

CME 4 Punkte

Injektionstherapie bei Typ-2-Diabetes: Wie beginnen und wie kombinieren?

Prof. Dr. med. Werner Kern, Ulm
Dr. med. Marcel Kaiser, Frankfurt

Zusammenfassung

Zur Behandlung von Typ-2-Diabetes steht eine Vielzahl moderner und effektiver Therapieoptionen zur Verfügung. So existieren neben dem oralen Antidiabetikum Metformin auch Kombinationspartner wie Sulfonylharnstoffe, Glinide und DPP-4-Inhibitoren sowie SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i) und GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA). GLP-1 RA und SGLT2i zeigten neben der blutzuckersenkenden Wirkung positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung und die Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Wenn Lebensstiländerungen und orale Antidiabetika \pm GLP-1-RA im Verlauf der chronisch-progredienten Erkrankung nicht mehr zum Therapieziel führen, ist eine Insulintherapie indiziert, die laut Leitlinien mit einem lang wirksamen Basalinsulin begonnen werden sollte. Dabei bietet die Kombination eines GLP-1-RA mit einem Basalinsulin gegenüber einer intensivierten Insulintherapie insbesondere Vorteile hinsichtlich des Hypoglykämie-Risikos und einer günstigeren Gewichtsentwicklung. Erst wenn diese Kombinationstherapie eine unzureichende Wirkung zeigt, ist die Verabreichung von schnell wirkendem, prandialem Insulin geboten.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Therapieempfehlungen aktueller Leitlinien zur Therapieintensivierung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes,
- ✓ die Vorteile der Behandlung mit GLP-1-RA,
- ✓ Gründe für einen Therapiewechsel zu Basalinsulin,
- ✓ moderne Basalinsuline und ihre Wirkweise,
- ✓ Anzeichen für eine erforderliche Therapie mit prandialem Insulin.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



Mit dem aktuellen Leitlinienupdate der *American Diabetes Association*® (ADA) und der *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) aus dem Jahr 2019 sowie den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ist der Wandel von der glukozentrischen hin zur risikoadaptierten Therapie des Typ-2-Diabetes endgültig vollzogen [1, 2]. Ein Schwerpunkt liegt auf der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten mit GLP-1 (*Glucagon-like-peptide-1*)-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) oder SGLT2 (*Sodium dependent glucose co-transporter 2*)-Inhibitoren.

Aktuelle große Studien lieferten neue positive Daten zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Typ-2-Diabetes-Risikopatienten. Aufgrund der Ergebnisse haben die ADA und die EASD erneut ihre erst im Jahr 2018 aktualisierten Praxisempfehlungen überarbeitet. Die ADA/EASD-Konsensusempfehlung aus dem Jahr 2018 unterteilte Patienten mit Typ-2-Diabetes erstmals anhand ihres Risikos: Eine manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD, engl. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) oder chronische Nierenerkrankung (CKD, engl. *Chronic Kidney Disease*) bedingen die Empfehlung einer Behandlung mit einem GLP-1-RA oder einem SGLT2-Inhibitor.

Das Update aus dem Jahr 2019 geht noch zwei Schritte weiter: Bei Patienten mit diesen Begleiterkrankungen sollte nun unabhängig vom HbA_{1c}-Ausgangswert oder individuellen Ziel-HbA_{1c} die Therapie mit einem GLP-1-RA oder SGLT2-Inhibitor erwogen werden [1] (cave: Zulassung dieser Präparate bei unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus). Und dies nicht nur bei Patienten mit manifesten Krankheitszeichen, sondern bereits bei Vorliegen eines hohen Risikos für ASCVD, CKD oder Herzversagen (● **Abb. 1** auf Seite 10–11). Mit diesen Neuerungen leiten die aktuellen Empfehlungen eine neue Ära des Typ-2-Diabetes-Managements ein: weg vom glukozentrischen und hin zum patientenorientierten Ansatz.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und vorherrschender Artherosklerose, bei welchen schwere kardiovaskuläre Ereignisse die größte Bedrohung darstellen, sollen bevorzugt GLP-1-RA eingesetzt werden. Auch bei Vorliegen spezifischer Anzeichen für ein hohes ASCVD-Risiko stellen GLP-1-RA gemäß Leitlinien die beste Therapieoption dar (zur Reduktion von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen [MACE, engl. *Major Adverse Cardiac Events*]: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall).

SGLT2-Inhibitoren können ebenfalls zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos eingesetzt werden – die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*) des Patienten sollte dann unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Fachinformation entsprechende Grenzwerte jedoch nicht unterschreiten.



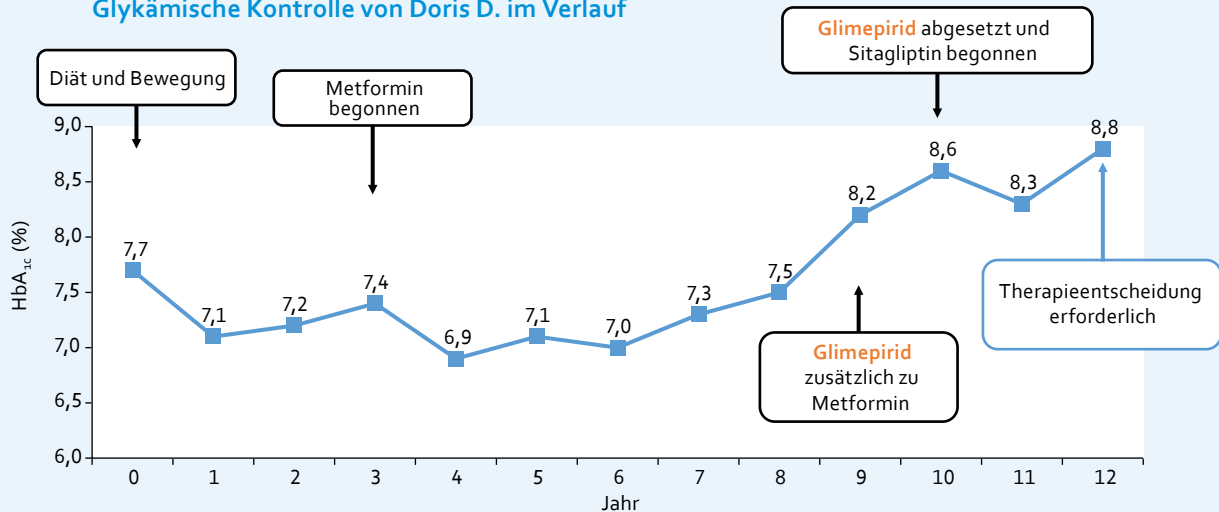
DIE KASUISTIK DER PATIENTIN DORIS D. (PATIENTENFALL 1, FIKTIV)

Vor zwölf Jahren erhielt Doris D. die Diagnose Typ-2-Diabetes. Mit einer initialen Lebensstiländerung war der HbA_{1c}-Wert für zwei Jahre zunächst gut kontrollierbar. Im dritten Jahr wurde bei einem HbA_{1c}-Wert von 7,4 % eine Metformin-Therapie begonnen (● **Abb. 2**). Nach einer dreijährigen Phase mit akzeptablen Werten stieg ihr Blutzuckerspiegel fortlaufend an.

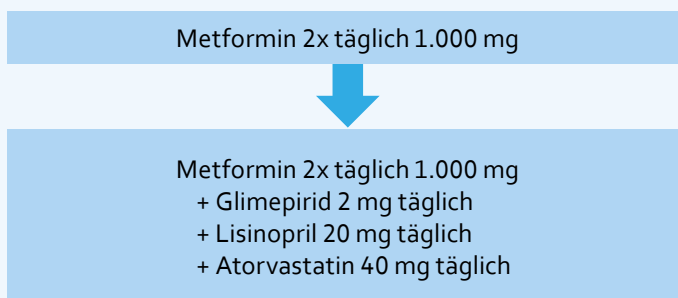
Der stetige Anstieg der HbA_{1c}-Werte bereitete der Rentnerin große Sorgen. Außerdem äußerte sie Ihrem Arzt gegenüber Bedenken, dass sie einen Therapieplan mit mehreren Medikamenten täglich nicht einhalten könne, u. a. weil sie durch die Betreuung ihrer drei Enkelkinder sehr eingespannt sei. Allgemein bewegte sich die Rentnerin nur wenig. Die Patientin wies zudem ein umfangreiches kardiovaskuläres Risikoprofil auf: Sie hat in der Vergangenheit geraucht, leidet seit 20 Jahren an einer Hypertonie und vor neun Jahren wurde eine Hyperlipidämie festgestellt. Ihre Mutter starb mit 81 Jahren an einem Schlaganfall.

