

Newsletter Special

für Mitglieder

Veranstaltungshinweis

Herkules
Symposium Diabetes
am 16.3.19 in Kassel

15.02.2019

Sonderausgabe

Fazit: Bei insulin-naiven Patienten mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes wurde im gesamten Studienzeitraum und im Erhaltungszeitraum mit Toujeo® und Insulin degludec 100 E/ml eine vergleichbare Blutzuckereinstellung mit vergleichbarer Inzidenz und Rate an Hypoglykämien erreicht, während zu jeder Tageszeit auftretende Hypoglykämien in der Einstellphase seltener waren.

BRIGHT – erste Head-to-Head-Vergleichsstudie für Basalinsulinsuline der 2. Generation^{6,7}



Hier geht es zur BRIGHT-Originalpublikation.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Therapie von Diabetes mellitus ist primär auf eine Senkung der Glucose im Blut, bei Vermeidung von Hypoglykämien, ausgerichtet. In diesem Spannungsfeld sind unterschiedliche Wirkmechanismen von Medikamenten wie auch Metabolismen von Diabetikern, als wesentliche Faktoren zur Auswahl einer geeigneten Therapie, zu betrachten.

Mit diesem Newsletter möchten wir Sie daher über die Ergebnisse der BRIGHT Studie zu Hypoglykämien informieren.

Ihr PD Dr. Klaus Ehlenz

Hypoglykämien sind zu Beginn einer Basalinsulintherapie ein wichtiger Faktor für den Verbleib der Patienten auf der Therapie und das Risiko für Hospitalisierung¹

Gute glykämische Kontrolle ist ein Kernziel der Diabetestherapie, um Spätfolgen zu reduzieren oder zu vermeiden.² Die Senkung des Blutzuckers kann aber das Risiko für Hypoglykämien erhöhen, die über die akuten Symptome hinaus auch langfristige Folgen haben können.³ Neben dem Risiko für endotheliale Dysfunktionen, Blutgerinnungs- und Herzrhythmusstörungen,⁴ können Hypoglykämien gerade zu Beginn einer Basalinsulintherapie die zukünftige weitere Therapie beeinflussen. So hat eine retrospektive Analyse der US-Datenbank „Predictive Health Intelligence“ gezeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes, die innerhalb der ersten sechs Monate ihrer Basalinsulintherapie eine Hypoglykämie erlitten, ein signifikant höheres Risiko für Therapieabbruch und auch für eine Hospitalisierung hatten.¹ Darüber hinaus werden Hypoglykämien vom Patienten nicht immer von sich aus dem behandelnden Arzt mitgeteilt⁵ und deren Auftreten damit auch unterschätzt.

Ein niedriges Hypoglykämierisiko – von Beginn an – kann zu einem positiven Einstieg in die Insulintherapie und gegebenenfalls sogar zu langfristiger Therapieadhärenz beitragen.

Die BRIGHT-Studie ist die bisher einzige randomisierte, kontrollierte, direkte Vergleichsstudie (RCT) der beiden Basalinsulinsuline der 2. Generation Toujeo® (Insulin glargin 300 E/ml) und Insulin degludec 100 E/ml. Die Ergebnisse wurden erstmals auf dem ADA-Kongress 2018 präsentiert und im Oktober 2018 in *Diabetes Care* publiziert.⁵ Der Titel dieser Arbeit fasst die Daten kurz und klar zusammen: „Mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede bei der Untersuchung von Insulin glargin 300 E/ml versus Insulin degludec 100 E/ml bei insulin-naiven Typ-2-Diabetespatienten.“

In BRIGHT wurden 929 insulin-naive Erwachsene mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, die zuvor mit einem oralen Antidiabetikum oder GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, aber unzureichend eingestellt waren. Der mittlere HbA_{1c}-Wert bei Einschluss lag bei den auf Toujeo® randomisierten Teilnehmern bei 8,7 % und bei den auf Insulin degludec 100 E/ml randomisierten Teilnehmern bei 8,6 %.⁶

