

# Basalinsulin und GLP-1-Analoga

## Diabetes Typ 2 früh und massgeschneidert behandeln

Ein Diabetes Typ 2 kann lange Zeit asymptomatisch bleiben. Indes können Dysglykämien aber bereits irreversible Schäden verursachen. Im Management des Typ-2-Diabetes gewinnt deshalb eine frühzeitige, individuell zugeschnittene Therapie mit Basalinsulin und GLP-1-Analoga zunehmend an Bedeutung. Führende Diabetesforscher haben an einem Satellitensymposium der Firma Sanofi im Rahmen des 48. Jahreskongresses der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Berlin die derzeit verfolgten Strategien und die aktuell verfügbaren medikamentösen Optionen vorgestellt.

Die Vorteile einer frühen Einstellung mit Basalinsulin stellte Prof. Dr. Vivian Fonseca, Tulane University Medical Center, New Orleans, USA, dar. Aktuelle Studiendaten zeigen, dass sich dadurch die Glykämiekontrolle verbessern und die Hypoglykämieraten senken lassen und es zu einer geringeren Gewichtszunahme kommt. Die Effektivität von Insulin glargin (Lantus®), additiv verabreicht zu einer

Metforminbasistherapie, belegt eine aktuelle Metaanalyse (1): In den 5 ausgewerteten Einzelstudien ergab sich mit dem zusätzlichen Insulin eine durchschnittliche Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte von 8,7 auf 7,0. Gleichzeitig wurden Hypoglykämien seltener beobachtet – dies betraf sowohl allgemeine als auch nächtliche oder ernste Unterzuckerungszustände. Darüber hinaus hat sich in der 24-wöchigen, randomisierten EASIE-Studie (2) gezeigt, dass die Kombinationstherapie aus Metformin und glargin derjenigen aus Metformin und dem DPP-(Dipeptidyl-Peptidase-)-4-Hemmer Sitagliptin hinsichtlich der HbA<sub>1c</sub>-Reduktion überlegen ist. Zwar war es mit dem zusätzlichen Insulin insgesamt häufiger zu Hypoglykämien gekommen, ernste symptomatische Unterzuckerungen, auch nachts, waren allerdings nicht öfter aufgetreten. Der Einfluss beider Kombinationstherapien auf das Körpergewicht war gering.

Eine frühe intensive Kontrolle mit Insulin kann die Betazellfunktion aufrechterhalten und verbessern sowie die Insulinresistenz reduzieren. «Die frühe Kombination von Insulin und Metformin ist assoziiert mit einer guten Diabeteskontrolle mit niedrigen Hypoglykämieraten und geringer Gewichtszunahme», so das Fazit von Prof. Fonseca.

### ORIGIN-Studie untersucht Langzeiteffekte der Insulinbehandlung

Trotz ihrer erwiesenen Vorteile wird auch rund 90 Jahre nach ihrer Einführung der Stellenwert der Insuline im Management der Diabeteserkrankung immer noch kontrovers diskutiert. Die erste Studie, die die Langzeiteffekte der Insulinbehandlung hinsichtlich schwerwiegender Outcomes prospektiv untersucht hat, ist die ORIGIN-Studie (3), so Dr. Hertzog Gerstein, McMaster University, Hamilton, Ka-

nada. Darin wurden 12 537 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko – entweder mit Prädiabetes oder mit Typ-2-Diabetes in frühem Stadium – über einen Zeitraum von durchschnittlich etwas mehr als 6 Jahren einer Behandlung mit Insulin glargin mit dem Ziel eines Nüchternplasmaglukosewerts von höchstens 5,3 mmol/l oder aber einer Standardtherapie zugeführt. Ziel der von Sanofi gesponserten Studie war es zu testen, ob die Bereitstellung von ausreichend Basalinsulin zur Normalisierung der Nüchternplasmaglukosespiegel die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse effektiver reduzieren kann als eine orale Standardbehandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoffen.

### Insulin glargin stellt Sicherheit unter Beweis

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit von im Mittel 6,2 Jahren waren kardiovaskuläre Ereignisse bei den insulin- (2,94 bzw. 5,52 pro 100 Patientenjahre) und den standardbehandelten Patienten (2,85 bzw. 5,28; Hazard Ratio [HR] 1,02; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,94–1,11; p = 0,63 bzw. HR 1,04; 95%-KI 0,97–1,11; p = 0,27) ähnlich häufig. Insulin glargin zeigte einen niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Wert, der dauerhaft im Zielbereich lag (Nüchternplasmaglukose 5,2 mmol/l und HbA<sub>1c</sub> 6,2%).

Die Raten ernster Hypoglykämien betrugen 1,0 respektive 0,31 pro 100 Patientenjahre; das mittlere Körpergewicht war unter Insulin glargin um 1,6 kg gestiegen, unter Standardtherapie um 0,5 kg zurückgegangen. Insulin glargin konnte die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes leicht reduzieren (Odds-Ratio 0,80; 95%-KI 0,64–1,0; p = 0,05), erhöhte die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien geringfügig und führte lediglich zu einer leichten Gewichtszunahme.

Darüber hinaus konnte in der ORIGIN-Studie erstmals klar gezeigt werden, dass unter Langzeitbehandlung mit Insulin glargin das Risiko für Krebserkrankungen jedweder Art nicht höher ist als unter Standardtherapie (HR 1,0; 95%-KI 0,88–1,13; p = 0,97). Das Insulin ist damit von allen blutglukosesenkenden Medikamenten das mittlerweile bestuntersuchte und hat während der 6 bis 7 Jahre Anwendungsdauer keine neuen Nebenwirkungen

Text: Dr. Ralf Behrens

Redaktion: Dr. Christine Mücke

Quelle: «A comprehensive therapeutic approach to diabetes management», Satellitensymposium der Firma Sanofi-Aventis im Rahmen der 48. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes, 1. Oktober, Berlin.

