



Kostenlose Teilnahme auf [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Insulin icodec: Wocheninsulin in der praktischen Anwendung bei Typ-2-Diabetes

Dr. Petra Sandow, Berlin; Dr. Marcel Kaiser, Frankfurt/Main

Zusammenfassung

Diabetiker davon zu überzeugen, eine Insulintherapie zu beginnen, ist oft schwierig. Die Therapieakzeptanz und -adhärenz lassen sich jedoch deutlich verbessern, wenn Antidiabetika nur einmal wöchentlich verabreicht werden. Mit Insulin icodec steht nun ein lang wirksames Wocheninsulin zur Verfügung.

Die modifizierte Insulinvariante zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit aus: Ein an Albumin gebundener Insulinspeicher ermöglicht eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes mit einer wöchentlichen Anwendung. Die hohe Bindungsneigung des Basalinsulin-Analogons an Albumin wird durch eine langkettige Fettsäure vermittelt und durch eine verminderte Affinität zum Insulinrezeptor begünstigt. Diese Modifikationen erhöhen zudem die molekulare Stabilität und die Löslichkeit von Insulin icodec.

Klinische Studien mit Insulin icodec bestätigen eine effektive Blutzuckersenkung bei niedriger Hypoglykämierate. Bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus ist eine Monotherapie oder jede Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin möglich.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie ...

- ✓ welche Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-2-Diabetes bestehen,
- ✓ welche Moleküleigenschaften das Wocheninsulin Insulin icodec aufweist,
- ✓ wie Insulin icodec richtig dosiert wird,
- ✓ wie Insulin icodec bei insulinnaiven und -erfahrenen Patienten eingesetzt wird,
- ✓ wie Insulin icodec in besonderen Situationen und Patientengruppen wirkt.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download 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 I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

Novo Nordisk Pharma GmbH



EINFÜHRUNG

Therapie des Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine chronische Erkrankung mit in der Regel progressivem Verlauf. Um eine Senkung des Blutzuckerspiegels dauerhaft zu erreichen, möglichen Organ- und Gefäßschädigungen sowie Folgeerkrankungen vorzubeugen bzw. deren Fortschreiten zu verlangsamen, sind Therapieintensivierungen notwendig. T2DM-Patienten schätzen seit der Einführung der lang wirksamen Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) nicht nur deren positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel, auf das Hypoglykämierisiko und die Gewichtsreduktion, sondern insbesondere auch die nur einmal wöchentliche Injektion. US-amerikanische und europäische Diabetes-Fachgesellschaften empfehlen zur Behandlung eines T2DM als erste injektale Therapie einen GLP-1-RA, bevor eine Insulintherapie eingeleitet wird [1, 2]. Dies wird u. a. damit begründet, dass die Injektionslast, das Risiko für Hypoglykämien und die Gewichtszunahme geringer sind als bei einer alleinigen Therapie mit einem Basalinsulin [1]. Dennoch kann der progrediente Krankheitsverlauf des T2DM dazu führen, dass eine alleinige Therapie mit GLP-1-RA und oralen Antidiabetika (OAD) nicht mehr ausreichend ist und daher zusätzlich eine Insulintherapie benötigt wird.

Allerdings haben viele Menschen mit T2DM Bedenken hinsichtlich einer Insulintherapie, was die Therapieakzeptanz bzw. den zeitgerechten Beginn einer notwendigen Insulintherapie beeinträchtigen kann („Clinical Inertia“). Diabetiker interpretieren den Beginn einer Insulinbehandlung häufig als einen Indikator für die Schwere ihrer Erkrankung und die Unfähigkeit, die Krankheit selbst zu bewältigen [3]. Zudem bestehen oftmals Ängste vor der Komplexität der Therapie, vor Schmerzen durch die Injektionen, vor einer Gewichtszunahme sowie vor hypoglykämischen Episoden [4]. Betroffene von der Notwendigkeit einer Insulintherapie zu überzeugen, kann für den behandelnden Arzt deshalb viel Zeit in Anspruch nehmen.

Auch die konsequente Einhaltung einer Insulintherapie scheint problematisch. So zeigte etwa ein Drittel der Diabetiker gemäß einer multinationalen Studie eine schlechte Adhärenz gegenüber ihrer Insulinbehandlung, und die befragten Ärzte gaben an, dass ihre typischen Patienten im Durchschnitt 4,3 Basalinsulininjektionen pro Monat ausließen [5, 6].

Ein unzureichend behandelter T2DM zieht viele Komorbiditäten nach sich – allen voran kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) [7, 8]. Typ-2-Diabetiker mit einem längerfristig erhöhten Wert für glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}) $>7,0\%$ (53 mmol/mol) ohne eine zeitgerechte Therapieintensivierung innerhalb eines Jahres nach der Diagnose weisen ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko auf als solche

Abbildung 1

Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung bei Menschen mit T2DM mit und ohne zeitgerechter Therapieintensivierung. Verglichen werden Personen mit einem längerfristig erhöhten $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ nach Diagnosestellung und einer um mindestens ein Jahr verzögerten Therapieintensivierung (blaue Punkte) versus Personen mit einem $HbA_{1c} < 7,0\%$, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung eine notwendige Therapieintensivierung erhalten hatten (grüne Punkte); modifiziert nach [7, 8]

Abkürzungen

CV = kardiovaskulär

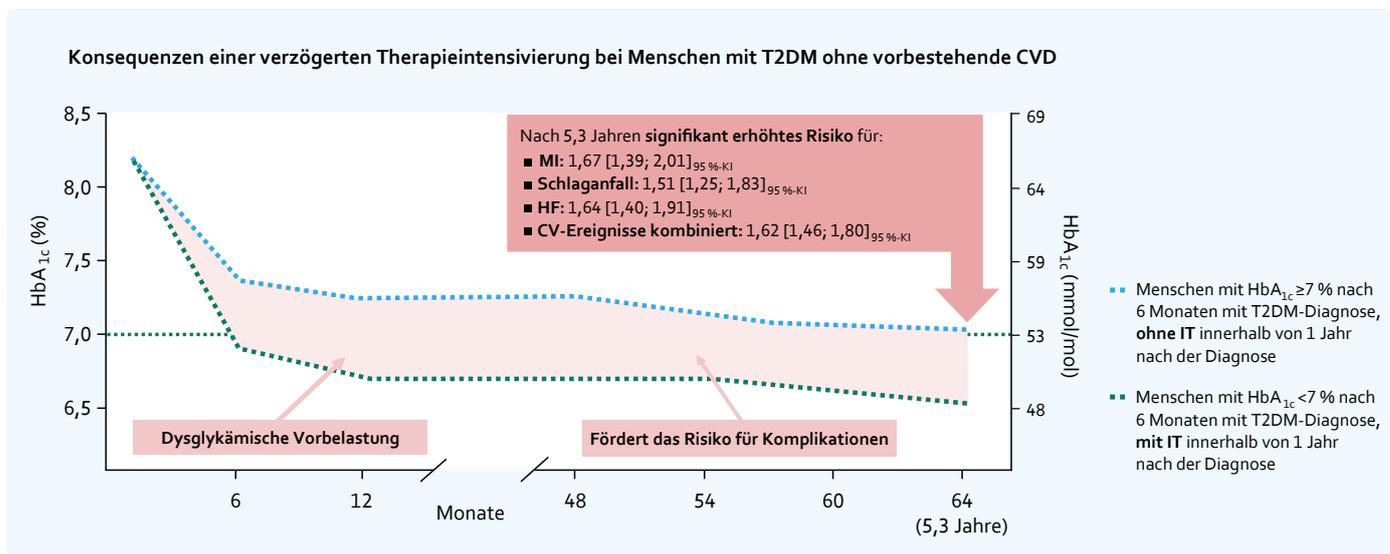
IT = Intensivierte Therapie

HbA_{1c} = glykiertes Hämoglobin

HF = Heart Failure, Herzinsuffizienz

KI = Konfidenzintervall

MI = Myokardinfarkt



mit rechtzeitiger Therapieanpassung und einem $\text{HbA}_{1c} \leq 7,0\%$ (53 mmol/mol) (■ **Abb. 1**). Der Risikoanstieg für den kombinierten CVD-Endpunkt lag bei 62 %, für Schlaganfälle bei 51 %, für Herzinsuffizienz bei 64 % und für Myokardinfarkt bei 67 % [7, 8]. Eine weitere Analyse ergab im mikrovaskulären Bereich einen Anstieg der Inzidenz für diabetische Retinopathie um 7 %, Nephropathie um 18 % und Neuropathie um 8 %, wenn bei unzureichender glykämischer Einstellung keine Therapieintensivierung innerhalb eines Jahres erfolgte [9].

