

Special für Mitglieder

13.06.2018

Sonderausgabe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gewichtsentwicklung bei Typ 1 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300	3
Abbildung 2: Entwicklung HbA1c bei Typ 1 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300	3
Abbildung 3: Insulinverbrauch bei Typ 1 Diabetikern 12 Monate nach Umstellung von Glargin-U100 (Lantus®), Detemir (Levemir®) oder einem Basalinsulin auf Glargin-U300 (Toujeo®)	3
Abbildung 4: Entwicklung des Gewichts bei Typ 2 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300	4
Abbildung 5: Entwicklung des HbA1c bei Typ 2 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300	4
Abbildung 6: Insulinverbrauch bei Typ 2 Diabetikern 12 Monate nach Umstellung von Glargin-U100 (Lantus®), Detemir (Levemir®) oder einem Basalinsulin auf Glargin-U300 (Toujeo®)	4

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit diesem Newsletter möchten wir Sie über eine von Mitgliedern Diabetologen Hessen eG (vgl. unten) retrograd durchgeführte Studie, mit real life Daten zu Insulinen, informieren und wünschen Ihnen interessante Einsichten für Ihren Praxisalltag.

Die Zahl der Diabetiker wächst weltweit. Laut Angaben des IDF haben wohl etwa 8,8% der Erwachsenen im Alter von 20-79 Jahren einen Diabetes, 75% davon leben in Ländern mit niedrigem, oder mittlerem Einkommen. Setzte sich dieser Trend unverändert fort, hätten im Jahr 2040 weltweit 642 Millionen Menschen einen Diabetes, einer von zehn Erwachsenen!^{1,2} Typ 1 Diabetes beginnt meist in jungen Jahren, ist hauptsächlich auf eine Autoimmundestruktion der pankreatischen beta-Zellen zurückzuführen und erfordert eine lebenslange Insulintherapie.³ Bei Typ 2 Diabetikern bewirken eine gestörte Insulinsekretion und eine Insulinresistenz einen Anstieg der Blutzuckerspiegel. Therapeutisch sind Lebensstiländerungen und orale Antidiabetika angezeigt.⁴ Zudem sind parenteral zu verabreichende GLP-1 Rezeptoragonisten eine Option vor einer Insulintherapie. Eine Insulintherapie kommt vor allem bei den Typ 2 Diabetikern infrage, die ein Betazellversagen, oder eine Unverträglichkeit von oralen Antidiabetika aufweisen. Die intensivierete Insulintherapie stellt den Versuch dar, die endogene physiologische Insulinsekretion nachzuahmen.⁵

Langwirksame Insulinanaloga wie Glargin-U100, Detemir und Degludec wurden hergestellt, um die basale physiologische Insulinsekretion zu imitieren. Dabei sollten Probleme, wie Schwankungen bei der Absorption und Hypoglykämierisiko, die bei der Verwendung von NPH Basal-Insulinen auftreten, gemindert, oder vermieden werden. Tatsächlich weisen langwirksame Insulinanaloga, im Vergleich zu NPH Basal-Insulinen, eine längere Wirkdauer, ein niedrigeres Hypoglykämierisiko, eine niedrige intraindividuelle Variabilität und eine höhere Flexibilität bei der Anwendung auf.^{6,7} Vergleiche von Insulinanaloga untereinander (Detemir vs. Glargin) zeigen eine etwa identische Wirksamkeit auf HbA1c Senkung und Nüchternglukosespiegel, allerdings benötigten die Probanden bei Detemir höhere Dosen und die Wahrscheinlichkeit, Insulin 2-mal täglich spritzen zu müssen, lag bei Detemir höher.^{8,9,10}

Glargin-U300 wurde entwickelt, um die Eigenschaften der langwirksamen Insulinanaloga noch zu verbessern. Glargin-U300 ist dreifach höher konzentriert als Glargin-U100 und weist somit nur ein Drittel des Injektionsvolumens auf. Die Wirkdauer beträgt mehr als 24 Stunden. Da nach subkutaner Injektion die Größe des Depotpräzipitats von der Konzentration des Injektionsvolumens abhängt, bildet Glargin-U300 kleinere Präzipitate als Glargin-U100.¹¹ Die Freisetzung von