Referenzen

- 1 Dalal MR *et al. Curr Med Res Opin* 2017; 33: 209–14;
- 2 Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [Zugriff: 07.02.2019];
- 3 Cryer PE *Diabetologia* 2002; 45: 937–48;
- 4 Desouza CV *et al. Diabetes Care* 2010; 33:1389–4;
- 5 Östenson CG *et al. Diabet Med* 2014; 31: 92–101;
- 6 Rosenstock J *et al. Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54 (BRIGHT);
- 7 Cheng A *et al. Oral Presentation #80*; präsentiert bei dem 54. EASD Annual Meeting, 01.–05. Oktober 2018, Berlin; Oral Presentation erhältlich unter: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/similar-glycaemic-control-and-less-or-comparable-hypoglycaemia-with-insulin-glargine-300-u-ml-vs-degludec-100-u-ml-in-insulin-naive-type-2-diabetes-the-bright-randomised-study>.

Nach Randomisierung wurden die Studienteilnehmer in beiden Armen offen mit Toujeo[®] beziehungsweise Insulin degludec 100 E/ml behandelt. Die Basalanaloginsuline wurden einmal täglich abends subkutan injiziert. Die Startdosis betrug wie in den jeweiligen Fachinformationen angegeben 0,2 E/kg für Toujeo[®] und 10 E für Insulin degludec 100 E/ml. In beiden Studienarmen wurde der gleiche Titrationsalgorithmus verwendet, eine Dosisanpassung wurde mindestens wöchentlich und nicht häufiger als alle drei Tage vorgenommen. Titriert wurde auf einen Nüchternblutzucker von 80 bis 100 mg/dl bzw. 4,4 bis 5,6 mmol/l (Blutzuckerselbstmessung) bei Vermeidung von Hypoglykämien. In BRIGHT waren zwei Phasen definiert: In der „aktiven“ Einstellphase von Behandlungswoche 0 bis 12 wurde das Erreichen des Nüchternblutzucker-Zielwerts angestrebt. Während der Erhaltungsphase von Behandlungswoche 13 bis 24 war eine Dositration weiter erlaubt.⁶

Primärer Endpunkt der Studie war die HbA_{1c}-Veränderung zwischen Studienbeginn und Woche 24. Beide Basalanaloginsuline der 2. Generation senkten den HbA_{1c}-Wert in ähnlichem Umfang, der mittlere Unterschied zwischen den Armen lag bei –0,05 % (95 % KI –0,15 bis 0,05). Damit wurde die Nicht-Unterlegenheit von Toujeo[®] gegenüber Insulin degludec 100 E/ml gezeigt ($p < 0,0001$). In beiden Armen erreichten die Teilnehmer nach 24 Wochen einen HbA_{1c}-Wert von 7,0 %.⁶

Als Sicherheitsendpunkte wurden in BRIGHT Hypoglykämien nach verschiedenen Definitionen und Zeiträumen untersucht. Die Inzidenz und Ereignisraten von bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l und < 54 mg/dl bzw. $< 3,0$ mmol/l) Hypoglykämien zu jeder Tageszeit (24 h) waren über die gesamte 24-wöchige Studiendauer mit beiden Insulinen vergleichbar.⁶

Während der Einstellphase (Behandlungswoche 0 bis 12) dagegen waren Inzidenz und Ereignisraten der bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l und < 54 mg/dl bzw. $< 3,0$ mmol/l) Hypoglykämien zu jeder Tageszeit (24 h) mit Toujeo[®] statistisch signifikant niedriger als mit Insulin degludec 100 E/ml:

Hypoglykämieraten in der BRIGHT-Studie während der Einstellphase (Behandlungswoche 0–12)⁶