ZEITGERECHTER BEGINN EINER INSULINTHERAPIE

Eine unbefriedigende Blutzuckereinstellung sollte nicht über einen längeren Zeitraum toleriert und der Start einer Basalinsulintherapie nicht aufgeschoben werden. Gerade Basalinsuline ermöglichen einen komfortablen und einfachen Einstieg in die Insulintherapie [2]. So muss nicht jeden Tag die Insulindosis angepasst und für jede Mahlzeit neu berechnet werden. Wenn Betroffene über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten deutlich über ihrem individuell definierten HbA_{1c} -Ziel liegen und andere Therapieoptionen nicht (mehr) infrage kommen, sollte eine Insulintherapie begonnen werden.

VORTEILE EINES WOCHENINSULINS

Die Hemmschwelle gegenüber einer Insulintherapie ist möglicherweise geringer, wenn die Injektionstherapie nicht mehr täglich durchgeführt werden muss, sondern nur noch einmal pro Woche. Tatsächlich gibt es bereits antidiabetische Arzneimittel, wie den GLP-1-RA Semaglutid, die nur noch einmal wöchentlich subkutan verabreicht werden müssen. Patienten sehen darin große Vorteile, wie aus einer älteren Umfrage hervorgeht [10]. Zu den genannten Vorteilen gehören u. a. eine angenehmere Anwendung, eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität, eine weniger erdrückende Behandlung sowie eine Erleichterung für Personen, die eine medizinische oder pflegerische Betreuung benötigen. Aber auch die Therapieadhärenz kann durch eine Wochentherapie positiv beeinflusst werden, wie eine Untersuchung zu den wöchentlichen gegenüber den täglich anzuwendenden GLP-1-RA zeigte [11].

BASALINSULINE IM ÜBERBLICK UND DIE PHARMAKOLOGIE VON INSULIN ICODEC

Vor knapp 90 Jahren wurde der Vorläufer des noch heute verwendeten Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH)-Insulins entwickelt. NPH-Insulin zeigt eine recht kurze Wirkdauer, muss als Suspension vor der Anwendung sorgfältig durchmischt werden und hat eine ausgeprägte Peak-Wirkung zwei bis drei Stunden nach Injektion. Insulinneuentwicklungen der letzten Jahrzehnte zielten vor allem darauf ab, die Anwendung der Basalinsuline sicherer und einfacher hinsichtlich der Anwendung zu machen. Die Wirkprofile wurden zunehmend flacher und die Wirkdauer deutlich verlängert. So wurde als erstes Basalinsulinanalogon das Insulin glargin 100 Einheiten (E)/ml entwickelt, gefolgt von Insulin detemir. Im Jahr 2014 wurde Insulin degludec in den deutschen Markt eingeführt – es ist in der Gruppe der täglich anzuwendenden Basalinsuline durch ein besonders kontinuierliches und gleichmäßiges Wirkprofil gekennzeichnet. 2015 folgte Insulin glargin in einer höher konzentrierten Form mit 300E/ml und einer gegenüber Insulin glargin 100 E/ml verlängerten Wirkdauer (■ **Abb. 2**) [12].

Moderne Basalinsuline sind gegenüber NPH-Insulin für Patienten komfortabler, da sich mit zunehmender Wirkdauer die Injektionsfrequenz reduziert, der Injektionszeitpunkt freier gewählt werden kann und durch flachere pharmakokinetische Wirkprofile das Hypoglykämierisiko verringert wird. Durch eine gleichmäßigere

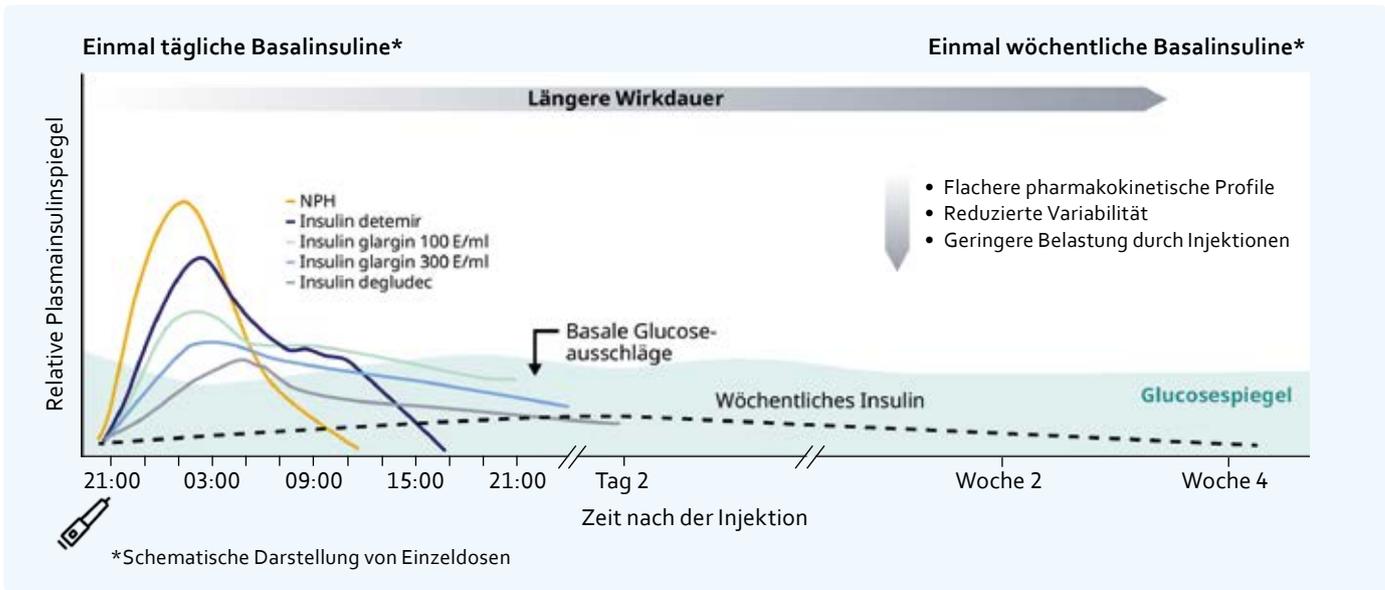


Abbildung 2

Schematische Darstellung der Wirkprofile* verschiedener Basalinsuline mit Injektionsfrequenzen von einmal täglich bis einmal wöchentlich; modifiziert nach [12]

Abkürzungen

E = Einheit

NPH = Neutral Protamine Hagedorn

* Insulinwirkprofile können individuell und dosisabhängig variieren.

Abbildung 3

Modifikationen der Molekülstruktur des Insulinmoleküls führten zur Entwicklung des lang wirksamen Insulin icodec; modifiziert nach [13]

Abkürzungen

A1 = A-Kette

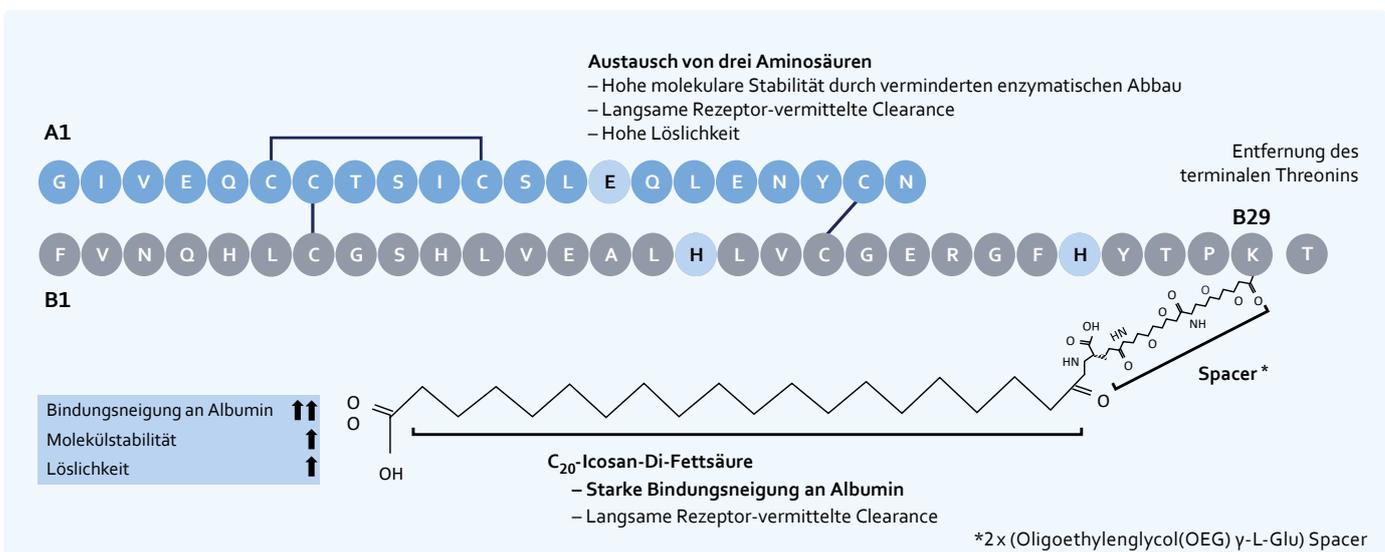
B1 = B-Kette des Insulinmoleküls

Freisetzung der Insulinmoleküle aus dem subkutanen Depot und durch die Verlängerung der Wirkdauer sinkt die Tag-zu-Tag-Variabilität der Insulinwirkung. Somit wurden die Basalinsuline besser berechenbarer und komfortabler für die Patienten [12].

