

Kommentar von Dr. Gerhard-Walter Schmeisl

## Körpergewicht als Erfolgsfaktor in der Therapie des Typ-2-Diabetes

Übergewicht ist eine der Ursachen für die Entstehung und das Fortschreiten des Typ-2-Diabetes. Aus therapeutischer Sicht ist eine Reduktion des Körpergewichts für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes ein wesentliches Ziel. Gleichzeitig kann die Sorge vor einer Gewichtszunahme für Patienten eine Therapiehürde sein, vor allem wenn eine Intensivierung der Behandlung notwendig wird. Besonders die Intensivierung einer Insulintherapie kann bei einigen Patienten, die in der Vergangenheit bereits zugenommen oder Hypoglykämien erlebt haben, ein Grund für Ängste sein. Hier gilt es für uns Behandler, gemeinsam mit dem Patienten das für ihn passende Therapiekonzept zu finden. Wenn dabei Sorgen genommen oder zumindest reduziert werden können, ist ein wichtiger Schritt getan.

Damit Patienten verstehen, warum eine Gewichtsverringerung sinnvoll ist und jedes Kilo, das sie verlieren, eine Verbesserung ihrer Gesundheit mit sich bringen kann, sollten sie informiert und geschult werden. Doch wie bringt man erwachsene Menschen wieder in Bewegung? Hier sollten individuelle Wünsche berücksichtigt werden: Will ein Patient



### Zur Person

Dr. Gerhard-Walter Schmeisl ist Chefarzt an der Deegenbergklinik und der Klinik Saale DRV Bund. Zudem ist er Lehrbeauftragter an der Universität Würzburg.

schlanker sein oder schöner aussehen? Nicht jeder will einfach abnehmen, um gesund zu sein, sondern er hat vielleicht andere Gründe. Wenn der Behandler diese Gründe (er)kennt und adressiert, hilft das, den Patienten in seiner Therapie zu motivieren. Wir wissen heute, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes an Depression leiden können. Verschlechtert sich ihre psychische Situation, kann auch die Therapietreue darunter leiden. Aber wenn sie merken, dass ihre Behandlung etwas bewirkt, dann ist das psychologisch ein entscheidender Faktor. Eine Gewichtsreduktion als erleb- und sichtbares Zeichen kann für Patienten ein Maßstab sein, dass ihre Therapie erfolgreich ist. Sie ist nicht zuletzt deswegen bei vielen Menschen mit Typ-2-Diabetes ein wesentlicher Aspekt: Wenn sie erleben, dass sie sich besser bewegen

können und im Allgemeinen besser fühlen, dann sind sie auch eher bereit, ihrer Therapie zu folgen. Eine Gewichtsabnahme kann also helfen, dass der Patient in der Lage ist, seinen Diabetes aktiv zu managen.

GLP-1-Analoga kommen dabei eine besondere Bedeutung zu – sei es als Einzelpräparat oder als Bestandteil eines Kombinationspräparates. Sie können viele pathophysiologische Aspekte des Typ-2-Diabetes verbessern, z.B. dass der Patient weniger Appetit hat. Gleichzeitig ist das Risiko einer Unterzuckerung geringer als unter Sulfonylharnstoffen oder Insulinen. Neue Therapieansätze bieten Behandlern und Patienten die Möglichkeit, Therapieziele ohne Gewichtszunahme – möglicherweise sogar bei Gewichtsabnahme – zu erreichen. Patienten haben eine Chance, weniger Insulin zu spritzen und trotzdem gute Blutzuckerwerte zu erreichen. Das ist gut für Patient und Behandler gleichermaßen. Die Möglichkeit zur Gewichtsabnahme ist eine Motivationsquelle und spielt eine ganz entscheidende Rolle bei der Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes – damit Patienten langfristig zu den Gewinnern gehören können. da

### Insulinpumpe

## Immer näher an der Pankreasfunktion

Im März 2015 wurde die neue MiniMed 640G Insulinpumpe von Medtronic und das neue Blutzuckermesssystem Contour Next Link 2.4 von Bayer auf den Markt gebracht. Beide Geräte sind perfekt aufeinander abgestimmt. In einem Abstand von wenigen Sekunden sendet das Sensorsystem aktuelle Blutzuckerwerte an die Pumpe. Um Hypoglykämien zu vermeiden, ist die Pumpe mit dem PLGM (Predictive Low Glucose Management) ausgestattet.

Ausgefeilte und aufwendige Algorithmen errechnen ein voraussichtlich zu starkes Absinken des Blutzuckerspiegels mit der Gefahr einer Hypoglykämie. Es schaltet vorsorglich die Insulinzufuhr ab, wenn sich abzeichnet, dass innerhalb der nächsten 30 Minuten ein Blutzuckerwert von unter 60 mg/dl erreicht wird.