Glarginmolekülen aus dem Depot ist proportional zur Oberfläche, so dass aus den kleineren Glargin-U300 Depots weniger Moleküle über einen längeren Zeitraum freigesetzt werden, als aus den größeren Glargin-U100 Depots. Somit kommt es unter Glargin-U300 zu stabileren Glukosespiegeln über die Zeit, mit geringeren nächtlichen Schwankungen, niedriger intraindividuellem Variabilität und hoher von Tag-zu-Tag Reproduzierbarkeit. Die Wirksamkeit von Glargin-U300 wird in Units angegeben, die sich von den „International Units“ (IU) unterscheiden. Glargin-U300 ist nicht bioäquivalent zu Glargin-U100, so dass beim Wechsel von Glargin-U100 auf Glargin-U300 eine Dosisanpassung vorzunehmen ist.

Die therapeutische Wirksamkeit von Glargin-U300 bei Diabetikern wurde in verschiedenen, randomisierten, kontrollierten, open-label, parallel-group, treat-to-target, multinationalen, multicenter Studien (EDITION trials^{12,13,14,15,16,17,18}) untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die therapeutischen Effekte von Glargin-U300 versus Glargin-U100, hinsichtlich des Erreichens der glykämischen Ziele (mittlere HbA1c Veränderungen, Prozentsatz der Patienten, die HbA1c Ziele erreichten, Änderungen des Nüchternglukosespiegels und der selbstgemessenen Plasmaglukose von baseline zu Endpunkt), über die getesteten Patientensubgruppen konsistent war. In den 6-monatigen EDITION Studien zeigte sich Glargin-U300 dem Glargin-U100 nicht unterlegen. Die 12-monatige EDITION 1 Studien zeigten eine signifikant stärkere HbA1c Senkung durch Glargin-U300, als durch Glargin-U100. Interessanterweise reduzierte Glargin-U300, im Vergleich zu Glargin-U100, bei Typ 2 und Typ 1 Diabetikern das Risiko für Hypoglykämien, insbesondere nächtliche Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl), signifikant. Die japanischen EDITION Studien hier außer Acht lassend, zeigte sich in den restlichen EDITION Studien eine Gewichtszunahme unter Therapie mit Glargin-U100, die nach 12 Monaten maximal 1,4 kg betrug und unter Glargin-U300 geringer ausgeprägt war. Als Ursache für diesen Unterschied wird das geringere Hypoglykämierisiko unter Glargin-U300 diskutiert, das eine geringere Kalorienaufnahme zur Abwendung einer Hypoglykämie nach sich zieht.

Unter Therapie mit beiden Analoga, Glargin-U300 und Glargin-U100, waren während der Studienlaufzeiten Dosiserhöhungen notwendig. Die Probanden, die mit Glargin-U300 behandelt wurden, benötigten etwa 10-15% mehr Insulin als die, die mit Glargin-U100 behandelten. Ursächlich ist möglicherweise, dass Glargin-U300 ein kompakteres Insulindepot im subkutanen Fettgewebe bildet als Glargin-U100, was ein geeigneteres Ziel für einen enzymatischen Abbau darstellen könnte. Dies könnte zu einem höheren Insulinbedarf führen.¹⁹

Rückmeldungen aus diabetologischen Schwerpunktpraxen in Hessen hatten den Eindruck entstehen lassen, dass Glargin-U300 im Praxisalltag möglicherweise Effekte haben könnte, die von den Ergebnissen der EDITION Studien abweichen. So wurde berichtet, dass im Vergleich zu Glargin-U100 deutlich höhere Dosen appliziert werden müssten, oder dass die Patienten deutlich an Gewicht zunehmen würden.