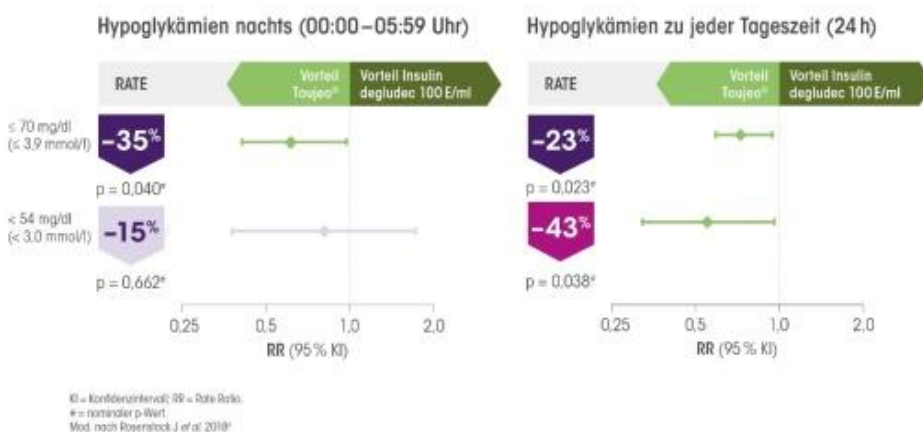


Abbildung 1: Hypoglykämieraten in der BRIGHT-Studie während der Einstellphase

Bei den bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l) nächtlichen (00:00 bis 05:59 Uhr) Hypoglykämien war die Rate in der Einstellphase (Behandlungswoche 0 bis 12) mit Toujeo[®] signifikant geringer (–35 %) als mit Insulin degludec 100 E/ml. Bei bestätigten (< 54 mg/dl bzw. $< 3,0$ mmol/l) nächtlichen (00:00 bis 05:59 Uhr) Hypoglykämien war sie numerisch, aber nicht signifikant geringer mit Toujeo[®] im Vergleich zu Insulin degludec 100 E/ml.

In der Erhaltungsphase (Behandlungswoche 13 bis 24) waren Inzidenz und Ereignisraten der bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l und < 54 mg/dl bzw. $< 3,0$ mmol/l) Hypoglykämien zu jeder Tageszeit (24 h) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.⁶

Die Rate an bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l) Hypoglykämien zu jeder Tageszeit (24 h) war mit Toujeo[®] um 23 % niedriger als mit Insulin degludec 100 E/ml (nominaler p-Wert = 0,023), die Rate an bestätigten (< 54 mg/dl bzw. $< 3,0$ mmol/l) Hypoglykämien zu jeder Tageszeit (24 h) um 43 % (nominaler p-Wert = 0,038).⁶ Die HbA_{1c}-Veränderung war in der Einstellphase zwischen beiden Gruppen ähnlich mit einem mittleren Unterschied von 0,02 % (95 % KI –0,08 bis 0,12); sie betrug –1,4 %.⁷

Die Wirtschaftlichkeit der Toujeo®-Verordnung ist durch Rabattverträge gesichert

Durch einen G-BA-Beschluss vom März 2010 können Basalanaloginsuline wie Toujeo® zur Behandlung von Typ-2-Diabetespatienten grundsätzlich nur dann zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden, wenn sie keine Mehrkosten gegenüber der Behandlung mit Humaninsulin (z. B. Insuman® Basal) verursachen. SANOFI hat aus diesem Grund mit allen gesetzlichen Krankenkassen Rabattverträge zu den langwirksamen Insulinanaloga LANTUS® und Toujeo® abgeschlossen. Damit wird nach heutigem Stand die Versorgung von 100 % aller gesetzlich Krankenversicherten seit Inkrafttreten des G-BA-Beschlusses vom 18. März 2010 durch rechtsgültige Verträge geregelt.

Zudem hat im vergleichbaren Sachverhalt zu kurzwirksamen Insulinanaloga das Bundesministerium für Gesundheit am 19.10.2006 folgende Klarstellung gemacht:

„Die Verantwortung dafür, dass mit den Rabattverträgen die Kostengleichheit im Sinne des G-BA-Beschlusses hergestellt wird, obliegt ausschließlich der vertragsschließenden Krankenkasse. Die Krankenkasse trägt diese Verantwortung auch gegenüber der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt.“

Mit Toujeo® steht also ein Basalanaloginsulin für die Therapie zur Verfügung, das ebenso wie LANTUS® aus wirtschaftlicher Sicht keine Mehrkosten im Vergleich zur Therapie mit Humaninsulin zu Lasten der GKV verursacht.