Beim Wocheninsulin Insulin icodec wurden Modifikationen in das Insulinmolekül eingeführt, um die Bindungsneigung an Albumin zu fördern, die Molekülstabilität gegenüber enzymatischem Abbau zu erhöhen und die Löslichkeit zu verbessern. Dazu wurden drei Aminosäuren in der A- und B-Kette des Insulins ausgetauscht und eine Kohlenstoff-(C)-20-Fettsäure über einen Spacer an die B-Kette angehängt (an Position B29; die Aminosäure B30 wurde vorher entfernt) (■ **Abb. 3**). Durch diese biochemischen Modifikationen verlängert sich die Halbwertszeit des Insulinmoleküls auf etwa eine Woche, sodass Insulin icodec für eine einmal wöchentliche Anwendung geeignet ist. Zudem ermöglicht eine verbesserte Löslichkeit eine Formulierung mit 700 E/ml [13, 14, 15].

Insulin icodec bindet über die C20-Fettsäure an Albumin und bildet so einen Albumin-gebundenen Insulinspeicher, aus dem Insulin icodec langsam freigesetzt wird. Die Wirkstoffabgabe erfolgt kontinuierlich über 24 Stunden über das Injektionsintervall von einer Woche [13, 14].

Insulin icodec nutzt dabei <0,1 % des natürlichen, körpereigenen Albuminspeichers. Jedes Albuminmolekül weist vier hochaffine sowie zusätzliche intermediär



affine Bindungsstellen für Fettsäuren auf. Es besteht dadurch ein großer Überschuss an Albuminbindungsstellen, sodass selbst bei (krankheitsbedingt) verminderten Albuminkonzentrationen kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Insulin icodec zu verzeichnen ist. Daher ist kein klinisch relevanter Einfluss auf die Aktivität von Insulin icodec durch Albuminurie, intrinsische Faktoren und kompetitive Proteinbindung zu erwarten [14]. Weiterhin zeigten pharmakokinetische Studien, dass eine dem Insulin icodec spezifische Dosisanpassung bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen nicht erforderlich ist [16, 17]. Der Hersteller empfiehlt jedoch bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels [17]. Auch bestehen keine Interaktionen mit anderen plasmaeiweißbindenden Medikamenten. Diese Eigenschaften stellen wichtige Sicherheitsaspekte bei der Anwendung von Insulin icodec dar.

KLINISCHE STUDIENDATEN ZU INSULIN ICODEC BEI MENSCHEN MIT TYP-2-DIABETES

Im Rahmen des klinischen Phase-IIIa-Studienprogrammes ONWARDS wurde in fünf Studien die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Insulin icodec versus täglichen Basalinsulinen (Insulin glargin oder degludec) bei T2DM-Patienten geprüft. Die Studien ONWARDS 1 bis 5 untersuchten sowohl die Neueinstellung auf ein Basalinsulin bei Insulin-naiven Patienten (ONWARDS 1 [18], ONWARDS 3 [19] und ONWARDS 5 [20]) als auch den Wechsel auf Insulin icodec bei zuvor mit einem anderen Basalinsulin (ONWARDS 2 [21]) bzw. mit Basal- und Bolusinsulin (ONWARDS 4 [22]) vorbehandelten Patienten. Die Studiendauer lag bei 26 (ONWARDS 2, 3, 4) und 52 Wochen (ONWARDS 1, 5), mit einer Verlängerungsphase von weiteren 26 Wochen bei der ONWARDS-1-Studie.

Das Wocheninsulin erzielte in den Studien eine effektive Blutzuckerkontrolle, gemessen an der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes in Woche 52 bzw. 26, und eine Nichtunterlegenheit gegenüber herkömmlichen Basalinsulinen (primärer Endpunkt). Mit <1 Ereignis pro Patientenjahr waren zudem die Raten klinisch relevanter oder schwerer Hypoglykämien (Plasmaglukose <3,0 mmol/l [<54 mg/dl]) oder Fremdhilfe erforderlich in den Studien mit einer Basalinsulintherapie in Kombination mit Nichtinsulinantidiabetika gering (ONWARDS 1, 3, 5 bzw. 2 [18–21]). Bei T2DM-Patienten unter einer Basal-Bolus-Therapie zeigte sich kein Unterschied bei der HbA_{1c}-Reduktion und in der Rate klinisch relevanter oder schwerer Hypoglykämien

Abbildung 4

Übersicht über das klinische Phase-IIIa-Studienprogramm ONWARDS (ONWARDS 1–5) zur Entwicklung und Generierung zulassungsrelevanter Daten für Insulin icodec zur Therapie von Erwachsenen mit T2DM. Klinisch relevante Hypoglykämie (Grad 2): Plasmaglukose <3,0 mmol/l (54 mg/dl), bestätigt durch Blutglukose-(BG-) Messung. Schwere Hypoglykämie (Grad 3): Hypoglykämie mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, die zur Wiederherstellung externe Hilfe erfordert; gemäß den zusammengefassten Daten modifiziert nach [18–22]

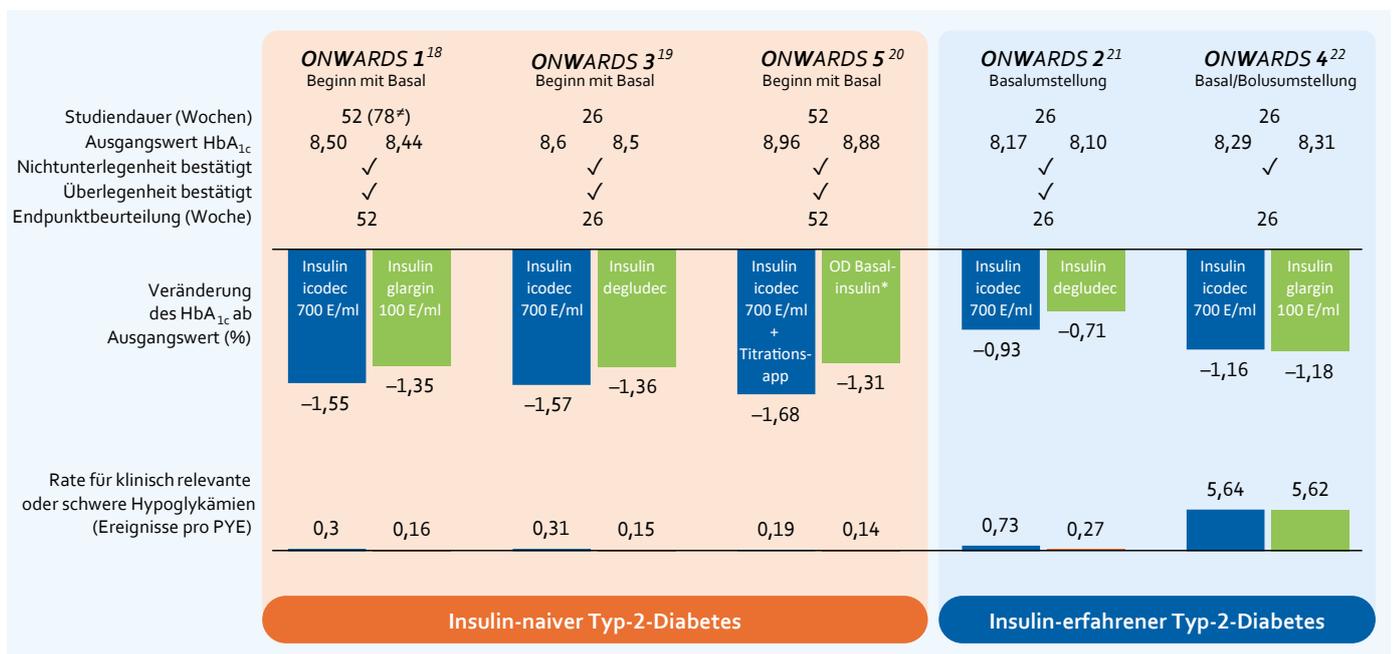
≠ Verlängerungsphase, geschätzte Veränderung des HbA_{1c}: ab Ausgangswert (%) -1,55 vs. -1,44 in Woche 78, geschätzte Rate klinisch relevanter oder schwerer Hypoglykämien (Ereignisse pro PYE): 0,30 vs. 0,16 (ERR 1,63; 95%-KI: 1,02 bis 2,61) in Woche 83 (jeweils Insulin icodec vs. Insulin glargin 100 E/ml)

* Insulin degludec oder Insulin glargin 100 E/ml bzw. 300 E/ml

Abkürzungen

ERR = Estimated Rate Ratio, geschätztes Ratenverhältnis

PYE = Patient Year Exposure, Patientenjahr



versus Insulin glargin 100 E/ml (ONWARDS 4 [22]). Generell besteht aber bei einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT), bei der Bolusinsulin injiziert wird, ein erhöhtes Hypoglykämierisiko (■ **Abb. 4**).