Wir haben deshalb aus einigen unserer Mitgliedspraxen retrograd Daten erhoben, um die geschilderten Eindrücke zu überprüfen. Hierzu wurden Daten von 36 Typ 1 Diabetikern (26 Männer, 10 Frauen; Alter 42, \pm 17 Jahre, Diabetesdauer 49, \pm 12 Jahre) ausgewertet, die mit einem Basalinsulin, oder einem anderen langwirksamen Analoginsulin,

vorbehandelt und auf Glargin-U300 umgestellt worden waren. Zudem wurden Daten von 119 Typ 2 Diabetikern (Alter 64, \pm 12 Jahre, Diabetesdauer 15, \pm 9 Jahre) ausgewertet, die entweder nur mit oralen Antidiabetika, einer BOT (inkl. Basalinsulin oder einem anderen langwirksamen Analoginsulin), oder einer ICT mit einem Basalinsulin, oder einem anderen langwirksamen Analoginsulin vorbehandelt und auf Glargin-U300 umgestellt worden waren. Die Datenerhebung erfolgte für einen Zeitraum von 12 Monaten nach Umstellung auf Glargin-U300.

Im Folgenden die Ergebnisse:

Abbildung 1: Gewichtsentwicklung bei Typ 1 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300

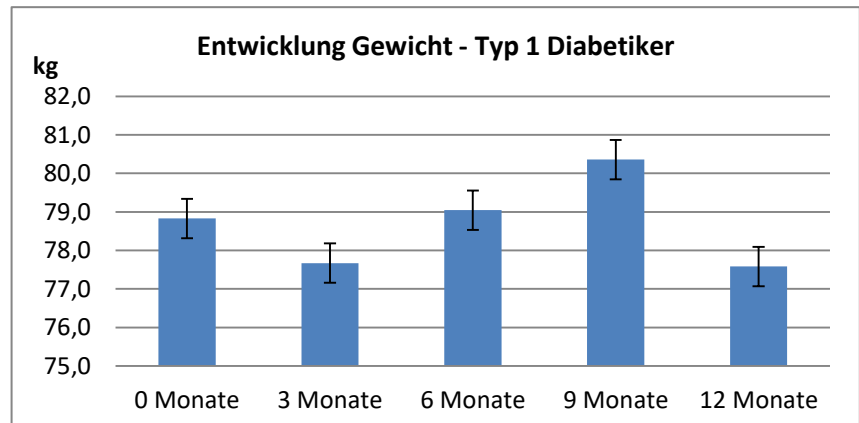


Abbildung 2: Entwicklung HbA1c bei Typ 1 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300

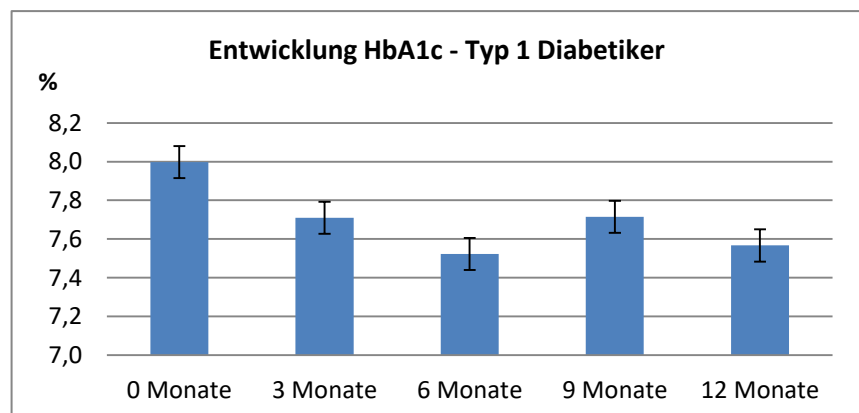


Abbildung 3: Insulinverbrauch bei Typ 1 Diabetikern 12 Monate nach Umstellung von Glargin-U100 (Lantus®), Detemir (Levemir®) oder einem Basalinsulin auf Glargin-U300 (Toujeo®)