„Die sensorgestützte Insulinpumpentherapie mit vorausschauender Insulinabschaltung ist bei korrekter Anwendung wie eine Art Versicherung gegen Hypoglykämien, erklärt Dr. Thorsten Siegmund, München, der das neue System bereits in der Praxis geprüft hat. Selbstredend kann der Patient jederzeit manuell intervenieren. Erfolgt jedoch kein Eingriff des Patienten – etwa weil er schläft – schaltet die Pumpe spätestens nach 2 Stunden die Insulinzufuhr wieder an.

Die zuverlässige Funktionalität dieses Systems aus Sensor und Pumpe ist auf eine exakte Messung der Blutzuckerwerte durch den Contour Next Link 2.4 angewiesen. Da diese CGM-Geräte den Blutzuckerspiegel im Interstitium messen und nicht im Blut, muss der Sensor zweimal am Tag kalibriert werden. Hierfür

wird ein extra dafür entwickeltes Blutzuckermessgerät verwendet. „Dadurch liefert das Contour Next Link 2.4 bessere Ergebnisse als die entsprechende Industriennorm verlangt“, berichtet Siegmund. Prof. Danne, Hannover, bezeichnet denn auch den Sensor als das bislang schwächste Glied in der Kette eines Closed Loop. „Er muss sauber kalibriert werden, und er muss richtig im Gewebe sitzen. Mit den exakten Werten, die er an die Pumpe sendet, steht und fällt das ganze System.

Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: Satellitensymposium: Näher als jemals zuvor – von der Sensorgestützten Pumpentherapie zum Closed Loop: technische, therapeutische und psychologische Aspekte, am 13. Mai 2015 in Berlin. Veranstalter: Bayer und Medtronic

## Diabetiker

## Capsaicin-Pflaster für die Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen

Das 8%ige Capsaicin-Pflaster Qutenza™ wurde 2009 in der EU zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei nicht-diabetischen Erwachsenen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Schmerzmitteln zugelassen. Jetzt hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung des Capsaicin-Pflasters auf die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes erweitert.

Schmerzhafte Neuropathien v.a. im Bereich der Füße zählen zu den Komplikationen, die im Verlauf einer diabetischen Erkrankung auftreten können und die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig beeinträchtigen. Zur Behandlung dieser schmerzhaften diabetischen Neuropathien standen bislang vorwiegend systemisch wirksame Arzneimittel aus der Gruppe der Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Opioide zur Verfügung. Diese müssen jedoch meist über eine längere Zeit auftrittiert werden und können mit limitierenden zentralnervösen Nebenwirkungen einhergehen, die die

Compliance einschränken und unter Umständen zum Therapieabbruch führen können.

### Topische Behandlung mit Capsaicin-Pflaster

Nun steht für diabetische Patienten eine neue topische Behandlung zur Verfügung. Das hochdosierte Capsaicin-Pflaster wurde 2009 zunächst zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei Patienten, die nicht an Diabetes leiden, zugelassen. Mit der Entscheidung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 20. August 2015 wurde diese Beschränkung basierend auf den Ergebnissen von Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit des Pflasters bei schmerzhaften diabetischen Neuropathien aufgehoben.

Das Capsaicin-Pflaster wird topisch angewendet und wirkt gezielt und ausschließlich lokal am Ort der Schmerzentstehung. Nach einmaliger Anwendung kann lang anhaltend eine rasch eintretende, stark analgetische Wirkung ohne zentralner-

vöse Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erreicht werden. Das Pflaster ist somit eine gut verträgliche und wirksame Alternative zu systemischen Therapien.

Bewährt hat sich das Capsaicin-Pflaster bereits bei einer Anzahl von peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen, wie z. B. der postzosterischen Neuralgie, posttraumatischen Neuropathien sowie bei nicht-diabetischen peripheren Polyneuropathien. So zeigen die Ergebnisse der auf non-inferiority („Nicht-Unterlegenheit“) ausgelegten Vergleichsstudie ELEVATE, dass das Capsaicin-Pflaster einer systemischen Behandlung mit Pregabalin ebenbürtig ist. Bei einer vergleichbaren Schmerzreduktion wurde die Schmerzlinderung signifikant früher erreicht als mit Pregabalin (7,5 vs. 36 Tage). Außerdem traten mit dem Pflaster weniger systemische Nebenwirkungen auf und die Patienten waren zufriedener mit der Therapie.