Weiterhin wurde in dem ONWARDS-Studienprogramm auch das Erreichen eines kombinierten Endpunktes, bestehend aus einem HbA_{1c}-Wert <7 % ohne klinisch relevante oder schwere Hypoglykämieereignisse, überprüft. In den Studien ONWARDS 1, 3 und 5 [18, 19, 20] bzw. ONWARDS 2 [21] – jeweils T2DM mit einer Basalinsulintherapie in Kombination mit Nichtinsulinantidiabetika – erreichte ein größerer Anteil an Patienten unter Insulin icodec den kombinierten Endpunkt im Vergleich zu täglichen Basalinsulinen. So wiesen in den Studien ONWARDS 1 und 3 insgesamt 10 % mehr vormals insulinnaive Patienten nach 52 Wochen sowie 12 % mehr Patienten nach 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert <7 % auf, ohne dass eine klinisch relevante oder schwere Hypoglykämie auftrat, verglichen mit Insulin glargin 100 E/ml (52,6 vs. 42,6 %) bzw. Insulin degludec (52,1 vs. 39,9 %) [18, 19].

PATIENTENPRÄFERENZ

Befragungen von T2DM-Patienten aus dem ONWARDS-Studienprogramm zeigten eine höhere Behandlungszufriedenheit und eine starke Präferenz für die wöchentliche versus die tägliche Gabe von Basalinsulin [23]. So wurden in einer Post-hoc-Analyse der ONWARDS-2-Studie die Patienten im Studienarm mit Insulin icodec auf Basis ihrer Erfahrungen vor und während der Studie befragt, welches Basalinsulin sie bevorzugen: 93,7 % präferierten einmal wöchentliches Basalinsulin (74,1 % sehr starke Präferenz) gegenüber dem vor Studienbeginn verwendeten täglichen Basalinsulin (Insulin glargin 100 E/ml, Insulin degludec, Insulin glargin 300 E/ml, NPH-Insulin oder Insulin detemir).

Als Hauptgründe nannten 69,5 % der Studienteilnehmer die einmalige Injektion pro Woche, die einfache Anwendung (52,3 %) und die verbesserte Blutzuckerkontrolle (36,0 %). Weitere positive Aspekte waren die gute Kompatibilität mit Alltagssituationen, eine geringere emotionale Belastung und weniger Injektionsschmerzen (■ **Abb. 5**) [23].

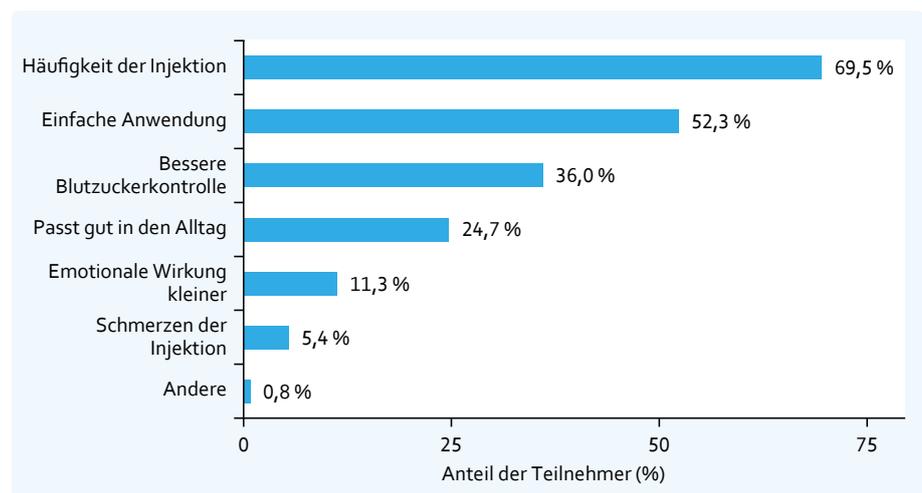


Abbildung 5

Gründe für die Patientenpräferenz von T2DM-Patienten zugunsten des Wocheninsulins Insulin icodec; modifiziert nach [24]

INSULIN ICODEC ZUR BEHANDLUNG DES DIABETES MELLITUS

In der Europäischen Union ist Insulin icodec zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen seit Mai 2024 zugelassen und wurde im September 2024 in den deutschen Markt eingeführt.

Wie bei anderen Basalinsulinen wird die Wirkstärke von Insulin icodec in Einheiten (E) ausgedrückt. So entspricht 1 E Insulin icodec je 1 E Insulin glargin 100 E/ml, Insulin detemir, Insulin degludec oder Humaninsulin [17]. Insulin icodec

ist als Formulierung mit 700 E/ml erhältlich und siebenfach konzentrierter als konventionelle, täglich injizierbare Basalinsuline mit 100 E/ml. Damit ist das wöchentliche Injektionsvolumen gleichwertig mit dem täglichen Injektionsvolumen eines Basalinsulins mit 100 E/ml. Durch die wöchentliche Gabe werden im Vergleich zu 365 Injektionen/Jahr mit Insulin glargin 100 E/ml nur 52 Injektionen/Jahr mit Insulin icodec benötigt (Reduktion der Injektionen um 86 %).

INSULIN ICODEC BEI INSULIN-NAIVEM TYP-2-DIABETES

FALLBEISPIEL 1

Ein 68-jähriger Gartenlandschaftsbauer in Rente: Er ist mit einem Body Mass Index (BMI) von 24,5 kg/m² normgewichtig, wiegt 82 kg bei einer Größe von 183 cm. Der Patient ernährt sich zwar kohlehydratbetont, aber ohne grobe Ernährungsfehler, und betätigt sich regelmäßig sportlich. Der frühere Raucher leidet seit zehn Jahren an einem T2DM sowie einem Hypertonus und einer koronaren Dreifäßerkrankung (koronare Herzerkrankung [KHK] mit hochgradigen Stenosen in drei Hauptästen der Koronararterien), fünf Stents wurden bereits gesetzt. Außerdem leidet er an einer chronischen Nierenkrankheit bei einer Nephrosklerose.



Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	morgens	mittags	abends	zur Nacht	Einheit	Hinweise	Grund
Acetylsalicylsäure		100 mg	Tabl	1	0	0	0			Blutverdünnung
Candesartan		16 mg	Tabl	1	0	0	0			Blutdruck
Bisoprolol		2,5 mg	Tabl	1	0	0	0			Blutdruck und Herz
Lercanidipin		10 mg	Tabl	0	0	1	0			Blutdruck
Atorvastatin		20 mg	Tabl	0	0	1	0			Cholesterin
Sitagliptin/ Metformin		50 mg/ 1000 mg	Tabl	1	0	1	0			Diabetes
Empagliflozin		10 mg	Tabl	1	0	0	0			Diabetes, Herz- und Nierenschutz!

Bislang wurde der Patient mit einer OAD-Triple-Therapie behandelt, bestehend aus Biguanid Metformin, dem Dipeptidylpeptidase-(DDP)-4-Inhibitor Sitagliptin und dem Natrium-Glukose-Cotransporter-(SGLT)-2-Inhibitor Empagliflozin (■ **Tab. 1**). Dennoch war die Blutzuckereinstellung des Patienten unzureichend (HbA_{1c}: 8,7 %), bei merklich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 1,40 mg/dl, glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 53 ml/min/1,73 m²). Da der Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) im Normbereich lag (4,3 mg/g Krea), sprach dies nicht für eine klassische diabetische Nephropathie, sondern eher für hypertensive Schäden, wie schon die anamnestisch aufgeführte Nephrosklerose anzeigt.

Da der Patient normgewichtig war, wurde eine C-Peptid-Bestimmung durchgeführt, die mit 1,04 ng/ml am unteren Rand des Normbereiches lag. Vor diesem Hintergrund wurde nachfolgend durch Antikörperbestimmung (Anti-Tyrosinkinase-IA-2- und Anti-Glutaminsäure-Decarboxylase-[GAD-] Antikörper) ein Autoimmundiabetes („latent autoimmune diabetes in adults“, LADA) ausgeschlossen. Damit war die Diagnose T2DM sicher gestellt.

Tabelle 1

Medikationsplan des Patienten aus Fallbeispiel 1; modifiziert nach Dr. Marcel Kaiser, Frankfurt/Main

Therapieumstellung des Patienten

Aufgrund seines normalen Körpergewichtes und des knapp niedrigen C-Peptid-Wertes profitiert der Patient aus Sicht des Behandlers eher von einer Insulintherapie als von einem GLP-1-RA. Den Beginn einer Insulinbehandlung hatte der Patient allerdings bisher abgelehnt, da er Vorbehalte hinsichtlich der täglichen Injektionen hatte – bedingt durch häufige Reisen, einen aktiven Lebensstil und den Wunsch nach Flexibilität. Daher wurde dem Patienten Insulin icodec (700 E/ml) als Wocheninsulin mit einer Anwendung von nur einmal pro Woche nahegelegt.