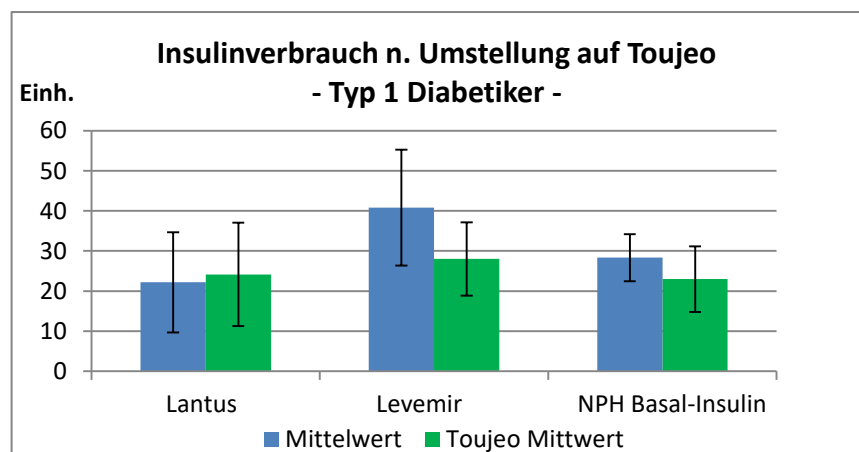


Abbildung 4: Entwicklung des Gewichts bei Typ 2 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300

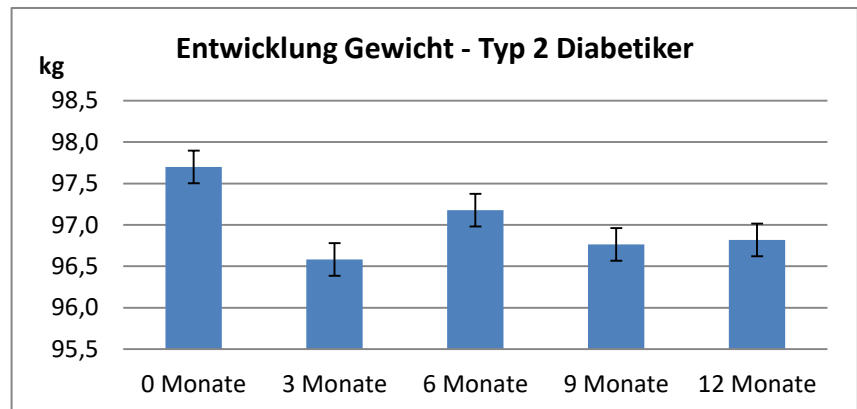


Abbildung 5: Entwicklung des HbA1c bei Typ 2 Diabetikern nach Umstellung auf Glargin-U300

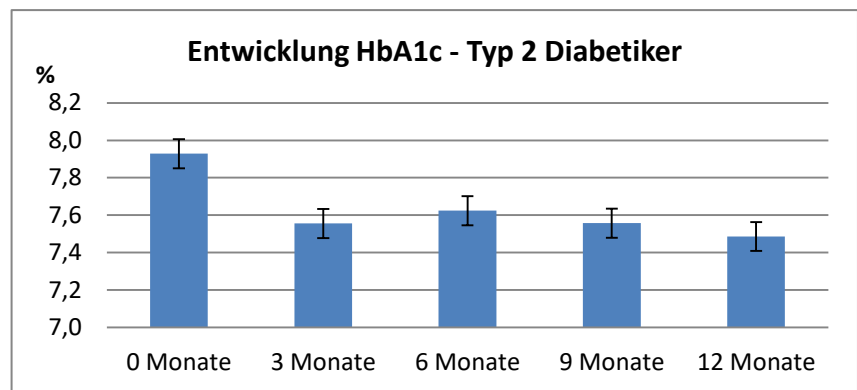
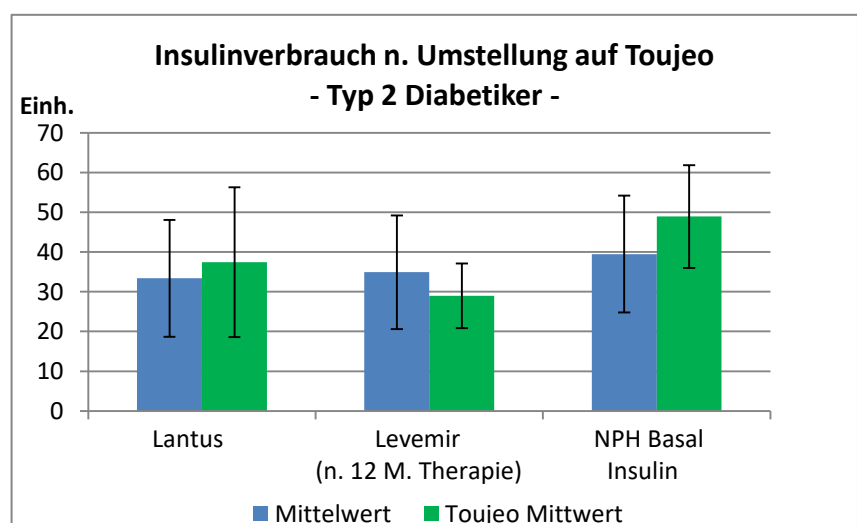


