 14% gegenüber der Kontrollgruppe ohne Empagliflozin reduziert. Bei den sekundären Endpunkten verringerte sich die kardiovaskuläre Mortalität um 38%, die Gesamtsterblichkeit um 32% und das Risiko für Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz um 35%. „Dieser Wirkstoff gehört damit bei Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulären Vorerkrankungen jetzt zum Behandlungskonzept“, wertete Müller-Wieland dieses Ergebnis.

Dr. Jürgen Sartorius, Eitorf

Quelle: Allianz-Symposium „Personalisierte Diabetestherapie: Effektivität und Sicherheit im Fokus“ am 6.11.2015 in Düsseldorf. Veranstalter: Lilly Diabetes und Boehringer Ingelheim

## Typ-2-Diabetes: Frühzeitig auf Dreierkombination setzen?

## Studie prüft komplementäre Therapie mit Dapagliflozin

Die DapaZu-Studie untersucht den Stellenwert einer frühen oralen Dreifachtherapie bei Typ-2-Diabetes. Außerdem soll sie eine neue Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin (Forxiga®) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bieten. Mit dem derzeit üblichen „Treat-to-Failure-Konzept“ gelingt die Blutzucker-Kontrolle bei Typ-2-Diabetes oft nur unzureichend, erklärte Prof. Stephan Mattheaei, Quakenbrück. Eine Intensivierung der Therapie erfolgt erst bei einem deutlichen Anstieg des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Mit einer frühen, intensiven Treat-to-Target-Therapie lassen sich die angestrebten Ziele möglicherweise schneller erreichen. Außerdem kann man ungünstige Effekte einer anhaltenden Hyperglykämie (Gefäßkomplikationen, beschleunigter Betazellverlust) evtl. vermeiden. Der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin und der DPP4-Inhibitor Saxagliptin ergänzen sich in ihrer Wirkung, zudem haben beide ein geringes Hypoglykämie-Risiko.

Die DapaZu-Studie soll 930 erwachsene Typ-2-Diabetiker einschließen, die 1:1:1 randomisiert mit einem der folgenden 3 Therapiearme 52 Wochen lang behandelt werden:

- Dapagliflozin (10 mg) plus Metformin (≥ 1500 mg),
- Dapagliflozin (10 mg) plus Saxagliptin (5 mg) plus Metformin (≥ 1500 mg) und
- Glimperid (1, 2 oder 4 mg) plus Metformin (≥ 1500 mg).

Primärer Endpunkt ist die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Sekundäre Endpunkte umfassen den Anteil der Patienten mit mindestens einem Hypoglykämie-Ereignis, die Änderung des Körpergewichts, den Nüchternblutzucker und die Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie, so Prof. Dirk Müller-Wieland, Hamburg. In der frühen Bewertung hatte der G-BA Dapagliflozin keinen Zusatznutzen zugesprochen, die DapaZu-Studie berücksich-

tigt die Kritikpunkte des G-BA und soll eine neue Grundlage für die Bewertung schaffen.

Kandidaten für die Studienteilnahme sind Typ-2-Diabetiker im Alter zwischen 18 und 75 Jahren, die seit mindestens 8 Wochen mit Metformin in stabiler, maximal verträglicher Dosis (≥ 1500 mg) eingestellt sind und einen HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 7,5 und 10,5% aufweisen. Die Rekrutierung soll Ende Dezember abgeschlossen sein. Ärzte können Patienten an die rund 150 Studienzentren zuweisen. Informationen erhalten Interessierte unter der kostenlosen Telefon-Hotline 0800/63 39 477 oder per E-Mail unter [dapazu@astrazeneca.com](mailto:dapazu@astrazeneca.com).

Dorothea Ranft, Mainz

Pressekonferenz „DapaZu-Studie in Deutschland – für einen Zusatznutzen und neue Perspektiven von Dapagliflozin in der Therapie des Typ 2 Diabetes“ am 6.10.2015 in Frankfurt. Veranstalter: AstraZeneca

## Ergebnisse der DUAL-V-Studie

Mehr als 70% mit einem HbA<sub>1c</sub> unter 7

Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Basalinsulin (Insulin glargin 100E/ml [Lantus®]) plus Metformin keine gute Stoffwechseleinstellung mehr aufwiesen, profitierten in der Studie DUAL V von einem Wechsel zu IDegLira (Xultophy®): Mehr als 70% erreichten damit einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7%. Auch bei Gewicht und Unterzuckerungsrisiko schnitten sie besser ab.

An DUAL V nahmen 557 Typ-2-Patienten teil. Ihre HbA<sub>1c</sub>-Werte lagen trotz Metformin-Einnahme und täglich 20–50 Einheiten Insulin glargin zwischen 7 und 10%, berichtete Dr. Christoph Terkamp, Hannover. Die Patienten wurden auf 22 Therapien randomisiert: 278 Teilnehmer erhielten IDegLira und 279 weitere Insulin glargin. IDegLira enthält in

einem Fertigen eine Fixkombination aus dem basalen Insulin degludec und dem GLP1-Analogen Liraglutid, also 2 verschiedene Wirkansätze, und wird nur einmal täglich subkutan injiziert. Beide Gruppen titrierten ihre Dosis auf einen Nüchternwert von 72 bis 90 mg/dl. Dabei unterlag IDegLira einer Beschränkung auf maximal 50 Dosis-schritte; das entspricht 50E des Insulins und 1,8 mg Liraglutid. Die Metformingabe blieb bestehen.