Im Rahmen eines Kontrolltermins wurde ein erhöhter HbA_{1c}-Wert von 8,2 % festgestellt. Um die Stoffwechsellage wieder in den Griff zu bekommen,

Glykämische Kontrolle von Doris D. im Verlauf

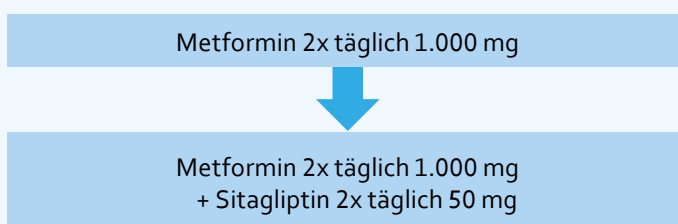


veranlasste der Hausarzt eine Therapieintensivierung und ergänzte die bestehende Metformin-Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (● **Abb. 3**).



Trotz der angepassten Medikation und vermehrter Bewegung stieg der HbA_{1c}-Wert im darauffolgenden Jahr weiter an (8,6 %) und auch der BMI erhöhte sich von zuvor 26,2 auf 29,1 kg/m².

Der Hausarzt sah Handlungsbedarf. Für eine bessere glykämische Einstellung ersetzte er den Sulfonylharnstoff durch einen Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor (● **Abb. 4**).



Zwei Jahre nach der Umstellung blieb zwar das Körpergewicht konstant, der HbA_{1c}-Wert lag jedoch nach einem kurzen Abfall auf 8,3 % inzwischen bei 8,8 %. Die Patientin berichtete außerdem von verstärkter Müdigkeit, die es ihr zunehmend erschwerte, sich um ihre Enkelkinder zu kümmern. Daneben litt sie seit ca. sechs Monaten an Brustschmerzen, welche sie daran hinderten, ihre Bewegungsroutine beizubehalten.

Müdigkeit und Brustschmerz deuteten bereits auf eine atherosklerotische Erkrankung hin. Ihr Arzt führte deshalb zunächst eine Koronarangiografie durch, welche eine signifikante Stenose der Vorderwandarterie bestätigte. Diese wurde mittels Angioplastie und Stenteinlage versorgt.

Abbildung 2

HbA_{1c}-Verlauf bei der Patientin Doris D. mit Typ-2-Diabetes und umfangreichem kardiovaskulärem Risikoprofil (fiktiver Patientenfall)

Abbildung 3

Therapieintensivierung infolge eines erhöhten HbA_{1c} von 8,2 %

Abbildung 4

Therapieintensivierung infolge eines erhöhten HbA_{1c} von 8,6 %

Aufgrund des progredient ansteigenden HbA_{1c}-Wertes ist bei der inzwischen 75-jährigen Patientin eine weitere Therapieintensivierung erforderlich. Zwei Ziele stehen dabei im Vordergrund:

- 1) eine bessere glykämische Einstellung und
- 2) positive Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko.

Im gesamten mehrjährigen Verlauf haben eine Lebensstiländerung und die verschiedenen medikamentösen Maßnahmen bislang nur eine relativ kurzzeitige Verbesserung der Stoffwechsellage ergeben (Abb. 2).

Doris D. zeigt sich im Gespräch weiterhin besorgt, dass sie einen Therapieplan mit mehreren Medikamenten aufgrund ihres stressigen Alltags nicht korrekt einhalten kann. Die *Angina pectoris* macht ihr Angst und bereitet Schwierigkeiten beim Spielen und der Betreuung ihrer Enkelkinder.

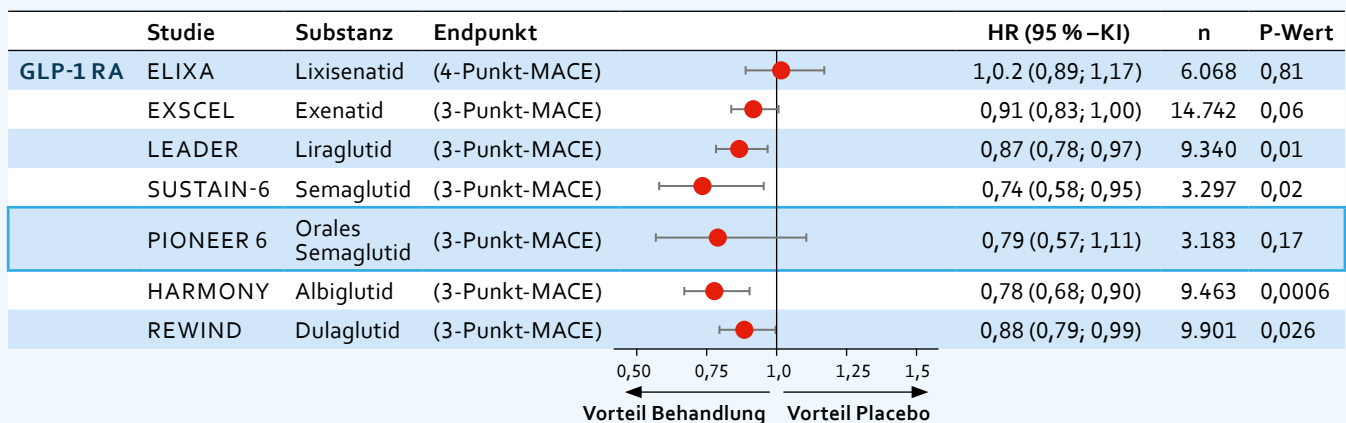
Wie könnte Ihre Therapieentscheidung an dieser Stelle aussehen?

Wie sollte man nun im Fall von Doris D. weiter vorgehen? Die ADA und die EASD sowie die DDG empfehlen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer manifesten ASCVD oder bei Vorliegen von Indikatoren für ein hohes ASCVD-Risiko zur Reduktion des Risikos für MACE nun bevorzugt einen GLP-1-RA oder einen SGLT2-Inhibitor mit belegter Reduktion des kardiovaskulären Risikos [1, 2].

Die Patientin Doris D. findet sich mit einem Alter von inzwischen 75 Jahren, einer langjährigen Diabetesdauer, einer Stenose der Vorderwandarterie, einer unzureichend kontrollierten Stoffwechsellage und gleichzeitiger Sorge bzgl. Multimedikation in der ersten Gruppe wieder. Gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen würde demnach ein GLP-1-RA anstelle des DPP-4-Inhibitors in Erwägung gezogen werden. Welche Evidenzbasis steht uns für diese Entscheidung zur Verfügung?

Diverse Studien haben in diesem Zusammenhang das kardiovaskuläre Risiko verschiedener GLP-1-RA untersucht. So zeigte sich für die GLP-1-RA Liraglutid (LEADER-Studie), Semaglutid (SUSTAIN-6-Studie) sowie Dulaglutid (REWIND-Studie) im Vergleich zu einer Standardtherapie plus Placebo jeweils ein signifikanter Vorteil in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall (● Abb. 5) [3, 4, 5]. Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich bei der Betrachtung der Einzelkomponenten des primären Endpunkts:

Abbildung 5
Ergebnisse primärer Endpunkte in kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA [3–5, 18, 19]



GLP-1 RA, GLP-1 Rezeptoragonist; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; MACE, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events); SGLT-2i, SGLT-2 Inhibitor.

Liraglutid (LEADER-Studie)

In der LEADER-Studie traten kardiovaskuläre Todesfälle im Vergleich zu Placebo seltener in der Liraglutid-Gruppe auf (Liraglutid 4,7 % vs. Standardtherapie plus Placebo 6,0 %; HR 0,78 [95 %-KI 0,66; 0,93]) [5]. Die Anzahl nicht-tödlicher Herz-

infarkte (Liraglutid 6,0 % vs. Placebo 6,8 %) sowie nicht-tödlicher Schlaganfälle (Liraglutid 3,4 % vs. Placebo 3,8 %) unterschied sich dahingegen kaum zwischen den Behandlungsgruppen.

Semaglutid (SUSTAIN-Studie)

In der SUSTAIN-Studie ergab sich der Hinweis auf eine geringere Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen in der Semaglutid-Gruppe im Vergleich zu einer Standardtherapie plus Placebo (Semaglutid 1,6 % vs. Placebo 2,7 %; HR 0,61 [95 %-KI 0,38; 0,99]) [4]. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich im Hinblick auf kardiovaskuläre Todesfälle (Semaglutid 2,7 % vs. Placebo 2,8 %; HR 0,98 [95 %-KI 0,65; 1,48]) und nicht-tödliche Herzinfarkte (Semaglutid 2,9 % vs. Placebo 3,9 %; HR 0,74 [95 %-KI 0,51; 1,08]).

Semaglutid ist der bisher einzige GLP-1-RA, bei dem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen kardiovaskulären Zusatznutzen für Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko anerkannte [6]. Seit kurzem ist neben dem injizierbaren GLP-1-RA Semaglutid auch ein orales Semaglutid als erstes oral anzuwendendes Antidiabetikum dieser Substanzklasse in der EU zugelassen [7] (untersucht im PIONEER-Studienprogramm; zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar [8–15]).