Zunächst wurde gemeinsam mit dem Patienten ein geeigneter und verlässlicher Injektionstag sowie die initiale Wochendosis festgelegt. Zudem wurde der Patient darin geschult, die verschriebene Wochendosis einzustellen. Dazu wird die wöchentliche Dosis in Schritten von 10 E in der Dosisanzeige des Fertigpens ausgewählt, der eine Skala von 10 bis 700 hat. Außerdem wurde das Vorgehen bei versehentlich ausgelassenen Injektionen erörtert (gemäß Checkliste für das Arzt-Patienten-Gespräch; (Abb. 8).

EXKURS: Insulin icodec bei vormals Insulin-naivem TD2M

Laut Herstellerangaben sollte mit einer Einstiegsdosis von 70 E einmal pro Woche begonnen werden [17]. Dies entspricht der üblichen täglichen Basaldosis von 10 E. Analog zur Dosisanpassung eines täglichen Basalinsulins erfolgt ab Woche 2 eine wöchentliche Dosistitration in Schritten von ±20 E Insulin icodec (entsprechend einem Titrationsalgorithmus von ±3 E bei täglichen Basalinsulinen), bis der Nüchternplasmaglukosezielbereich erreicht ist (Abb. 6).

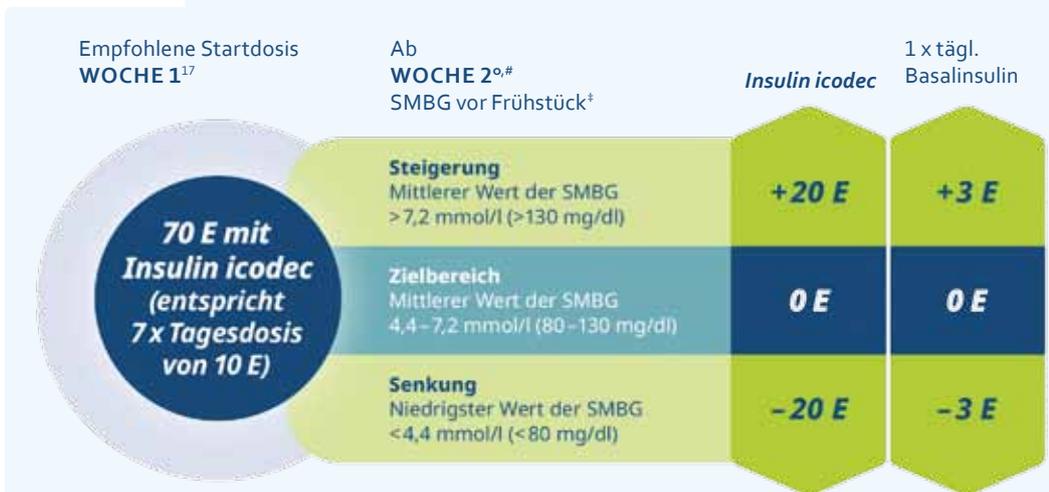


Abbildung 6
Einstellung auf Insulin icodec bei Insulin-naivem T2DM in den ONWARDS-Studien; modifiziert nach Angaben des Herstellers

Abkürzungen
SMBG = Blutglukose-Selbstmessung

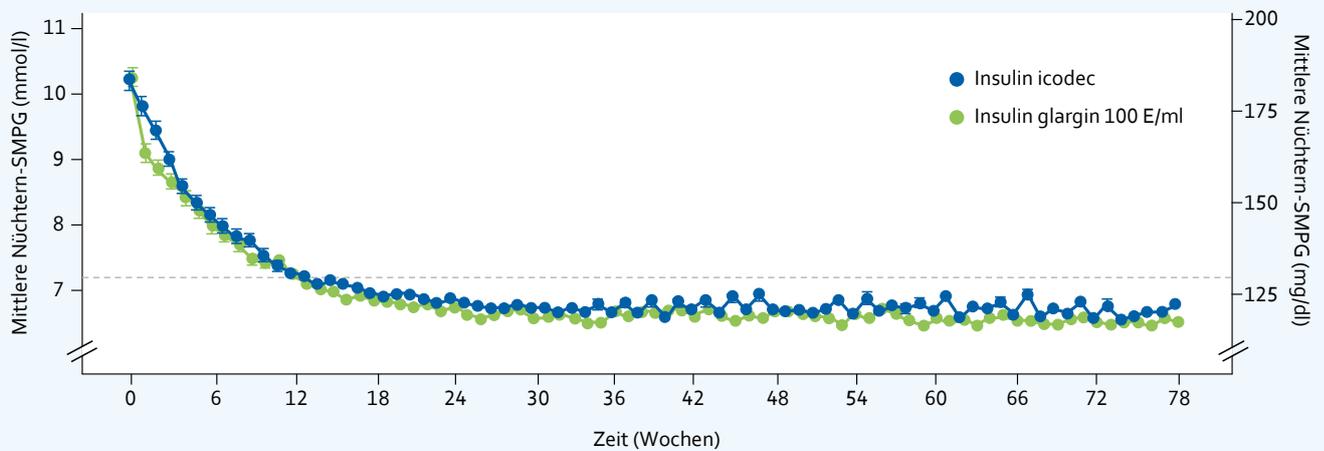
[°] Der Titrationsalgorithmus basiert auf dem üblichen Verfahren, die SMBG-Messwerte von drei aufeinanderfolgenden Tagen zur nachfolgenden Dosisanpassung zu verwenden [27–31].

[#] Der Titrationsalgorithmus wird gemäß den Studienprotokollen von ONWARDS 1 bis 4 gezeigt, einschließlich der SMBG-Grenzwerte [28]. In ONWARDS 1 bis 4 basierte die Dosisanpassung auf drei SMBG-Messungen vor dem Frühstück (an beiden Tagen vor und dem Tag der Titration). Die Titration basierte auf dem niedrigsten Messwert, wenn einer der drei SMBG-Messwerte unter der unteren Grenze des Glukosezielbereiches lag. Wenn alle SMBG-Messwerte über dieser Grenze lagen, wurde der Mittelwert der Messwerte verwendet [28].

[‡] Die individuelle Dosisanpassung mittels Titrationsalgorithmus basiert auf einer Dosierungseinstellung gemäß den individuellen Stoffwechselbedürfnissen der Patienten [17, 25, 26].

Das in Abbildung 6 gezeigte Titrationsschema wurde im ONWARDS-Studienprogramm angewendet. Ein Vergleich der Dosiseinstellung zwischen Insulin icodec und Insulin glargin 100 E/ml zeigte, dass die angestrebten Spiegel der

Nüchternplasmaglukose mit beiden Insulinen vergleichbar rasch erreicht werden (■ Abb. 7)[32].



Therapieverlauf nach Einstellung des Patienten auf Insulin icodec

Im Rahmen der berichteten Fallbeispiels 1 erfolgte bei dem Patienten eine Erhöhung der Insulindosis auf schließlich 130 E Insulin icodec pro Woche. Bereits nach drei Monaten konnte so ein HbA_{1c}-Wert von 7,3 % und nach sechs Monaten von < 7 % erreicht werden – bei Beibehaltung der OAD-Triple-Therapie.

Abbildung 7

Nüchternplasmaglukoseverlauf in der ONWARDS-1-Studie. Vergleich zwischen Insulin icodec (blau) und Insulin glargin 100 E/ml (grün); modifiziert nach [32]

Abkürzungen
SMPG = selbst gemessene Plasmaglukose

DAS ARZT-PATIENTEN-GESPRÄCH

Zur Vermeidung von Dosierungsfehlern sollten mit dem Patienten Aspekte wie zum Beispiel die einmal wöchentliche Anwendung des Wocheninsulins und die korrekte Einstellung der verordneten Dosis am Pen besprochen werden (■ Abb. 8). Auch das Verhalten bei vergessener Dosis sollte erläutert werden (■ Abb. 9). Wenn ein T2DM-Patient von einer täglichen Basalinsulintherapie auf eine Wochentherapie mit Insulin icodec umgestellt wird und dabei die optionale einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % bei der ersten Injektion (Woche 1) angewendet wird, ist auch dies mit dem Patienten zu besprechen. Es ist dabei deutlich zu machen, dass die Aufsättigungsdosis nur einmalig bei der ersten Injektion (Woche 1) angewendet wird und ab Woche 2 nur noch die Wochendosis (siebenmal tägliche Basalinsulindosis) zu injizieren ist [17].