Pressemitteilung Astellas Pharma GmbH, München

## Insulintherapie

## Kein Diabetiker ist wie der andere

Über das prekäre Verhältnis von Insulin-gabe und Gewichtszunahme sprach der niedergelassene Diabetologe Dr. Andreas Lueg, Hameln, auf einem Symposium. Er machte auf das sehr heterogene Klientel aufmerksam, welches die Diabetiker letztlich darstellen. Hier gilt es nicht nur einen Wert oder einen Faktor im Auge zu haben, sondern auf das individuelle Zusammenspiel zu achten.

Jeder Diabetiker hat eine andere Genetik, die sich etwa in einem differenten Mikrobiom darstellt, also der Vielzahl an Kleinstlebewesen, welche die Darmfauna ausmachen. Jeder Diabetiker reagiert anders auf Diabetesmedikamente wie Metformin oder Glitazone. Innerhalb der Erkrankung hat die Insulinresistenz verschiedene Ausprägungen, und die Diabetesdauer nimmt Einfluss auf das Körpergewicht. Last but not least zeigt jeder Patient ein anderes

Verhalten bezüglich Ernährung und Bewegung.

Von großer Relevanz ist auch der Blutzuckerwert (BZW) vor der Therapie. Bei unbehandelt hohem BZW kommt es zur Glukosurie, welche wiederum einen Gewichtsverlust nach sich zieht. „Dies geht dann unter einer Diabetestherapie verloren“, betont Lueg. Aber „brauchen Dicke mehr Insulin?“ fragt er weiter. Ja, lautet die Antwort. Aber es ist nicht die richtige Strategie, wenn im Therapieverlauf die BZW ansteigen, allein mit einer Erhöhung der Insulindosis zu reagieren.

„Bei einer Verschlechterung der BZW frage ich immer: ‚was ist passiert? Was könnte zu der Erhöhung geführt haben?‘“, berichtet der Diabetologe. Manchmal ist es ein verstauchter Knöchel, oder ein Trauerfall, die zu mehr Immobilität führen. Wenn der HbA<sub>1c</sub> nach oben driftet, hat dies einen Grund, und der Arzt sollte

nicht einfach mit einer Erhöhung der Insulindosis reagieren. „Es wird oftmals zu schnell und unhinterfragt die Insulindosis erhöht“, bemängelt Lueg.

Um eine größere Gewichtszunahme (GZ) unter Insulingabe (z.B. Liprolog®) zu vermeiden, ist es ratsam eine möglichst frühzeitige Behandlung des Diabetes anzustreben, weil dann eine GZ recht moderat ausfällt. Ferner hat eine Lifestyle-Intervention, etwa zum Start einer Insulintherapie, signifikante Auswirkungen. Die Gruppe ohne Intervention nahm nach 6 Monaten 4,9 kg zu, das Kollektiv mit Intervention aber 0,6 kg ab (p < 0,001).

Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: Satelliten-Symposium: Therapeutische Gießkanne oder individuelle Diabetestherapie? Insulintherapie aktiver Patienten heute, Berlin, 13. Mai 2015. Veranstalter: Berlin Chemie AG

## Typ-2-Diabetes

## TECOS-Ergebnisse belegen kardiovaskuläres Sicherheitsprofil

Diabetespatienten haben trotz Blutzucker senkender Therapie das gleiche kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko wie Nichtdiabetiker nach einem Herzinfarkt, so Prof. Wolfgang Schmidt, Bochum, auf einem Symposium. Ob die Senkung der Blutglukose allerdings das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern senkt, wird kontrovers diskutiert und das Antidiabetikum Rosiglitazon, so die Ergebnisse einer Metaanalyse, schien dieses Risiko bei bestimmten Patienten noch zu vergrößern. Seit dieser Zeit müssen, gemäß den Leitlinien der FDA und der EMA, neue antihyperglykämische Substanzen nachweisen, dass sie das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöhen. Solche Studien sind in ihrem Design daher nicht konzipiert, um Unterschiede im  $HbA_{1c}$ -Wert zu evaluieren, sondern es ist vielmehr beabsichtigt vergleichbare Senkungen zu erzielen, um das kardiovaskuläre Risiko unabhängig von der Blutzuckerkontrolle und damit substanzspezifisch zu bestimmen, erklärte Prof. Harald Sourij, Graz/Oxford das Konzept dieser Untersuchungen. Aktu-

ell laufen 14 solcher Sicherheitsstudien, von denen jüngst nun die Daten der TECOS-Studie auf der Jahrestagung der amerikanischen Diabetesvereinigung im Juni 2015 vorgetragen wurden. In TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) wurden die kardiovaskulären Auswirkungen einer Sitagliptin (Xelevia®) Behandlung bei 14700 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mindestens 50 Jahre alt waren, untersucht. Diese litten an dokumentierter Herz-Kreislauf-Erkrankung und hatten einen  $HbA_{1c}$ -Wert von  $\geq 6,5$  und  $\leq 8,0\%$  unter stabiler Dosis einer antidiabetischen Standardtherapie. Das primäre Studienziel (Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder einer instabilen Angina pectoris, die eine Krankenhausaufnahme notwendig machte) einer Gabe von Sitagliptin zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie im Vergleich zu Placebo wurde erreicht, fasste Prof. Angelyn Bethel, Oxford, die