Dulaglutid (REWIND-Studie)

Bei der Analyse der Einzelkomponenten des primären Kompositendpunktes war in der REWIND-Studie die Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle im Vergleich zu Placebo geringer unter der Behandlung mit Dulaglutid (2,7 % vs. 3,5 %), während sich bezogen auf kardiovaskulären Tod (6,4 % vs. 7,0 %) und nicht-tödlichen Herzinfarkt (4,1 % vs. 4,3 %) keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben [3].

Darüber hinaus wurde in allen drei Studien der renale Kompositendpunkt unter der Behandlung mit dem jeweiligen GLP-1-RA seltener erreicht als unter Placebo (● Tab. 1).

Studie	renaler Kompositendpunkt	GLP-1-RA vs. Placebo
LEADER (Liraglutid)	Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins und Kreatinin-Clearance von ≤ 45 ml/min/1,73 m ² oder Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens oder Tod aufgrund einer Nierenerkrankung	5,7 % vs. 7,2 % HR 0,78 [95 %-KI 0,67; 0,92]
SUSTAIN-6 (Semaglutid)	Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins und Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min/1,73 m ² oder Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens	3,8 % vs. 6,1 % HR 0,64 [95 %-KI 0,46; 0,88]
REWIND (Dulaglutid)	Makroalbuminurie, Verminderung der eGFR um mindestens 30 % des Ausgangswertes oder dauerhafte Nierenersatztherapie	17,1 % vs. 19,6 % HR 0,85 [95 %-KI 0,77; 0,93]

DPP-4-INHIBITOREN

DDP-4-Inhibitoren hemmen das Enzym Dipeptidylpeptidase-4, so dass die nach Nahrungsaufnahme glukoseabhängig ausgeschütteten Inkretine nur noch verzögert abgebaut werden [16]. Einem systematischen Review aus dem Jahr 2016 zufolge treten unter der Kombination von Metformin mit DDP-4-Inhibitoren im Vergleich zur Kombinationstherapie aus Metformin mit Sulfonylharnstoffen insgesamt weniger Hypoglykämien auf und das Gewicht der Patienten bleibt konstant oder verringert sich, während unter Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff eine Gewichtszunahme beobachtet werden kann [17]. In Bezug auf makro- oder

Tabelle 1

Ergebnisse renaler Kompositendpunkte in kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA [3, 4, 5, 20]

Bei unzureichender Blutzuckereinstellung durch orale Antidiabetika ± GLP-1-RA wird der Beginn einer Therapieerweiterung mit Basalinsulin empfohlen

mikrovaskuläre Komplikationen konnte für die Kombinationstherapie aus Metformin und DPP-4-Inhibitoren kein Vorteil gegenüber anderen Kombinationstherapien mit Metformin beobachtet werden [17].

BASALINSULIN: WANN, WARUM UND WIE?

Den internationalen Empfehlungen und Leitlinien wie auch der DDG-Praxisempfehlung zufolge wird bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter oralen Antidiabetika (OAD) in Kombination mit GLP-1-RA oder, wenn eine Therapie mit GLP-1-RA nicht geeignet ist, nach OAD-Versagen der Beginn einer Insulintherapie in Form von lang wirksamem Basalinsulin in Kombination mit der Vortherapie empfohlen [1, 2, 23].

Gemäß aktuellem Konsensusbericht der ADA/EASD wird ebenfalls die Zugabe von Basalinsulin empfohlen, wenn der HbA_{1c}-Zielwert mit der Vortherapie nicht oder nicht mehr erreicht wird. Diese Empfehlung gilt sowohl für Patienten mit Indikatoren für oder Vorliegen einer manifesten ASCVD, die gemäß Konsensusbericht der ADA/EASD zuvor bevorzugt mit GLP-1-RA bei belegter Reduktion des kardiovaskulären Risikos behandelt wurden, als auch für Patienten mit Indikatoren für oder Vorliegen einer manifesten CKD oder Herzinsuffizienz (HF), die zuvor bevorzugt mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt wurden. Darüber hinaus wird die Ergänzung von Basalinsulin auch für Patienten ohne die zuvor genannten Begleiterkrankungen und Risikofaktoren empfohlen [1, 21].

Zur Therapie von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist den Empfehlungen zufolge ein Basalinsulin mit nachgewiesener kardiovaskulärer Sicherheit, wie Insulin degludec oder Insulin glargin 100 E/ml, zu bevorzugen. Für Patienten ohne Vorliegen kardiovaskulärer Komplikationen wird die Verabreichung eines Basalinsulins mit möglichst geringem Hypoglykämie-Risiko empfohlen (Insulin degludec/Insulin glargin 300 E/ml < Insulin glargin 100 E/ml < NPH-Insulin) [1, 21].

THERAPIEINTENSIVIERUNG BEI PROGREDIENTEM KRANKHEITSVERLAUF

Aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs des Typ-2-Diabetes, der im Wesentlichen auf ein Fortschreiten der Betazell-Dysfunktion zurückzuführen ist und mit einem Anstieg des Blutzucker- sowie des HbA_{1c}-Werts einhergeht, besteht in der Regel die Notwendigkeit zur kontinuierlichen Therapieintensivierung (● Abb. 6) [22].

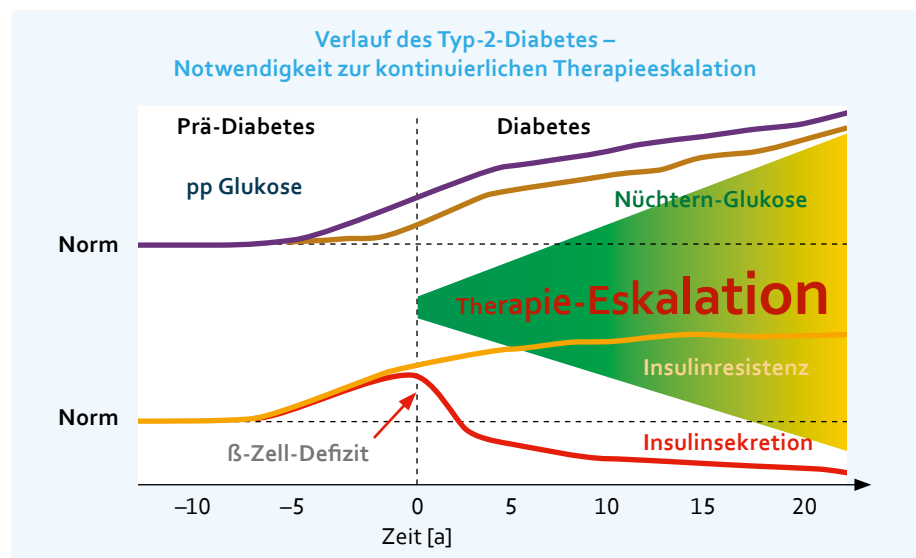


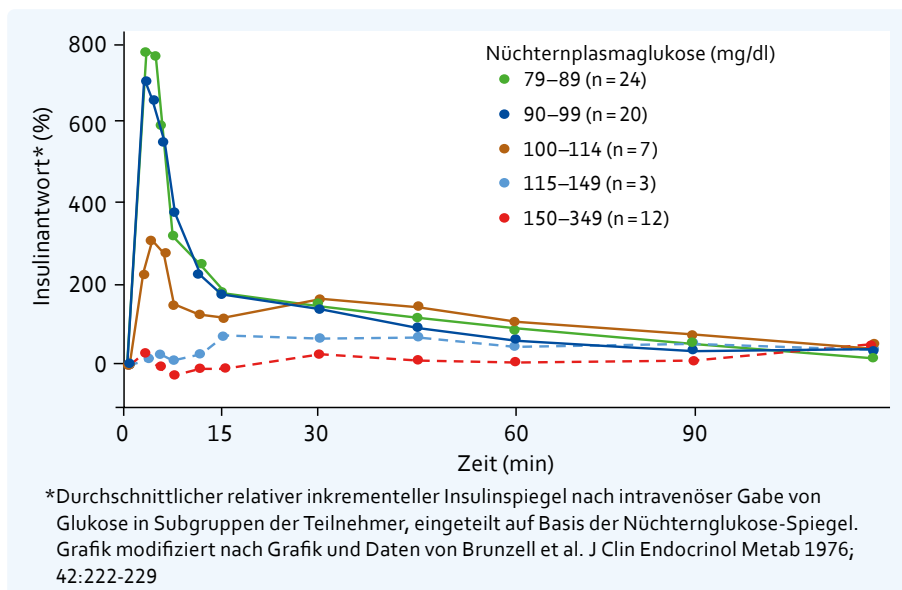
Abbildung 6 Therapieeskalation bei progredientem Verlauf eines Typ-2-Diabetes; modifiziert nach [22]

Ist der Beginn einer Insulintherapie angezeigt, so wird gemäß aktueller DDG-Leitlinien aufgrund des niedrigeren Hypoglykämie-Risikos und eines günstigeren Körpergewichtsverlaufs (im Vergleich zur intensivierten Insulintherapie) zusätzlich zur bereits bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika auch die Verabreichung eines Basalinsulins, sog. Verzögerungsinsulin (basal unterstützte orale Therapie [BOT] oder die GLP-1-RA-unterstützte Therapie [GUT]), empfohlen [23].