Abbildung 6: Insulinverbrauch bei Typ 2 Diabetikern 12 Monate nach Umstellung von Glargin-U100 (Lantus®), Detemir (Levemir®) oder einem Basalinsulin auf Glargin-U300 (Toujeo®)



Literatur

1. Ogurtsova, K et al. Diabet. Res. Clin. Pract. 128 (2017) 40-50
2. Trikkalinou, A. World J Diab. 8 (2017) 120-129
3. Atkinson, M.A. et al. The Lancet 383 (2014) 69-82
4. Chamberlain, J.J. et al. Ann. Intern. Med. 166 (2017) 572-578
5. Bluestone, J.A. et al. Nature 464 (2010) 1293-1300
6. Garber, A.J. Diabetes, Obesity Metab 16 (2014) 483-491
7. Eliaschewitz, F.G. and Barreto, T. Diabetology and Metabolic Syndrome 8 (2016) 2
8. Swinnen, S.G. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 7 (2011)
9. Rys, P. et al. Acta Diabetologica 52 (2015) 649
10. Zhuang, Y.G. Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci 17 (2013)
11. Clements, J.N. et al. Clinical Pharmacokin. 56 (2017) 449-458
12. Riddle, M.C. et al. Diabetes Care 37 (2014) 2755-2762
13. Riddel, M.C. et al Diabetes, Obesity and Metab. 17 (2015) 835-842
14. Yki-Järvinen, H. et al. Diabetes Care 37 (2014) 3235-3243
15. Yiki-Järvinen, H. et al. Diabetes, Obesity and Metab. 17 (2015) 1142-1149
16. Bolli, G.B. et al. Diabetes and Metabolism 43 (2017) 351-358
17. Home, P.D. et al. Diabetes Care 38 (2015) 2217-2225
18. Home, P.D. et al. Diabetes, Obesity and Metab. 20 (2017) 121-128
19. Vargas-Uricoechea, H. J Diab. Res. Volume 2018 Article ID 2052101

Zusammenfassend lässt sich feststellen:

1. Weder bei Typ 1 noch bei Typ 2 Diabetikern kommt es nach Umstellung auf Glargin-U300 zu einer Gewichtszunahme. Es lässt sich vielmehr eine Tendenz zu einer Gewichtsreduktion feststellen.
2. Sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetikern lässt sich eine Reduktion des HbA1c feststellen.
3. Bei Typ 1 Diabetikern lässt sich nach Umstellung auf Glargin-U300 kein vermehrter Verbrauch an analogem Langzeitinsulin erkennen. Im Falle einer Umstellung von Detemir auf Glargin-U300 scheint eher weniger Langzeitanaloginsulin nötig zu sein. Bei Typ 2 Diabetikern scheinen nach Umstellung von Basalinsulin höhere Dosen an Glargin-U300 notwendig zu sein; allerdings überschreitet der Mehrverbrauch nicht die in den EDITION Studien berichteten 10-15%.

Die aktuelle Datenlage weist darauf hin, dass bestimmte Gruppen von Diabetikern besonders von Glargin-U300 profitieren dürften. Hierzu gehören Diabetiker mit hohem Hypoglykämierisiko, solche, die mehr als eine Injektion eines langwirkenden Insulins benötigen und Patienten, die Flexibilität bei dem Zeitpunkt der Insulingabe brauchen. Auch Diabetiker die hohe Dosen von langwirksamen Insulinen spritzen, könnten von Glargin-U300 profitieren, da dieses Insulin in kleineren Volumina appliziert wird.

Wir hoffen, dass diese Informationen interessant für Ihren Praxisalltag sind.

Viele Grüße,

Dr. Almos Cseke, Prof. Dr. Rüdiger Göke und Dr. Cornelia Marck

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