Ergebnisse zusammen. Die Gesamtsterblichkeit war in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich hoch (7,5% in der Sitagliptin-Gruppe und 7,3% in der Placebogruppe;  $p=0,88$ ). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 3 Jahre. Das viel diskutierte Phänomen erhöhter Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz durch DPP-4-Hemmung, das in der SAVOR-TIMI53-Studie mit Saxagliptin und der EXAMINE-Studie mit Alogliptin beobachtet wurde, fand sich in TECOS nicht. So gab es bei der Auswertung der sekundären Endpunkte keine erhöhte Rate von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in der Sitagliptin-Gruppe gegenüber der Placebogruppe. Eine akute Pankreatitis und auch Pankreaskarzinome traten in beiden Behandlungsarmen sehr selten und statistisch nicht unterschiedlich auf.

Richard Kessing, Zeiskam

Quelle: Referententreffen: „Kardiovaskuläre Sicherheit antidiabetischer Therapien mit besonderem Fokus auf Sitagliptin“. Frankfurt, 13. Juni 2015. Veranstalter: Berlin-Chemie AG, Berlin

## DPP-4-Inhibitoren

## Große Sicherheitsstudie abgeschlossen

In der TECOS-Studie wurden mehr als 14700 Typ-2-Diabetiker 3 Jahre lang mit Sitagliptin vs. Placebo behandelt und deren kardiovaskuläre Sicherheit beobachtet. Damit liefert die kürzlich abgeschlossene Studie den bislang umfangreichsten Input zur Herz-Kreislauf-Sicherheit der DPP-4-Inhibitoren. Wie kürzlich bekanntgegeben wurde, zeigte sich Sitagliptin im kardiovaskulären Komposit-Endpunkt nichtunterlegen, und auch im sekundären Endpunkt der Herzinsuffizienz gab es keine Sicherheitssignale. Bei einem Symposium auf dem Diabeteskongress in Berlin wurde das Studiendesign der TECOS-Studie (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin) im Detail vorgestellt. „TECOS ist eine sehr große Studie, sie umfasst die Daten von 14724 Typ-2-Diabetikern mit makrovaskulären Erkrankungen und lief über etwa 3 Jahre“, berichtete Prof. Dr. Harald Sourij, Graz, Österreich. Das mittlere Al-

ter der Patienten lag zu Studienbeginn bei 66 Jahren, die mittlere Erkrankungsdauer bei 9,4 Jahren und der  $HbA_{1c}$ -Wert bei 7,3%. 18% der Patienten hatten bereits eine Herzinsuffizienz.

„TECOS war eine doppelblinde, randomisierte, akademisch geleitete Studie“, so Sourij. Sie wurde „pragmatisch“ durchgeführt, das heißt, die Befunde wurden in regionalen Routinelaboren ermittelt. Die Patienten erhielten die übliche Standardtherapie und zusätzlich Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®) vs. Placebo.

„Eine Besonderheit von TECOS war, dass der  $HbA_{1c}$ -Wert der Teilnehmer zu Studienbeginn nur 6,5 bis maximal 8,0% betragen durfte“, so Sourij. Ein weiterer Unterschied zu anderen DPP-4-Hemmer-Sicherheitsstudien war der primäre Endpunkt: Er war bei TECOS umfassender, er beinhaltete die kardiovaskuläre Mortalität, nichttödlichen Myokardinfarkt, nichttödlichen Schlaganfall und Hospi-

talisationen wegen instabiler Angina pectoris.

## Nichtunterlegenheit gegenüber Standardtherapie

Der Hersteller gab vor wenigen Tagen bekannt, dass die eventgetriebene Studie die notwendige Zahl von 1300 Ereignissen erreicht hat und dass Sitagliptin die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber der Standardtherapie hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts erfüllt. Auch waren Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz als ein wichtiger sekundärer Endpunkt unter Sitagliptin nicht erhöht. Die detaillierten Resultate werden auf der 75. Jahrestagung der American Diabetes Association (ADA) in Boston bekanntgegeben. Simone Reisdorf, Erfurt

Quelle: „Crosstalk Diabetes“, Teil 2: „Kardiovaskuläre Sicherheit antidiabetischer Therapien“, am 13. Mai 2015, Diabeteskongress Berlin. Veranstalter: MSD/Berlin-Chemie