HINTERGRUND EINER MIT BASALINSULIN UNTERSTÜTZTEN THERAPIE

Eine länger bestehende Hyperglykämie kann die körpereigene Insulinsekretion beeinträchtigen (sog. Glukosetoxizität). Hintergrund für die Basalinsulin-unterstützte Therapie ist, dass durch die gleichmäßige Abdeckung des Insulin-Basalbedarfs die Betazellen entlastet werden und dadurch die körpereigene Insulinsekretion verbessert wird, insbesondere auch die körpereigene prandiale Insulinsekretion zu den Mahlzeiten.

Abbildung 7 zeigt den Verlauf einer beeinträchtigten Insulinsekretion bei erhöhter Nüchternplasmaglukose im Vergleich zu normalen Nüchtern-Glukosewerten nach intravenöser Glukosegabe [24]. So wird bei normalen (grüne und blaue Kurve) oder nur leicht erhöhten Nüchtern-Glukosewerten (braune Kurve) durch die Glukosegabe eine rasche Insulinantwort der Betazellen ausgelöst. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei mäßig (hellblau) sowie stark erhöhten Nüchtern-Glukosewerten (rot) eine deutliche Verschlechterung der Insulinantwort über die Zeit (● Abb. 7).



Die Verbesserung der postprandialen Insulinsekretion durch eine Basalinsulintherapie zeigte sich anhand einer explorativen klinischen Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten, die vor und nach einer achtwöchigen Therapie mit Insulin glargin 100 E/ml einem Mischmahlzeittest unterzogen wurden [25]. Die Therapie mit Basalinsulin führte zu einer signifikanten Absenkung des Nüchtern-Glukosewerts von 180 mg/dl auf 118 mg/dl ($p < 0,001$).

Der Mischmahlzeittest nach der Behandlungsperiode mit Basalinsulin folgte nach einer kurzen Wash-out-Phase ohne Insulin, um die Sekretionsleistung der Betazellen beurteilen zu können. Es zeigte sich im Verlauf der Zeit ein signifikanter Anstieg der postprandialen Insulinsekretionsleistung und entsprechend dazu des C-Peptid-Spiegels infolge der Therapie mit Basalinsulin ($p < 0,0001$) [25].

Nachfolgend dargestellt ist ein weiterer Patientenfall zur Verdeutlichung der praktischen Umsetzung einer leitlinienkonformen Therapieanpassung bei unzureichender Blutzuckerkontrolle.

Es wird davon ausgegangen, dass die Basalinsulin unterstützte antidiabetische Therapie zu einer Entlastung der Betazellen mit Verbesserung der körpereigenen Insulinsekretion führt und damit insgesamt zu einer Verbesserung des Blutzucker-Tagesprofils

Abbildung 7
Verschlechterung der Insulinantwort bei steigenden Nüchtern-Glukosespiegeln; modifiziert nach [24]



PATIENTENFALL 2 (REALE KASUISTIK)

Bei dem 55-jährigen Patienten mit einem BMI von 31,4 kg/m² wurde im Jahr 2011 ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert. Der Patient wies neben den üblichen Begleiterkrankungen einer arteriellen Hypertonie sowie Hyperlipidämie zudem eine manifeste koronare Herzkrankheit auf, die im Jahr nach Erstdiagnose des Typ-2-Diabetes mit einem Stent versorgt wurde.

Nach unzureichender Blutzuckerkontrolle unter nachfolgend dargestellter Vortherapie:

- 2011–2013: Metformin 2x täglich 1.000 mg
- 2013–2017: 2-fach Kombinationstherapie 1x täglich mit Metformin/Sitagliptin 50 mg/1.000 mg
- 2017–2018: Metformin + Empagliflozin 10 mg, jeweils täglich
- ab 2018: zusätzlich Liraglutid 1,8 mg s.c. täglich

erfolgte 2020 bei einem HbA_{1c} von 7,9 % der Beginn einer Basalinsulin-Therapie unter Beibehaltung der Vortherapie mit Metformin, Empagliflozin und Liraglutid.

Die Behandlung wurde mit 10 Einheiten Insulin degludec begonnen. Es erfolgte eine zielwertorientierte (Nüchternblutzucker 90–130 mg/dl) Dosistitration seitens des Patienten, wobei bereits nach vier Wochen mit 20 Einheiten Insulin degludec sehr gute Nüchternblutzucker-Werte erzielt werden konnten. Drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Insulin degludec wies der Patient unter einer Dosierung von 22 Einheiten stabile Nüchternblutzucker-Werte im Zielbereich auf. Darüber hinaus konnte der HbA_{1c}-Wert durch die Hinzunahme des Basalinsulins auf 7,1 % reduziert werden, und auch die Triglycerid-Werte waren von 964 mg/dl auf 452 mg/dl gesunken (● Tab. 2).

Tabelle 2

Ausgewählte Blutwerte des 55-jährigen Typ-2-Diabetikers drei Monate nach Therapieergänzung mit einem Basalinsulin (reale Kasuistik)

Parameter	Normbereich	bei Vorstellung	3 Monate nach Vorstellung
HbA _{1c}	(*)	(*) 7,9 (+)	7,1 (!)
Low Density Lipoprotein	...	mg/dl 118	89
High Density Lipoprotein	>40	mg/dl 29 (–)	27 (!)
Triglyceride	<150	mg/dl 964 (+)	452 (!)
Cholesterin	<200	mg/dl 333 (+)	181
Glukose	74–100	mg/dl 123 (+)	109 (!)

Sechs Monate nach Beginn der Insulin degludec-Therapie wies der Patient unter gleichbleibender Dosierung einen HbA_{1c} von 6,15 % ohne Auftreten von Unterzuckerungen auf.

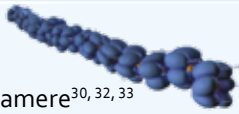

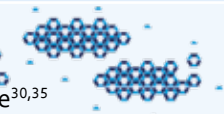
MODERNE BASALINSULINE UND IHRE EIGENSCHAFTEN

Die Weiterentwicklung der Basalinsuline verfolgt maßgeblich das Ziel, bei gleicher Effektivität das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren und die Handhabbarkeit zu verbessern. So werden flachere und weniger variable Wirkprofile mit längerer Wirkdauer angestrebt, um eine zielgenauere und leichtere Titrierbarkeit des Insulins auf die gewünschten Zielwerte zu ermöglichen.

Hintergrund der Entwicklung länger wirksamer Insuline ist, dass sich durch die Überlappung der Wirkprofile der einzelnen Injektionen ein relativ flaches Wirkprofil ausbildet, da „Tal- und Berg“-Spiegel im Vergleich zu einem Insulin mit kür-

Basalinsuline mit längerer Wirkdauer bilden durch die zunehmende Überlappung der Wirkprofile der einzelnen Injektionen ein flacheres Wirkprofil aus

zener Wirkdauer flacher werden [26]. Des Weiteren ist das Ziel, durch eine Verbesserung des Verzögerungsprinzips eine gleichmäßigere Freisetzung des Insulins aus dem subkutanen Depot zu erreichen, die zu einer guten Reproduzierbarkeit der Wirkung von Tag-zu-Tag beitragen soll. Während Insulin degludec lösliche Multihexamere bildet und so eine durchschnittliche Halbwertszeit von 25,4 Stunden erreicht wird, wird der verzögerte Wirkeintritt bei Insulin glargin durch die Bildung von Mikropräzipitaten erzielt, mit einer Halbwertszeit von 18–19 Stunden für Insulin glargin 300 E/ml bzw. 12,1 Stunden für Insulin glargin 100 E/ml (● **Abb. 8**) [27, 29, 33, 35]. Insulin degludec weist dabei die geringste Variabilität in der glykämischen Wirkung von Tag-zu-Tag im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml und 300 E/ml auf, wie pharmakologische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zeigten [28, 31].