Toujeo SoloStar® 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigen

Wirkstoff: Insulin glargin. **Zusammens.: 300 Einheiten Insulin glargin/ml** (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten. **Sonst. Bestandt.:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszw. **Anw.-geb.:** Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gegen d. Wirkstoff/sonstig. Bestandt. **Warnhinw. u. Vorsichtsm.:** Bei diabet. Ketoazidose Empfehl. von Normalinsulin i. v. Verstärkte Überwach. d. Blutzuckers b. Hypoglykämie b. Risiko kardialer oder zerebraler Komplikationen sowie proliferativer Retinopathie. Stoffwechselüberwachung b. interkurrenten Erkrank. B. Komb. m. Pioglitazon Anzeich. u. Symptome v. Herzinsuff., Gewichtszunahme u. Ödemen beobachtet. Bei Verschlechterung d. kard. Sympt. Pioglitazon absetzen. **Wechselwirk.:** Dosisanpassung bei antihyperglykämischen Arzneimitteln, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern, Disopyramid, Fibraten, Fluoxetin, Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern, Pentoxifyllin, Propoxyphen, Salicylaten u. Sulfonamid-Antibiotika, Kortikosteroiden, Danazol, Diazoxid, Diuretika, Glukagon, Isoniazid, Östrogenen und Progestagenen, Phenothiazin-Abkömmlingen, Somatropin, Sympathomimetika (z. B. Epinephrin [Adrenalin], Salbutamol, Terbutalin), Schilddrüsenhormonen, atypischen Antipsychotika (z. B. Clozapin u. Olanzapin) u. Proteaseinhibitoren. Fehlende o. abgeschw. Symptome d. adrenergen Gegenregulation bei Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin. Verstärk. od. Abschw. d. blutzuckersenk. Wirkung d. Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze od. Alkohol. **Fertilität, Schwangersch. u. Stillz.:** Kann i. d. Schwangersch. angewen. werden, wenn notwendig. Bei Stillenden Anpassung d. Dosis u. d. Ernährung. **Nebenwirk.:** Immunsyst.: Selten allerg. Reaktionen. **Stoffwechsel/Ernährungsstör.:** Sehr häufig Hypoglykämie. **Nervensyst.:** Sehr selten Geschmacksstör. **Augen:** Selten Sehstörungen, Retinopathie. **Haut/Unterhautzellgeweb.:** Häufig Lipohypertrophie, gelegentl. Lipoatrophie. **Skelettmusk./Bindegew./Knochen:** Sehr selten Myalgie. **Allg./Verabr.ort:** Häufig Reakt. a. d. Einstichstelle, Selten Ödeme. **Verschreibungspflichtig.**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland
Stand: Februar 2018 (SADE.TJO.18.04.1148).

Lantus® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone · Lantus® SoloStar® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigen · Lantus® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Wirkstoff: Insulin glargin. **Zusammensetzung:** 1 ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Sonstige Bestandteile: Zinkchlorid, m-Cresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke, (Durchstechflasche 10 ml: Polysorbat 20). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Lantus enthält Insulin glargin, ein Insulinanalogon mit einer lang anhaltenden Wirkdauer. Lantus sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden. Dosierung und Zeitpunkt der Verabreichung von Lantus, sollten individuell festgelegt werden. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann Lantus auch zusammen mit oralen Antidiabetika gegeben werden. Lantus wird subkutan verabreicht. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen:** Nicht das Insulin der Wahl bei diabetischer Ketoazidose. Umstellung auf andere/n Insulintyp/-marke/-ursprung nur unter strenger ärztlicher Überwachung. Bei Kombination mit Pioglitazon Herzinsuffizienz möglich, besonders bei Patienten mit Risikofaktoren. Bei Verschlechterung der kardialen Symptomatik Pioglitazon absetzen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Hypoglykämie. Häufig: Reaktionen an der Einstichstelle, Lipohypertrophie. Gelegentlich: Lipoatrophie. Selten: Allergische Reaktionen, Ödeme, Sehstörungen, Retinopathie. Sehr selten:

Für die dargestellten Inhalte ist Sanofi-Aventis Deutschland GmbH verantwortlich.

Sollten Sie unser Newsletterformat künftig nicht mehr nutzen wollen, so senden Sie uns einfach eine Nachricht an sekretariat@diabetologen-hessen.de

Myalgie, Geschmacksstörung. Im Allgemeinen ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (≤ 18 Jahre) ähnlich dem bei Erwachsenen. **Verschreibungspflichtig.**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland

Stand: April 2018 (SADE.GLA.18.05.1209).

SADE.TJO.19.02.0330