In 26 Wochen nahm der HbA<sub>1c</sub>-Wert mit IDegLira im Mittel von 8,4 auf 6,6% und in der Vergleichsgruppe von 8,2 auf 7,1% ab ( $p < 0,001$ ). Dabei sank das Gewicht um 1,4 kg (Insulin glargin: +1,8 kg). Auch die Unterzuckerungsrate fiel mit 2,23 vs. 5,05 pro Patient\*enjahr signifikant niedriger

aus. Ein HbA<sub>1c</sub> unter 7% erzielten 71,6% vs. 47%, so Terkamp.

Die GBA-Entscheidung steht für das Kombinationspräparat IDegLira noch aus. Für das reine basale Insulin degludec (Tresiba®) dagegen, das in einer Studie auch bei Injektionsabständen von 8–40 Stunden keine Wirksamkeitsabnahme zeigte, hat der Hersteller die Vertriebeinstellung beschlossen, nachdem ein Preis entsprechend dem von Humaninsulin verkündet wurde, wie Prof. Michael Höcker von Novo Nordisk erklärte.

Helga Brettschneider, Frankfurt am Main

Quelle: Pressekonferenz „Menschen mit Typ-2-Diabetes gezielt behandeln: Therapieoptionen im Überblick“ am 15. September 2015 anlässlich der 51. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Stockholm. Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH

Bild: istockphoto; S. Lavrentev

## Diabetestherapie in 3D

## Zwischen effektiver Therapie, Adhärenz und Komplikationen

Die Therapie des Diabetes mellitus ist mit dem neuen Insulin glargin (Abasaglar®) haben die Allianzpartner das erste zugelassene Insulin-Biosimilar auf den Markt gebracht. Im Gegensatz zu einem Generikum ist ein Biosimilar eine biologisch komplexe Substanz, welche herstellereigenspezifisch eine unterschiedliche Proteinfaltung aufweisen kann. Daher können sich Reinheit und Glykolysierung vom Originalpräparat unterscheiden. Rechtliche Anforderungen regeln die Similarität von Biosimilars; besonderer Wert wird hierbei auf die Immunogenität der neuen Produkte im Vergleich zum Originalpräparat gelegt. Wie Prof. Monika Kellerer darlegte, konnte sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern in den ELEMENT-Studien festgestellt werden, dass das neue Insulin glargin verglichen mit dem Originalpräparat (Lantus®) keine signifikanten Unterschiede im Effekt auf Glukoseprofile und HbA<sub>1c</sub>, Insulindosis, Körpergewicht, Hypoglykämierate, allergischen Reaktionen und Insulinantikörperentwicklung zeigte.

Aber „was nützt uns [...] jede innovative Medikation, wenn keine Möglichkeit existiert auch tatsächlich das, was das Medi-

kament bietet, an den Patienten weiter zu geben?“, so PD Dr. Matthias Frank in seinem Vortrag zum Thema „Förderung der Adhärenz“, in dem er explizit nicht nur die Patientenadhärenz – sondern auch die Adhärenz der Behandelnden beleuchtete. Eine hohe Adhärenz kann Risikofaktoren verbessern, die Hospitalisationsrate, Gesundheitskosten und Mortalität senken. Für den behandelnden Arzt heißt die Devise: Beachtung der Patienteninteressen, des Faktors „Mensch“, so Frank. Besonders bei adipösen Diabetespatienten hängt die Lebensqualität stark von der Steuerung des Gewichtsverlusts und des Blutzucker ab. Der Gewichtsverlust ist der schwierigste Aspekt der Therapie und ein starker Motivator. Gleichzeitig bevorzugen Patienten orale Antidiabetika, die ohne einen Essenszwang nach der Einnahme einhergehen. Eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren als Monotherapie oder als Addition zu Basalinsulin kann für eine individualisierte Therapie mit hoher Adhärenz von Vorteil sein.

Kardiologische Komplikationen erörterte Prof. Nikolaus Marx in seinem Vortrag. Vulnerable Gefäße, vulnerables Blut und ein vulnerables Myokard sind Faktoren,

die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Typ-2-Diabetes-Patienten darstellen. Ob eine Diabetestherapie zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führen kann, wird in aktuellen Endpunktstudien nicht mehr ermittelt. Sicherheitsstudien vor Überlegenheitsstudien – das ist die Auflage der FDA in Bezug auf Endpunktstudien in der Kardiologie – mit dem Ziel, die Sicherheit von Diabetesmedikamenten und damit keinen Anstieg von Ereignissen zu zeigen. Daher können auch aktuelle Studien zu SGLT-2-Inhibitoren wie z.B. die EMPA-REG-OUTCOME-Studie nicht zeigen, dass ein Wirkstoff kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann. Aus kardiologischer Sicht, so Marx, kann aber spekuliert werden, dass die Gewichtsreduktion, die Senkung des HbA<sub>1c</sub> und die Blutdrucksenkung, die Empagliflozin mit sich bringt günstige Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse hat.

Ramona Eitzenhöffer, Stuttgart

Quelle: Allianzsymposium „Diabetes dreidimensional“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG und Lilly Deutschland GmbH im Mai 2015 in Berlin