	Insulin degludec [‡]	Insulin glargin 300 E/ml	Insulin glargin 100 E/ml
Insulintyp	Lang wirksames Basalinsulinanalogon	Lang wirksames Basalinsulinanalogon	Lang wirksames Basalinsulinanalogon
Art der Verzögerung	bildet lösliche Multihexamere ^{30, 32, 33} 	bildet Mikropräzipitate ^{27, 30} 	bildet Mikropräzipitate ^{30, 35} 
Halbwertszeit^{*,*}	25,4 Stunden ³³	18–19 Stunden ²⁷	12,1 Stunden ²⁹
Variabilität (Tag-für-Tag) (AUC_{GIR,0–24h})^{*,*}	Geringere Variabilität von Tag-zu-Tag von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin 100 E/ml ^{28, 33} und Insulin glargin 300 E/ml ³¹		

Gegenüber NPH (Neutral Protamin Hagedorn)-Insulin mit einer Suspension als Darreichungsform zeichnen sich lang wirksame Insulinanaloge darüber hinaus durch eine klare Lösung aus, wodurch eine relevante Fehlerquelle in der Insulindosis-Applikation durch unzureichendes Durchmischen der Suspension eliminiert ist [34].

Darüber hinaus ergibt sich durch die längere Wirkdauer die Möglichkeit einer zunehmenden Flexibilisierung des täglichen Injektionszeitpunkts.

So kann der tägliche Injektionszeitpunkt von Insulin glargin 100 E/ml und von Insulin detemir gegenüber NPH-Insulin schon frei gewählt werden, sollte dann aber beibehalten werden [35, 36]. Insulin glargin 300 E/ml kann ± drei Stunden um den einmal gewählten Injektionszeitpunkt variiert werden [27]. Der tägliche Injektionszeitpunkt von Insulin degludec kann bei Bedarf im Tagesverlauf variabel unter Einhaltung eines Mindestabstands von acht Stunden zwischen zwei Injektionen verschoben werden [33]. Auch bei Menschen mit einem geregelten Alltag kann diese Flexibilität möglicherweise dazu beitragen, das Diabetes-Management zu erleichtern, wenn beispielsweise das Wochenende oder Urlaubszeiten den Tagesablauf verändern. Im Bereich der häuslichen Pflege könnte diese Eigenschaft von Insulin degludec für Pflegedienste und Patienten von Vorteil sein.

Der Vorteil einer längeren Halbwertszeit liegt in der langsamen und gleichmäßigen Insulinfreisetzung und bildet die Grundlage für ein flaches und stabiles Wirkprofil [28, 29, 31, 37].

Eine gleichmäßig glukosesenkende Wirkung und eine geringe Variabilität in der glykämischen Wirkung von Tag-zu-Tag soll eine zielgenaue und leichte Titrierbarkeit des Insulins auf die gewünschten Zielwerte ermöglichen [28, 31].

Abbildung 8

Verzögerungsmechanismus und pharmakologische Eigenschaften moderner Basalinsuline

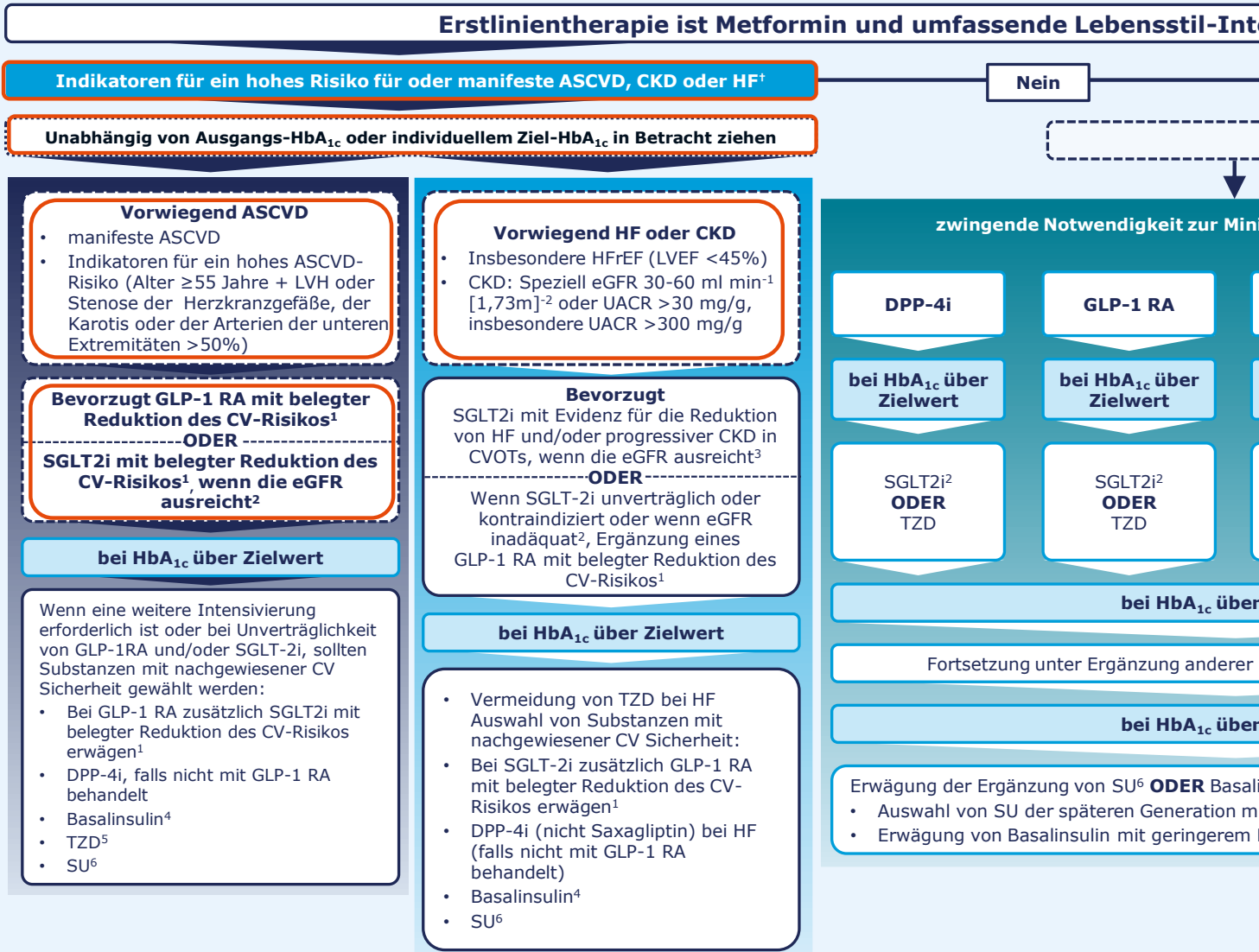
≠ Wirkstärken 100 E/ml und 200 E/ml (im therapeutischen Dosierungsbereich bioäquivalent) [33]

* Untersucht in pharmakologischen Studien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes im Steady State

+ im therapeutischen Dosierungsbereich AUC_{GIR}, area under the curve for glucose infusion rate (Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusionsrate)

Eine längere Wirkdauer bei Basalinsulinen ermöglicht eine zunehmend flexible Anpassung des täglichen Injektionszeitpunkts

Glucosesenkende Medikation bei T2D:



† Immer anzuwenden, wenn dies bei klinischen Abwägungen neu zu berücksichtigen ist, unabhängig von der glucosesenkenden Hintergrundmedikation.

- Belegte Reduktion des kardiovaskulären Risikos bezieht sich auf die Indikation zur Reduktion von CVD Ereignissen in der Fachinformation.
- Zu beachten sind Variationen bei der Zulassung nach eGFR für Beginn und Fortsetzung der Therapie, je nach Region und Einzelsubstanz
- Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin zeigten eine Reduktion der HF und Reduktion des CKD Progress in CVOTs. Canagliflozin hat primäre Nierenendpunktdaten aus CREDESCENCE, Dapagliflozin hat primäre HF-Endpunktdaten aus DAPA-HF
- Degludec und U100 glargin haben CV-Sicherheit gezeigt
- Geringere Dosen könnten besser vertragen werden, obwohl weniger gut auf CVD-Effekt untersucht

- Auswahl späterer SH-Generierungen, um Hypoglykämierisiko zu mindern
- Degludec / glargin U300 < glargin U100 / detemir < NPH Insulin gezeigt
- Semaglutid > Liraglutid > Dulaglutid > Exenatid > Lixisenatid
- Wenn keine spezifische Komorbidität vorliegt (z.B. keine manifeste HF)
- Vermeidung von Gewichtszunahme oder keine gewichtsbezogenen Nebenwirkungen
- Länder- und Regionsspezifische Arzneimittelkosten in Betracht ziehen

Änderungen im Vergleich zum Konsensus-Bericht 2018 sind rot markiert

Abbildung 1
Therapiealgorithmus des Typ-2-Diabetes gemäß des aktuellen Updates der ADA/EASD-Konsensusempfehlung [1, 21]

Allgemeiner Ansatz

Regelmäßige Überprüfungen und Anpassungen (alle 3-6 Monate), um das Ausbleiben einer Therapieintensivierung zu vermeiden (Clinical inertia)