Der Bericht wurde durch Sanofi-Aventis (Schweiz) AG ermöglicht.

## GetGoal gibt Aufschluss über Lixisenatid

Die Eigenschaften des neuen kurz wirksamen, einmal täglich zu verabreichenden GLP-1-Analogs Lixisenatid\* wurden jüngst in dem GetGoal-Programm, einer Serie von zehn einzelnen Phase-III-Studien mit insgesamt mehr als 5000 Patienten mit verschiedenen Stadien der Diabeteserkrankung, genauer unter die Lupe genommen. Dabei wurden klinische Wirksamkeit und Sicherheit sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika überprüft. Die Kombination mit Basalinsulin wurde in den klinischen Studien GetGoal-L (5), GetGoal-L Asia (6) und GetGoal-Duo1 (7) an verschiedenen Populationen ausführlich getestet. Wie die Gesamtschau der Daten zeigt, ist der Wirkstoff als komplementäre Ergänzung zu Basalinsulin in der Lage, gezielt und effektiv an den verschiedenen Komponenten der Dysglykämie bei Diabetes Typ 2 anzusetzen.

\*Lixisenatid ist in der Schweiz noch nicht zugelassen.

erkennen lassen. «Nach 90 Jahren der Unsicherheit bezüglich der Sicherheit von Insulin bei Typ-2-Diabetes kennen wir nun den Langzeiteffekt für wichtige Outcomes», zog Dr. Gerstein aus ORIGIN ein Fazit von weitreichender praktischer Relevanz.

### GLP-1-Analoga zur personalisierten Therapie

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellen die Möglichkeiten eines individualisierten Diabetesmanagements dar. Wie Prof. Dr. Anthony Barnett, Universität Birmingham, Grossbritannien, deut-

lich machte, müssen beim Typ-2-Diabetes für eine personalisierte Behandlung eine ganze Reihe von Faktoren wie Alter der Patienten, Krankheitsstadium, Therapieansprechen, Komorbiditäten sowie vorangegangene Hypoglykämien berücksichtigt werden. Die mittlerweile verfügbaren verschiedenen GLP-(glucagon-like peptide)-1-Analoga haben die therapeutischen Möglichkeiten erweitert, den genannten Faktoren besser gerecht zu werden.

Neben ihrer blutzuckersenkenden Wirkung ist allen GLP-1-Analoga gemein, dass sie Insulinresistenz, Dyslipidämie und Blutdruckwerte verbessern, Hypoglykämieraten senken sowie ein Sättigungsgefühl induzieren, was zu einer Gewichtsreduktion führt, erinnerte Prof. Dr. Michaela Diamant, Diabetes Center, VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande. Die derzeit bereits zugelassenen Vertreter dieser Substanzklasse lassen sich strukturbedingt grob in lang und kurz wirksame GLP-1-Analoga unterteilen. Die lang wirksamen GLP-1-Analoga Liraglutid (1 × tägl.) und Exenatid «extended release» (1 × wöchentl.) wirken stärker auf die Nüchtern-glukosespiegel und sind mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen behaftet. Das kurz wirksame zweimal täglich zu verabreichende Exenatid eignet sich besonders für die postprandiale Blutzuckersenkung.

### Nüchternhyperglykämie oder postprandiale Hyperglykämie

Bei Diabetespatienten mit unter oralen Antidiabetika (OAD) unzureichend eingestellten Blutglukosewerten dominiert die Nüchternhyperglykämie über einen breiten HbA<sub>1c</sub>-Bereich jenseits von etwa 7 bis 8 Prozent, erläuterte

Prof. Dr. Julio Rosenstock, Dallas Diabetes and Endocrine Center/University of Texas, Dallas, USA. Basalinsulin ist bei etwa 50 bis 60 Prozent dieser Patienten in der Lage, die HbA<sub>1c</sub>-Werte in den normnahen Bereich zu verschieben. Hier gewinnt die postprandiale Hyperglykämie die Oberhand, und häufig ist eine weitergehende Therapie notwendig, die genau da ansetzt, erläuterte der Experte.

### Kombination mit Basalinsulin

Eine gute Alternative zu den schnell wirksamen prandialen Insulinen stellen GLP-1-Analoga dar, die zusätzlich zu Basalinsulin eine bessere Glykämiekontrolle bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion und niedrigeren erforderlichen Insulindosen bewirken. Eine 30-wöchige Studie verglich bei Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter OAD und Insulin glargin nicht ausreichend kontrolliert war, die zusätzliche Gabe von Exenatid mit Placeboinjektionen (4). Dabei liessen sich die HbA<sub>1c</sub>-Werte mit dem zusätzlichen kurz wirksamen GLP-1-Analogen deutlicher reduzieren (-1,7% vs. -1,0%; p < 0,001) und letztlich in niedrigere Bereiche (6,7% vs. 7,5%) absenken als mit Placebo. Auch das Körpergewicht war reduziert worden (-1,8 vs. 1,0 kg), und Hypoglykämien waren nicht häufiger. ❖

### Literatur:

1. De Vries JH et al., Diabetes 2012; 61 (Suppl 1): 2172P0.
2. Aschner P et al., Lancet 2012; 379: 2262-2269.
3. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC et al., NEJM 2012; 367: 319-328.
4. Buse JB et al., Ann Intern Med 2011; 154: 103-112.
5. Riddle MC et al., Diabetes 2012; 61 (Suppl 1): 983 P.
6. Seino Y et al., Diabetes Obes Metab 2012; 14 (10): 910-917.
7. Rosenstock J et al., Diabetes 2012; 61 (Suppl 1): 620R.