Checkliste für das Arzt-Patienten-Gespräch

- ✓ Insulin icodec ist ein Wocheninsulin (700 E/ml): Anwendung nur 1x pro Woche
- ✓ Besprechung eines geeigneten und verlässlichen Injektionstages
- ✓ Besprechung der Wochendosis
 - Die verschriebene Wochendosis wird in der Dosisanzeige eingestellt (nicht die maximal einstellbare Dosis*, wie bei einigen GLP-1-RA-Pens üblich).
 - Die wöchentliche Dosis kann in Schritten von 10 Einheiten in der Dosisanzeige eingestellt werden.
 - Die Skala in der Dosisanzeige zeigt mittels Zahlenangaben die Einheiten 0, 20, 40, 60, 80, ... bis 700 an, die Skalenlinien dazwischen die Einheiten 10, 30, 50, 70, 90, ... bis 690.
 - Bei Umstellung: Besprechung der einmaligen Aufsättigungsdosis nur bei der 1. Injektion (Woche 1)
- ✓ Besprechung des Verhaltens bei versehentlich ausgelassener Injektion

Abbildung 8

Checkliste für das Arzt-Patienten-Gespräch für eine korrekte Anwendung von Insulin icodec und zur Vermeidung von Dosierfehlern. (Diese Checkliste ersetzt nicht die Angaben der Gebrauchsinformationen von Insulin icodec oder eine Patientenschulung.); modifiziert nach Angaben des Herstellers

*außer, die Dosis von 700 E pro Woche Insulin icodec würde ärztlich verordnet

Ausgelassene Injektionen

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so rasch wie möglich nachgeholt werden. Sind nach dem ursprünglich festgelegten Tag (z. B. montags) der subkutanen Insulin-icodec-Injektion nicht mehr als drei Tage vergangen, kann der T2DM-Patient die Injektion nachholen und seinen ursprünglichen Wochentag der Injektion (hier montäglich) beibehalten. Sind jedoch bereits mehr als drei Tage vergangen, sollte die versäumte Dosis so rasch wie möglich verabreicht werden und das wöchentliche Dosierungsschema entsprechend auf den „neuen“ Wochentag verlegt werden, an dem die versäumte Dosis injiziert wurde (■ **Abb. 9**) [17].

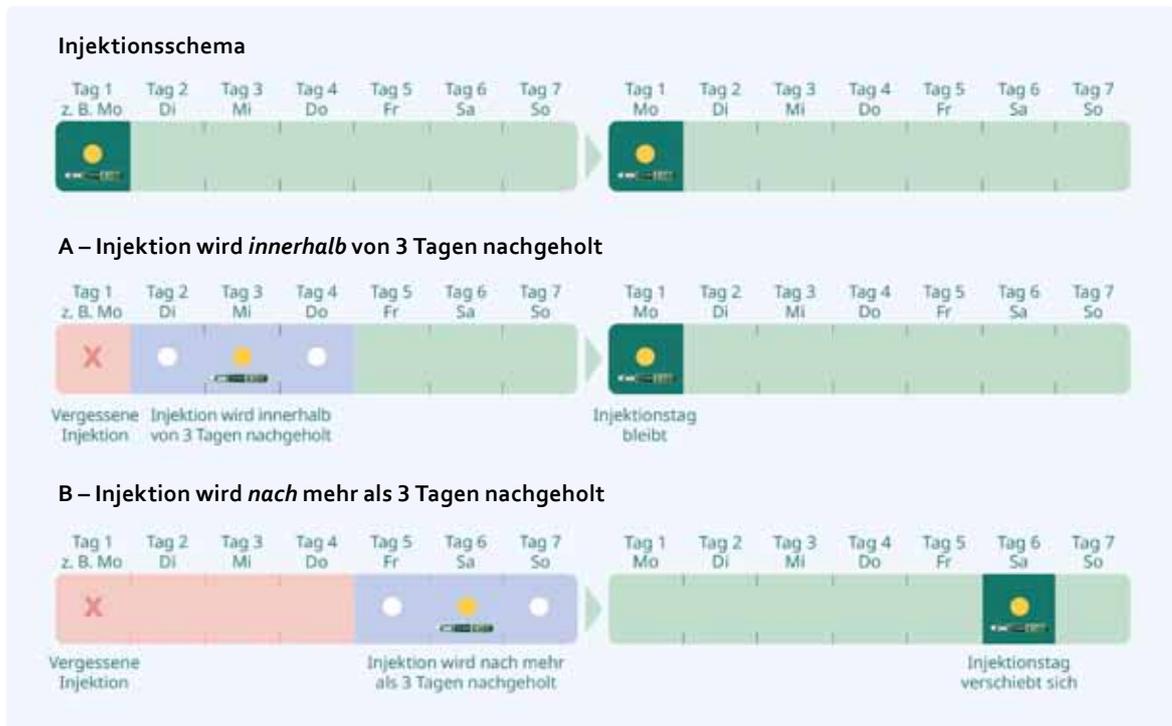


Abbildung 9

Verhalten bei einer versäumten Injektion von Insulin icodec. Ursprüngliches Schema mit einmal wöchentlichen Injektionen an jedem Montag; modifiziert nach Angaben des Herstellers



Möchte der T2DM-Patient zu seinem ursprünglichen Injektionstag (hier: Montag) zurückkehren, so ist dies auch möglich. Dafür kann er den Zeitraum zwischen den aufeinanderfolgenden Injektionen schrittweise verlängern, bis er schließlich wieder den ursprünglichen Verabreichungstag erreicht hat. Während dieser Phase sollte der Nüchternplasmaglukosespiegel sicherheitshalber engmaschig(er) kontrolliert werden [17].

INSULIN ICODEC BEI INSULIN-ERFAHRENEN PATIENTEN

FALLBEISPIEL 2

Eine 79-jährige, typische T2DM-Patientin mit einem BMI von 35 m²/kg: Ihre Ernährung umfasst reichlich Obst, Süßigkeiten, Kuchen und Zwischenmahlzeiten, außerdem bewegt sie sich zu wenig, nicht zuletzt aufgrund einer fortgeschrittenen Coxarthrose. Der T2DM besteht seit 15 Jahren, zudem leidet die Patientin an Hypertonie, Nephropathie, Polyneuropathie und einer ausgeprägten Makuladegeneration. Der Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) zeigte mit knapp 64 mg/g Krea eine Mikroalbuminurie an.

Trotz einer Therapie mit einmal wöchentlich Semaglutid subkutan (s. c.) 1 mg, Insulin glargin 300 E/ml 28 E täglich (abends) und Metformin liegt ihr HbA_{1c}-Wert bei 10,7 % und ist demnach viel zu hoch. Daher sollte dringend eine Änderung der Therapie wie auch der Ernährungsweise erfolgen. Die

Patientin beschrieb, dass das Nachlassen ihrer Sehkraft ein großes Problem für sie darstelle, insbesondere in der Umsetzung ihrer Insulintherapie bei der Dosiseinstellung am Pen, und sie öfters abends die Insulindosis vergesse. Im Gespräch stellte sich heraus, dass das einmal wöchentliche Semaglutid s. c. von ihrem Sohn verabreicht wird, jeweils am Sonntag.

Abhilfe soll hier neben einer Diabetes- und Ernährungsschulung die Umstellung auf das Wocheninsulin Insulin icodec schaffen – zumal es gemeinsam am gleichen Tag mit dem einmal wöchentlichen Semaglutid s. c. verabreicht werden kann.

Exkurs: Umstellung auf Insulin icodec bei T2DM

Bei einem Wechsel von einem täglich verabreichten Basalinsulin auf ein Wocheninsulin sollte die erste Injektion von Insulin icodec am Tag nach der letzten Dosis des bisher verwendeten täglichen Basalinsulins erfolgen [17]. Die Dosierung entspricht der täglichen Basalinsulingesamtdosis multipliziert mit 7 (hier in Fallbeispiel 2: 28 E multipliziert mit 7, gerundet auf die nächsten 10 E – also 200 E).

Für die erste Injektion (Dosis in Woche 1) wird eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Insulin icodec empfohlen, um ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei T2DM-Patienten zu erzielen (■ **Abb. 10**) [21, 17].



* Die einmalige zusätzliche 50%ige Aufsättigungsdosis von Insulin icodec kann helfen, die anfängliche Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bei der Basalinsulinumstellung zu minimieren, ohne dass ein zusätzliches Hypoglykämierisiko während der Umstellungsphase (Wochen 0 bis 4) besteht [21]. Eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Insulin icodec wird empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit T2DM angestrebt wird [17]. Bei Typ-1-Diabetes wird die einmalige Aufsättigungsdosis für die erste Injektion immer empfohlen [17].

Aufsättigungsdosis bei T2DM: Ja oder nein?

Eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Insulin icodec wird empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit T2DM angestrebt wird [17]. Bei Typ-1-Diabetes soll die einmalige Aufsättigungsdosis für die erste Injektion immer angewendet werden [17].

Die Empfehlung für die zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % bei Umstellung auf Insulin icodec ist durch die lange Halbwertszeit des Insulins begründet, das mit der Aufsättigungsdosis nach etwa zwei bis drei Wochen den maximalen Wirkspiegel der gewählten Dosis erreicht (ohne Aufsättigungsdosis drei bis vier Wochen) (■ **Abb. 11**) [14, 33].