Intervention (mit Gewichtsmanagement und physischer Aktivität)

bei HbA_{1c} über dem Zielwert Vorgehen wie unten beschrieben

Minimierung von Hypoglykämien

SGLT2i²	TZD
bei HbA _{1c} über Zielwert	bei HbA _{1c} über Zielwert
GLP-1 RA ODER DPP-4i ODER TZD	SGLT2i ² ODER DPP-4i ODER GLP-1 RA
Zielwert	Zielwert
Substanzen wie oben dargestellt	
Zielwert	Zielwert
Insulin: mit geringerem Hypoglykämierisiko als mit Basalinsulin mit Hypoglykämierisiko ⁷	

zwingende Notwendigkeit zur Minimierung der Gewichtszunahme oder Förderung der Gewichtsabnahme

Entweder / oder

GLP-1 RA mit guter Wirksamkeit zur Gewichtsabnahme⁸ **ODER** SGLT2i²

bei HbA_{1c} über Zielwert

SGLT2i ²	GLP-1 RA mit guter Wirksamkeit zur Gewichtsabnahme ⁸
bei HbA _{1c} über Zielwert	

Bei Notwendigkeit einer Vierfachtherapie, oder Unverträglichkeit oder Kontraindikation von GLP-1 RA und/oder SGLT2i, Einsatz einer Therapie mit niedrigstem Risiko einer Gewichtszunahme **Bevorzugt** DPP-4i (falls nicht mit GLP-1 RA behandelt) auf Basis der Gewichtsneutralität

Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von DPP-4i oder bereits Therapie mit GLP-1RA vorsichtige Ergänzung von:
• SU⁶ • TZD⁵ • Basalinsulin

Kosten stellen ein erhebliches Problem dar⁹⁻¹⁰

SU ⁶	TZD ¹⁰
bei HbA _{1c} über Zielwert	
TZD ¹⁰	SU ⁶
bei HbA _{1c} über Zielwert	

- Insulintherapie Basalinsulin mit geringsten Anschaffungskosten **ODER**
- DPP-4i erwägen **ODER** SGLT2i mit geringsten Anschaffungskosten¹⁰

Insulin, Glimperid hat vergleichbare CV-Sicherheit wie DPP-4i

Insulin, geringes Hypoglykämierisiko und geringe Priorität zur Gewichtsabnahme (bei Komorbiditäten)
In einigen Ländern sind TZDs teurer als DPP-4i

ASCVD, atherosklerotische CVD; CVD, cardiovascular disease, kardiovaskuläre Erkrankung; CKD, chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung; CV, cardiovascular, kardiovaskulär; DPP-4i, Dipeptidyl-peptidase 4 Inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1 RA, Glucagon like peptide-1 Rezeptoragonist; HbA_{1c}, Hämoglobin A_{1c}; HF, heart failure, Herzinsuffizienz; HFREF, HF mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; MACE, major adverse cardiovascular event, schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; SGLT2i, sodium glucose like cotransporter 2 inhibitor, Natrium-Glucose-Co-Transporter-2 Inhibitor; SU, sulfonyleureas, Sulfonylharnstoff; TZD, Typ 2 Diabetes; TZD, Thiazolidindion; UACR, urine albumin-to-creatinine Ratio, Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin.



PATIENTENFALL 3 (REALE KASUISTIK)

Anhand des Fallbeispiels einer 62-jährigen Patientin mit Typ-2-Diabetes lässt sich die Problematik einer hohen Tag-zu-Tag-Variabilität des Nüchternblutzuckerwerts verdeutlichen. So wies die Patientin unter Vortherapie mit oralen Antidiabetika und einem NPH-Insulin stark variable Nüchternblutzuckerwerte auf. Diese bewegten sich im Normbereich, aber auch erhöhte Werte bis zu 173 mg/dl sowie Blutzuckerwerte unter dem Zielbereich mit 78 mg/dl wurden gemessen.

Während erhöhte Blutzuckerwerte generell die Erhöhung der Insulindosis erfordert hätten, wäre eine Reduktion der Insulinzufuhr hingegen im Fall der niedrigen Werte indiziert. Aufgrund der hohen Variabilität der Nüchternblutzuckerwerte ergibt sich somit eine therapeutische Herausforderung zur Einstellung stabiler Werte.

Durch die Umstellung der Therapie auf ein lang wirksames Basalinsulinanalogon konnte bei der Patientin innerhalb von zehn Tagen eine Stabilisierung der Nüchternblutzuckerwerte im gewünschten Zielbereich erreicht werden.

HYPOGLYKÄMIE-RISIKO UND KARDIOVASKULÄRE SICHERHEIT MODERNER BASALINSULINE

Der klinische Vorteil, der sich aus einem flacheren, längeren, reproduzierbareren und damit stabileren Wirkprofil von Basalinsulinen ableiten soll, ist eine Verminderung des Risikos für Unterzuckerungen. Die lang wirksamen Insulinanaloge der ersten Generation Insulin glargin 100 E/ml und Insulin detemir verfügen bereits über ein längeres und flacheres Wirkprofil als NPH-Insulin und in klinischen Studien zeigte sich eine verminderte Rate insbesondere nächtlicher Hypoglykämien [38–40]. Insulin degludec weist als Basalinsulinanalogon der zweiten Generation die längste Halbwertszeit und Wirkdauer auf und zeichnet sich durch ein lang wirksames, flaches und stabiles Wirkprofil über den ganzen Tag aus. In klinischen Studien zeigte Insulin degludec, dass die Ereignisraten für Hypoglykämien bei verschiedenen Patientenpopulationen mit Typ-2-Diabetes bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung gegenüber Insulin glargin 100 E/ml reduziert werden konnten (● **Abb. 9**) [41–43].

Länger wirksame Basalinsuline wie Insulin degludec zeigten in klinischen Studien, dass sie helfen können, Hypoglykämie-Raten zu reduzieren

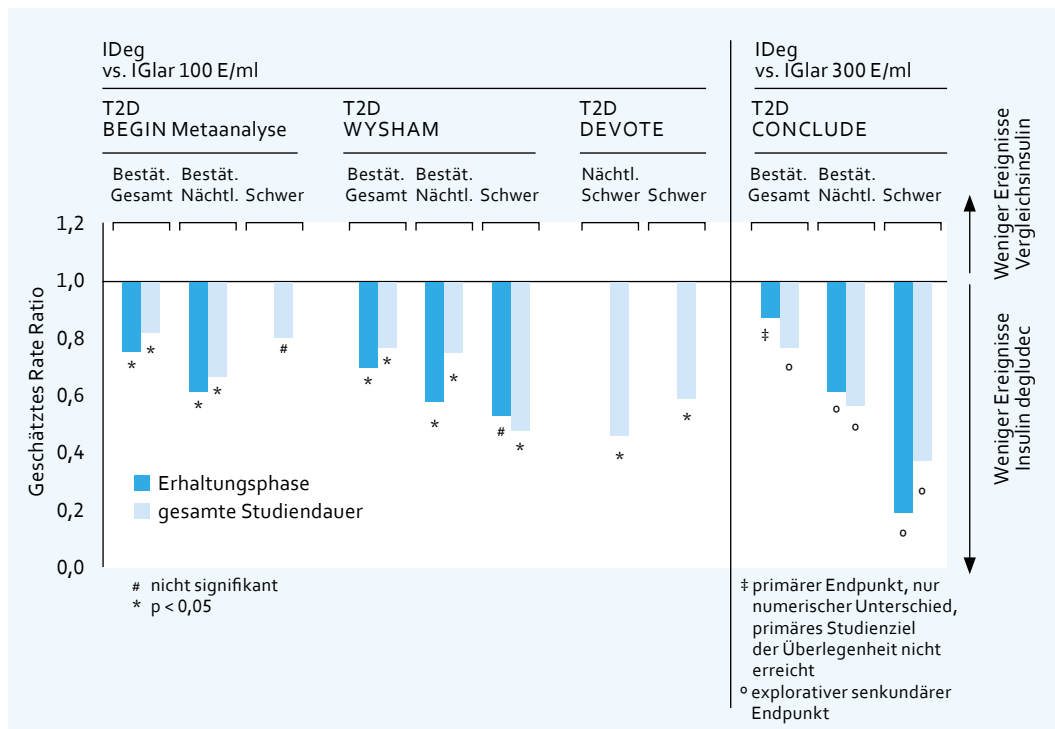


Abbildung 9
Hypoglykämie-Raten mit Insulin degludec in verschiedenen Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (Studien von Novo Nordisk; modifiziert nach [41–44])

DOSISANPASSUNG UND DOSIERUNG MODERNER BASALINSULINE

Durch die langsame und gleichmäßige Insulinabgabe wird ein konstanter Wirkspiegel (sog. Steady State) lang wirksamer Insuline erst nach zwei bis drei Tagen erreicht. Eine Dosiserhöhung ist daher frühestens nach drei Tagen sinnvoll, wenn das Steady State erreicht wurde [33, 45]. Der Dosisbedarf ist dabei abhängig von der Wahl des Basalinsulins. Im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml zeigte eine post-hoc Metaanalyse klinischer Phase IIIa-Studien einen geringeren täglichen Insulinbedarf von Insulin degludec [47]:

- –10 % bei vormals Insulin-naiven Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer BOT
- –12 % bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Basal-Bolus-Therapie (BBT)

Im Vergleich zu Insulin glargin 300 E/ml wiesen klinische Studien bei bestimmten Patientenpopulationen ebenfalls auf einen geringeren Dosisbedarf mit Insulin degludec hin [44, 46]. Bei Insulin glargin 300 E/ml ist eine verminderte Bioverfügbarkeit gegenüber Insulin glargin 100 E/ml zu berücksichtigen, die zu einem höheren Dosisbedarf führen kann [27].

KOMBINATION VON GLP-1-REZEPTORAGONISTEN MIT BASALINSULIN

Die Kombination eines GLP-1-RA mit einem Basalinsulin führt den aktuellen Praxisempfehlungen der DDG zufolge zu einer signifikanten Verzögerung der Intensivierung der antidiabetischen Therapie mit Mahlzeiteninsulin. So wird z. B. die Eskalation der Basalinsulindosis oder die zusätzliche Gabe von prandialem Insulin verzögert und eine bessere Stoffwechsellkontrolle ohne wesentliche Steigerung des Hypoglykämie-Risikos bei gleichzeitig günstigen Gewichtseffekten ermöglicht [23].

Pathophysiologische Ansatzpunkte für die Kombination von GLP-1-RA mit Basalinsulin sind die synergistischen und komplementären Effekte der beiden Wirkstoffe auf den Blutzuckerhaushalt [48]. Die Wirkung der GLP-1-RA beruht dabei auf der glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion, der glukoseabhängigen Suppression der Glukagonsekretion sowie der Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion. Darüber hinaus verlangsamen GLP-1-RA die Magenentleerung und verzögern so den postprandialen Blutzuckeranstieg [48]. Durch die Kombination mit Basalinsulin werden synergistische Effekte auf die Blutzuckersenkung hervorgerufen. Der Insulinspiegel steigt, und sowohl die Glukagonsekretion als auch die hepatische Glukoseproduktion werden zusätzlich supprimiert [48].

Anhand einer Metaanalyse aus 15 randomisierten klinischen Studien wurde die Kombinationstherapie mit GLP-1-RA und Basalinsulin mit verschiedenen anderen antidiabetischen Therapien verglichen [49]. Die wesentlichen Endpunkte waren die glykämische Kontrolle, Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen.

Im Vergleich zu anderen antidiabetischen Therapien führte die Kombinationsbehandlung zu einer Verbesserung des HbA_{1c}-Werts sowie einem deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 %. Darüber hinaus war das Hypoglykämie-Risiko nicht erhöht und die Patienten erzielten eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 3,22 kg [49].

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch anhand von Real-World-Daten in Folge der Kombination von GLP-1-RA mit Basalinsulin gezeigt [50]. So konnte auch unter Alltagsbedingungen in der täglichen Praxis eine Reduktion der HbA_{1c}-Konzentration im Blut, eine Abnahme des Körperwichts sowie ein Rückgang des Insulinbedarfs beobachtet werden.

Einer aktuellen Studie (SUSTAIN-5) zufolge senkt der seit 15. Januar 2020 in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes verfügbare, lang wirksame humane GLP-1-RA Semaglutid bei 1x wöchentlicher subkutaner Verabreichung von 0,5 mg oder 1,0 mg in Kombination mit Basalinsulin nachweislich den HbA_{1c}-Wert und das Gewicht bei mit Basalinsulin vorbehandelten Patienten (Placebo-kontrolliert) [51].

Die Kombination eines GLP-1-RA mit einem Basalinsulin verzögert die weitere Intensivierung der Insulintherapie mit Mahlzeiteninsulin

In Woche 30 konnte in der Behandlungs-Gruppe mit 0,5 mg Semaglutid ein HbA_{1c}-Rückgang um 1,4 % und in der 1,0 mg Semaglutid-Gruppe ein Rückgang um 1,8 % beobachtet werden [51].

Einen HbA_{1c} <7,0 % erzielten 79 % der Patienten unter der Behandlung mit 1,0 mg Semaglutid bzw. 61 % der Patienten unter Behandlung mit 0,5 mg Semaglutid (vs. 11 % i. d. Placebo-Gruppe) [51]. Ein HbA_{1c} <6,5 % wurde bei 61 % (1,0 mg Semaglutid) bzw. 41 % (0,5 mg Semaglutid) der Patienten erreicht. Auch beim Körpergewicht zeigte sich in beiden Behandlungs-Gruppen mit Semaglutid (0,5 mg und 1,0 mg) im Vergleich zu Placebo nach 30 Wochen eine deutliche Gewichtsabnahme von 3,7 kg bzw. 6,4 kg unter 0,5 mg bzw. 1,0 mg Semaglutid versus 1,4 kg unter Placebo [51].

Der Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c} <7,0 % ohne Vorliegen einer schweren oder mittels Blutglukose-Messung bestätigten symptomatischen Hypoglykämie und ohne Gewichtszunahme lag bei 54 % bzw. 67 % der Patienten unter 0,5 mg bzw. 1,0 mg Semaglutid vs. 7,0 % der Patienten unter Placebo [51].

INTENSIVIERUNG DER INSULINTHERAPIE DURCH PRANDIALES INSULIN

Bei hohen HbA_{1c}-Werten wird seitens der Fachgesellschaften zusätzlich zur Vortherapie die Verabreichung eines modernden, schnell wirksamen prandialen Insulins empfohlen [2, 23]. Dabei sollte in der Regel mit einer einzelnen täglichen Gabe zur Hauptmahlzeit oder der Mahlzeit mit der größten glykämischen Auslenkung begonnen werden. Erfolgt auf diese Weise keine ausreichende Absenkung des HbA_{1c}-Werts, so sollte zunächst schrittweise die Anzahl an Injektionen mit schnell wirkendem prandialem Insulin erhöht werden, bevor der Übergang zu einer klassischen BBT, d. h. die Kombination von Basalinsulin mit prandialem Insulin zu jeder Mahlzeit, empfohlen wird [2].

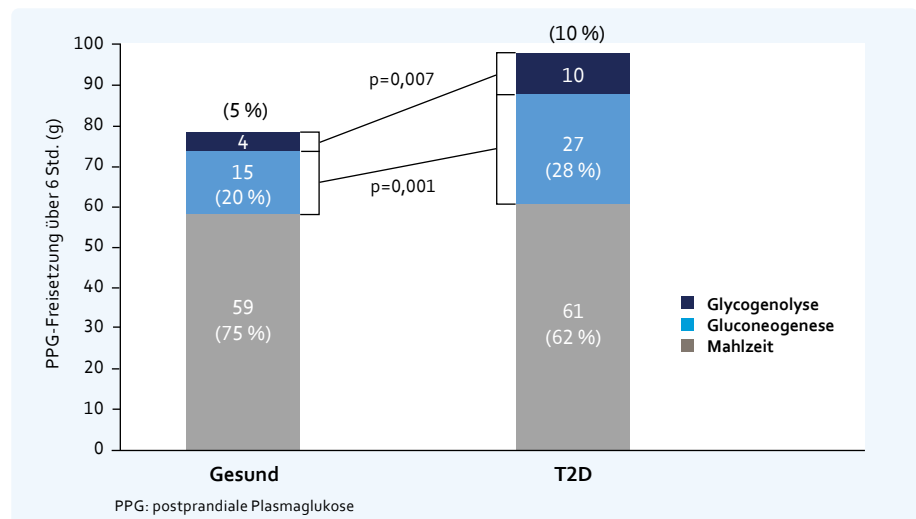
EINFLUSS DER POSTPRANDIALEN GLUKOSE AUF DEN HBA_{1c}

Postprandiale Glukosewerte spielen bei der Absenkung des HbA_{1c} in den Zielbereich eine entscheidende Rolle. So bestimmen bei einem HbA_{1c} <7,3 % die postprandialen Glukosewerte ca. 70 % des HbA_{1c}, bei Werten >9,3 % nur ca. 40 % [52].

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hat die hepatische Glukoseproduktion erhebliche Auswirkungen auf die postprandiale Glukose [53]. Aufgrund der gesteigerten Glukoneogenese und Glykogenolyse stammt die postprandiale Glukose bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu über 30 % aus der hepatischen Glukoseproduktion im Vergleich zu 19 % bei stoffwechselgesunden Menschen (● Abb. 10) [53]. Die Verabreichung schnell wirksamer Insuline soll hier zu einer besseren Suppression der hepatischen Glukoseproduktion führen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hat die hepatische Glukoseproduktion erhebliche Auswirkungen auf die postprandiale Glukose

Abbildung 10
Zusammensetzung des postprandialen Glukosewerts (PPG-Wert) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu stoffwechselgesunden Menschen; modifiziert nach [53]



FASTER ASPART: EINE WEITERENTWICKELTE FORMULIERUNG VON INSULIN ASPART

Ein schnellerer Wirkeintritt als bei herkömmlichen Basalinsulinen konnte durch die Weiterentwicklung der Formulierung von Insulin aspart erzielt werden. Zum einen wurde hier im Vergleich zu Insulin aspart durch Hinzufügen von L-Arginin eine Stabilitätsverbesserung des Moleküls erzielt. Zum anderen konnte durch Hinzufügen des Resorptionsmodifikators Niacinamid eine Beschleunigung der initialen Resorption erreicht werden [54, 55].