So kann die einmalige Aufsättigungsdosis Menschen mit T2DM helfen, die anfängliche Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bei der Basalinsulinumstellung auf Insulin icodec zu minimieren, ohne dass ein zusätzliches Hypoglykämierisiko während der Umstellungsphase (Wochen 0 bis 4) besteht [21].

Abbildung 10

Umstellung von herkömmlichem Basalinsulin auf Insulin icodec; modifiziert nach Angaben des Herstellers

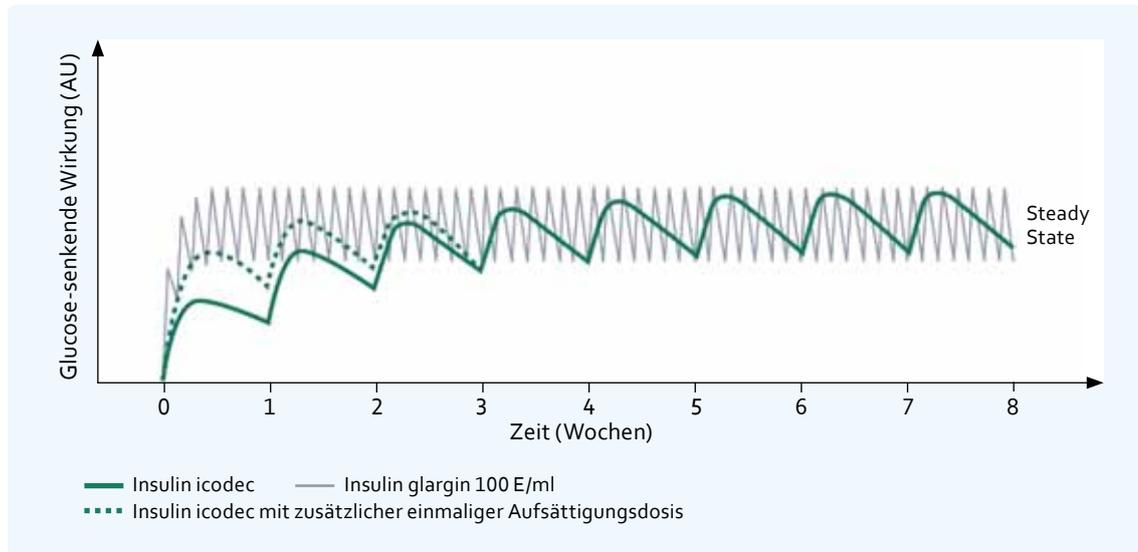


Abbildung 11

Umstellung von herkömmlichem Basalinsulin auf Insulin icodec. Durch einmalige Gabe einer zusätzlichen 50%igen Aufsättigungsdosis wird der maximale Wirkspiegel der gewählten Wochendosis schneller erreicht; schematische Darstellung, modifiziert nach [14, 33]

Die 50%ige Aufsättigungsdosis wird ausschließlich für die erste Injektion empfohlen. Wie oben beschrieben ist sie bei Typ-1-Diabetes obligatorisch und bei T2DM empfohlen. Ab der zweiten Injektion wird die siebenfache vorherige Basalinsulingesamtdosis verabreicht (Wochendosis).

Alle weiteren Injektionen basieren dann auf den Stoffwechselbedürfnissen des Patienten, den Ergebnissen der Blutzuckermessung und dem Ziel der Blutzuckereinstellung, bis der gewünschte Nüchternplasmaglukosespiegel erreicht ist. Während der Umstellung und in den darauffolgenden Wochen wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen [17].

Umstellung und Therapieverlauf bei Fallbeispiel 2:

Bei der Patientin erfolgte die Basalinsulinumstellung mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis. Konkret bedeutet dies: 28 E Gesamtbasalinsulintagesdosis multipliziert mit 7 (d. h. Wochendosis) und multipliziert mit dem Faktor 1,5 sowie gerundet auf die nächsten 10 E: das heißt 290 E für die erste Injektion (Woche 1) der Umstellung. Der Einfachheit halber wurde die erste Dosis inklusive der Aufsättigungsdosis in der Praxis verabreicht.

Die Patientin nahm weiterhin täglich Metformin ein. Ab Woche 2 nach Umstellung injizierte der Sohn sonntäglich die Wochendosis von 200 E Insulin icodec sowie Semaglutid s. c. 1 mg. Die Wochendosis wurde schrittweise auf 240 E pro Woche erhöht, und drei Monate nach Therapieumstellung lag der im Labor gemessene HbA_{1c} bei 6,7 % und die im Labor gemessene Nüchternplasmaglukose bei 127 mg/dl (7,0 mmol/l).

INSULIN ICODEC BEI BESONDEREN SITUATIONEN UND PATIENTEN

Hohes Alter sowie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Insulin icodec kann sowohl bei älteren Patienten als auch bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung angewendet werden [17]. Es ist keine spezifische Dosisanpassung für Insulin icodec notwendig. Generell wird in diesen Patientengruppen eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen und eine Anpassung der Insulintherapie und Insulindosis sollte entsprechend der glykämischen Stoffwechselbedürfnisse der Patienten erfolgen [17].

Gastrointestinale Infekte und Fieber, Nüchternphasen

Eine kurzfristige Dosisanpassung ist bei lang wirksamen Basalinsulinen kaum möglich und wird bei Insulin icodec aufgrund der langen Halbwertszeit nicht empfohlen. Aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung (z. B. entzündliche Erkrankungen, Fieber etc.) sowie der Stresssituation für den Patienten besteht eher ein erhöhter Insulinbedarf mit konsekutiv auftretenden Hyperglykämien [34]. Auf diese muss gegebenenfalls mit der Gabe eines Bolusinsulins reagiert werden. Auch im Vorfeld und während einer Koloskopie kann es durch erhöhte Adrenalinpiegel zu Hyperglykämien kommen. Sollte im Rahmen der Vorbereitung auf eine Koloskopie durch die Nüchternphase eine Unterzuckerung auftreten, kann dieser mit zuckerhaltigen, klaren Getränken oder Traubenzucker begegnet werden [34].

Krankenhausaufenthalte

Während stationärer Klinikaufenthalte sollen lang wirksame Basalinsuline wie gewohnt injiziert werden. Dies gilt auch für Insulin icodec. Eine Post-hoc-Analyse der ONWARDS-Studien zeigte, dass die meisten Patienten ihr Injektionsintervall auch bei einem Krankenhausaufenthalt beibehalten haben und sich durch eine Hospitalisierung keine größeren Effekte auf die Blutzuckerkontrolle ergaben. Die Hypoglykämieraten waren niedrig, und es bestanden keine Unterschiede vor, während oder nach dem Klinikaufenthalt [35].

Sport, körperliche Aktivität

Aufgrund der Halbwertszeit von Insulin icodec wird eine Anpassung der Basalinsulindosis bei Sport nicht empfohlen. Eine Post-hoc-Auswertung der klinischen Studien ONWARDS 1 bis 5 bei Menschen mit T2DM ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Hypoglykämierisiko gegenüber den täglichen Basalinsulinen im Zusammenhang mit von den Patienten berichteten körperlichen Aktivitäten [36]. Generell gilt bei vermehrtem Training und Sport, den Blutzuckerspiegel engmaschig zu kontrollieren und bei Bedarf zusätzliche Kohlenhydrate zuzuführen sowie im Falle einer Basal-Bolus Therapie gegebenenfalls die Dosis des Bolusinsulins anzupassen [34].

Überdosierungen

Bei einer versehentlichen zwei- oder dreifachen Dosierung mit Insulin icodec wurde kein erhöhtes Hypoglykämierisiko gegenüber Insulin glargin 100 E/ml beobachtet (jeweils beim Auslassen der nächsten Injektion) [37]. Eine Überdosierung wurde in einer pharmakologischen Studie bei Menschen mit T2DM untersucht, in der die Auswirkung einer doppelten oder dreifachen Wochendosis Insulin icodec mit einer doppelten oder dreifachen Tagesdosis Insulin glargin 100 E/ml zum Zeitpunkt der höchsten Wirkung des jeweiligen Insulins verglichen wurde [37]. Mit Insulin icodec wurde im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml keine Erhöhung des Gesamtrisikos oder eine längere Dauer der klinisch relevanten Hypoglykämie beobachtet, vorausgesetzt, die nächste Wochendosis wurde ausgelassen. Während der Behandlungszeiträume traten keine schweren Hypoglykämien auf [37].