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten zu Faster aspart haben im Vergleich zu konventionellem Insulin aspart ein doppelt so schnelles Anfluten, eine zweifach höhere Insulinexposition innerhalb der ersten 30 Minuten sowie eine um 74 % höhere Insulinwirkung innerhalb der ersten 30 Minuten gezeigt [54].

Der schnellere Wirkeintritt von Faster aspart ist im Vergleich zu Insulin aspart mit einer stärkeren Suppression der endogenen Glukoseproduktion assoziiert [56].

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faster aspart bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden im Rahmen einer multizentrischen, doppelblinden Studie im Treat-to-Target-Design über 16 Wochen (Onset 9-Studie) untersucht [57]. Eingeschlossen wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit einer BBT nicht optimal kontrolliert waren. Nach einer zwölfwöchigen Run-in-Phase erhielten die Patienten zur Mahlzeit entweder Faster aspart oder Insulin aspart jeweils in Kombination mit Insulin degludec und gegebenenfalls auch Metformin.

Dabei konnte Faster aspart den Anstieg der selbstgemessenen postprandialen Plasmaglukose (PPG) nach einer Stunde über alle Mahlzeiten hinweg stärker senken als Insulin aspart (geschätzter Behandlungsunterschied: $-0,25$ mmol/l [95 % KI $-0,42$; $-0,09$] [57]).

Darüber hinaus war die Gesamtrate behandlungsbedingter schwerer oder über die Messung der Blutglukose bestätigter Hypoglykämien unter Faster aspart niedriger als unter Insulin aspart (geschätzte Behandlungsrate: $0,81$ [95 % KI $0,68$; $0,97$]), mit einer Reduktion nächtlicher Hypoglykämien um 34 % [57].

FAZIT

- Aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs der Erkrankung besteht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Regel die Notwendigkeit zur kontinuierlichen Therapieintensivierung.
- Die Leitlinien-konforme Behandlung mit GLP-1-RA – nach unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Lebensstiländerungen und Metformin – zeichnet sich durch ein Substanzgruppen-spezifisches, geringes Hypoglykämie-Risiko, vorteilhafte Gewichtseffekte und die Einfachheit der Therapie aus, bei günstigen kardiovaskulären Outcome-Daten für einige GLP-1-RAs.
- Ist eine Insulintherapie angezeigt, so sollte in den meisten Fällen mit einem Basalinsulin begonnen werden. Dabei zeichnen sich Basalinsulinanaloga mit einer längeren Wirkdauer durch ein flacheres und stabileres Wirkprofil mit einer geringen Tag-zu-Tag-Variabilität und reduziertem Hypoglykämie-Risiko aus.
- Die Kombination von GLP-1-RA und Basalinsulin führt zu einer signifikant besseren Stoffwechselkontrolle ohne wesentliche Steigerung des Hypoglykämie-Risikos bei gleichzeitig positiven Gewichtseffekten.
- Bei hohen postprandialen Blutzucker-Werten empfiehlt sich die rechtzeitige Gabe eines modernen schnell wirkenden Insulins.

Die Literatur zu dieser Fortbildung ist online abrufbar unter www.cme-kurs.de

Autoren

Prof. Dr. med. Werner Kern
MVZ ENDOKRINOLOGIKUM Ulm
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Keltergasse 1
89073 Ulm

Dr. med. Marcel Kaiser
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Triebstraße 43
60388 Frankfurt

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Novo Nordisk Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Lara – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Therapie wird gemäß nationaler und internationaler Leitlinien empfohlen, wenn mittels Lebensstiländerung und oraler Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle mehr erfolgt?

- Therapie mit Basalinsulin
- Basal-Bolus-Therapie
- Erwägung eines GLP-1-RA
- Einsatz von prandialem Insulin
- Kombinationstherapie aus Basalinsulin und prandialem Insulin zu einer Mahlzeit

? Welche Aussage hinsichtlich der Behandlung mit GLP-1-RA im Vergleich zu Basalinsulin trifft nicht zu?

- GLP-1-RA können sich positiv auf die Gewichtsentwicklung auswirken.
- GLP-1-RA sollten nicht mit oralen Antidiabetika kombiniert werden.
- GLP-1-RA erfordern keine regelmäßige Selbstkontrolle des Blutzuckers
- GLP-1-RA weisen ein deutlich geringes Risiko für Hypoglykämien auf.
- Einige GLP-1-RA zeigten positive Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko.

? Was trifft nicht auf die DDP-4 Inhibitoren zu?

- HbA_{1c}-Senkung
- Belegte kardiovaskuläre Risikoreduktion.
- Orale Anwendung.
- Weniger gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zu GLP-1-RA.
- Belegte kardiovaskuläre Sicherheit.

? Für welche Patienten wird gemäß aktuellem ADA/EASD Konsensusbericht bevorzugt die Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer empfohlen? Für Typ-2-Diabetiker ...

- mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter der Behandlung mit Basalinsulin.
- mit hohen postprandialen Blutzuckerwerten.
- mit Indikatoren für oder manifester Herzinsuffizienz
- mit Indikatoren oder manifester diabetischer Retinopathie
- die eine derartige Therapie bevorzugen.

? Was ist kein Grund für eine Therapieintensivierung mit GLP-1-RA zusätzlich zu Basalinsulin?

- Unzureichende Blutzuckerkontrolle mit Neigung zu Hypoglykämien.
- Der Patient leidet zusätzlich zu seinem unzureichend eingestellten Diabetes an einer koronaren Herzerkrankung.
- Der Patient leidet zusätzlich zu seinem Typ-2-Diabetes an einer Herzinsuffizienz
- GLP-1-RA wurden bereits in der Vortherapie eingesetzt.
- Es besteht neben der Verbesserung der glykämischen Einstellung auch eine Notwendigkeit zur Minimierung der Gewichtszunahme oder Förderung der Gewichtsabnahme.

? Worin besteht der Vorteil einer mit Basalinsulin unterstützten antidiabetischen Therapie?

- Das Basalinsulin ersetzt die zu den Mahlzeiten einzunehmenden oralen Antidiabetika.
- Das Basalinsulin hemmt die Wirkung des körpereigenen Insulins.
- In der fortwährenden Abgabe von Insulin zur gleichmäßigen Abdeckung des Insulin-Basalbedarfs.
- Das Basalinsulin unterdrückt die körpereigene prandiale Insulinsekretion.
- Durch das Basalinsulin steigt der Nüchtern-Glukosewert.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Wodurch zeichnen sich moderne Basalinsuline aus? Durch ...

- ihren schnellen Wirkeintritt.
- ihre lang anhaltende Wirkung.
- ihre kurze Halbwertszeit.
- ihre bedarfsgerecht variierende Insulinfreisetzung.
- ihre hohe Tag-zu-Tag-Variabilität.

? Welche Eigenschaften eines Basalinsulins werden im ADA/EASD Konsensusbericht für die Wahl eines Basalinsulins hervorgehoben?

- Möglichst flexibel anwendbar.
- Ein Basalinsulin mit möglichst kurzer Wirkdauer.
- Basalinsuline auf Basis von Humaninsulin.
- Basalinsuline, die mit oralen Antidiabetika kombinierbar sind.
- Basalinsuline mit möglichst geringem Hypoglykämierisiko und belegter kardiovaskulärer Sicherheit

? Welchen Vorteil hat die Kombination eines GLP-1-RA mit einem Basalinsulin?

- Bessere Stoffwechselkontrolle ohne wesentliche Steigerung des Hypoglykämie-Risikos bei gleichzeitig günstigen Gewichtseffekten.
- Ermöglicht den rascheren Einstieg in eine intensivierte Insulintherapie.
- Die hepatische Glukoseproduktion wird angeregt.
- Die glukoseabhängige Insulinsekretion wird supprimiert.
- Der Insulinbedarf steigt.

? Wann ist eine Intensivierung der Insulintherapie durch prandiales Insulin angezeigt?

- Wenn die endogene Glukoseproduktion stimuliert werden soll.
- Wenn lang wirkendes Basalinsulin nicht vertragen wird.
- Bei niedrigen postprandialen Glukosewerten.
- Bei hohen postprandialen Glukosewerten.
- Wenn mit oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt werden kann.