Pharmakokinetische Modellierungen zeigen, dass die Peak-Wirkungen einer zwei- oder dreifachen Dosierung einer Wochendosis Insulin icodec versus Tagesdosis Insulin glargin 100 E/ml ähnlich bzw. unter Insulin icodec sogar geringer sind, da der Großteil des Insulin icodec zunächst an den Albuminpuffer bindet. Allerdings ist nachfolgend der Insulinspiegel unter Insulin icodec gegenüber Insulin glargin 100 E/ml längere Zeit erhöht. Unter der Voraussetzung, dass die nachfolgende Wochendosis ausgelassen wird, sollte deshalb bei einer zweifachen Überdosierung von Insulin icodec mindestens drei bis fünf Tage und bei einer dreifachen Überdosierung mindestens fünf bis sieben Tage lang eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers erfolgen, idealerweise mit einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) [34].

Generell sollten Patienten, die auf eine Insulintherapie eingestellt werden, über Maßnahmen im Umgang mit einer Hypoglykämie geschult werden. Dies bedeutet u. a., dass Aktivitäten, die sich blutzuckersenkend auswirken können (z. B. Alkoholkonsum, körperliche Anstrengung, Sport) in dieser Zeit vermieden werden sollten. Zudem wird empfohlen, vor dem Schlafengehen lang wirksame Kohlehydrate zu sich zu nehmen, um dem Auftreten womöglich unbemerkter nächtlicher Hypoglykämien entgegenzuwirken. Patienten unter einer ICT wird zudem zu einer Reduktion des Bolusinsulins geraten [34].

FAZIT

- Insulin icodec ist ein langwirksames Insulin-Analogon zur einmal wöchentlichen Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Es steht seit September 2024 in Deutschland zur Verfügung.
- Das klinische ONWARDS-Studienprogramm hat gezeigt, dass Insulin icodec eine effektive und gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit T2DM ist.
- Die wöchentliche Einmalgabe vereinfacht die Insulintherapie und kann die Therapieadhärenz positiv beeinflussen.
- Bei insulinnaiven Patienten kann die einmal wöchentliche Anwendung den Beginn der Insulintherapie erleichtern und etwaige Vorbehalte reduzieren.
- In der praktischen Anwendung von Insulin icodec hinsichtlich Startdosis, Titration oder Vorgehen in besonderen Situationen und Patientengruppen ist vieles ableitbar aus und vergleichbar zu dem Umgang mit herkömmlichen lang wirksamen Basalinsulinen.
- Bei Umstellung von Insulin-erfahrenen Patienten mit T2DM auf das Wocheninsulin icodec kann optional eine zusätzliche einmalige 50%ige Aufsättigungsdosis bei der ersten Injektion (Woche 1) verabreicht werden.

LITERATUR

1. Davies MJ et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45(11):2753–2786
2. Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes, Registernummer nvl – 001, Version 3.0. Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Diabetes in Deutschland durch verbesserte Koordination der verschiedenen Sektoren und Fachdisziplinen. Veröffentlicht am 25.05.2023; Gültig bis 14.05.2028
3. Aberle J. „Unmet needs“ in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Wie können Barrieren gegen die Insulintherapie überwunden werden? [Unmet needs in the therapy of type 2 diabetes mellitus. How can barriers to insulin therapy be overcome?]. *MMW Fortschr Med* 2023;165(Suppl 4):3–11
4. Landgraf R, Aberle J. Hundert Jahre – Insulin bleibt aktuell und notwendig [Insulin – 100 years and still relevant]. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2021;16(02):49–161
5. Peyrot M et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012;29(5):682–689
6. Donnelly LA et al. DARTS/MEMO collaboration: Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 2007;100(6):345–350
7. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes* 2017;11(1):3–12
8. Paul SK et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:100
9. Correa MF et al. Assessing the Effect of Clinical Inertia on Diabetes Outcomes: a Modeling Approach. *J Gen Intern Med* 2019;34(3):372–378
10. Polonsky WH et al. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(2):144–149
11. Polonsky WH et al. Higher Rates of Persistence and Adherence in Patients with Type 2 Diabetes Initiating Once-Weekly vs Daily Injectible Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in US Clinical Practice (STAY Study). *Diabetes Ther* 2022;13(1):175–187
12. Rosenstock J et al. The Basis for Weekly Insulin Therapy: Evolving Evidence With Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa. *Endocr Rev* 2024;45(3):379–413
13. Kjeldsen TB et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem* 2021;64(13):8942–8950
14. Nishimura E et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e002301
15. Hövelmann U et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of once-weekly insulin icodec in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2024;26(5):1941–1949
16. Haahr H et al. The Effect of Various Degrees of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetic Properties of Once-Weekly Insulin Icodec. *Clin Pharmacokinet* 2024;63(6):819–830
17. Fachinformation Insulin icodec (Awiqli®): Awiqli® 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Novo Nordisk. <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/a/awiqliR-700-einheitenml-injektionsloesung-im-fertigpen>; Aktueller Stand. Letzter Zugriff am 25.07.2025
18. Rosenstock J et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med* 2023;389(4):297–308
19. Lingvay I et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330(3):228–237
20. Bajaj HS et al. Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5): A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2023;176(11):1476–1485
21. Philis-Tsimikas A et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(6):414–425

22. Mathieu C et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet* 2023;401(10392):1929–1940
23. Polonsky W et al. Improved treatment satisfaction with once-weekly insulin icodec compared with once-daily basal insulin in individuals with type 2 diabetes: An analysis of patient-reported outcomes and participant interviews from ONWARDS 2 and 5 and a physician survey from ONWARDS 1. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;217:111885
24. Polonsky W et al. Improved treatment satisfaction with once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2). *Diabetologia* 2023;66 (Suppl 1):S400 (780), 59th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Hamburg, 2023, Short Oral Presentation 780
25. Fachinformation Lantus®: Lantus® Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone; Lantus® SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen. Sanofi. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/007998>. Aktueller Stand. Letzter Zugriff: 25.07.2025
26. Fachinformation Tresiba®: Novo Nordisk. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021894/tresiba-r> Aktueller Stand. Letzter Zugriff: 25.07.2025
27. Zinman B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35(12):2464–2471
28. Philis-Tsimikas A et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023;25(2):331–341
29. Meneghini L et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(4):858–864
30. Gough SC et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013 Sep;36(9):2536–2542
31. Chun J et al. Insulin Initiation and Titration in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectra* 2019;32(2):104–111
32. Rosenstock J et al. Improved HbA 1c and time in range with once-weekly insulin icodec versus insulin glargine U100 in insulin-naïve type 2 diabetes: ONWARDS 1. *Diabetologia* 2023;66 (Suppl 1):S402 (782), 59th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Hamburg, 2023, Short Oral Presentation 782
33. Pieber TR et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of once-weekly insulin icodec in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023;25(12):3716–3723
34. Empfehlungen eines Novo Nordisk Experten Panels 2024 (Data on file)
35. Philis-Tsimikas A et al. Once-weekly insulin icodec and hospitalisation: insights from the ONWARDS 1–6 trials. *Diabetologia* 2023;66 (Suppl 1):S401 (781), 59th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Hamburg, 2023, Short Oral Presentation 781
36. Riddell MC et al. The effect of once-weekly insulin icodec vs once-daily basal insulin on physical activity-attributed hypoglycaemia in type 2 diabetes: a post hoc analysis of ONWARDS 1-5. *Diabetologia* 2025 Jul;68(7):1416–1422
37. Pieber TR et al. Hypoglycaemia frequency and physiological response after double or triple doses of once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia* 2023;66(8):1413–1430

Referenten

Dr. med. Marcel Kaiser
Facharzt für Innere Medizin
Triebstraße 43
60388 Frankfurt am Main

Dr. med. Petra Sandow
Fachärztin für Allgemeinmedizin
Reichsstraße 81
14052 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Novo Nordisk Pharma GmbH

Transparenzinformation

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

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild unter Verwendung von: ©Viacheslav – Adobe Stock

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

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



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 Wirkung kann nicht in Bezug zu einem oder mehreren Antidiabetika gesetzt werden?

- Blutzuckersenkung
- Niedriges Hypoglykämierisiko
- Antibakterielle Wirkung
- Gewichtsreduktion
- Risikoreduktion für Schäden an Blutgefäßen und Organen

? Wie lange sollte eine unbefriedigende Blutzuckereinstellung (Werte oberhalb des individuell definierten HbA_{1c}-Zielbereiches) längstens toleriert werden?

- Ein bis zehn Tage
- Ein Monat
- Ein bis drei Monate
- Drei bis sechs Monate
- Ein Jahr

? Welche gesundheitlichen Folgen kann ein schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes haben?

- Hirsutismus
- Hämorrhagische Diathesen
- Otitis
- Hyperpigmentierung
- Mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen

? Welche der folgenden Aussage zu Insulinen ist falsch?

- Als eines der ersten Verzögerunginsuline wurde das Neutral-Protamine-Hagedorn-(NPH-)Insulin entwickelt.
- Basalinsuline müssen viermal täglich verabreicht werden, um ihre volle Wirkung zu entfalten.
- Aktuelle Baalinsulinneuentwicklungen zielen darauf ab, das Wirkprofil abzuflachen und die Wirkdauer zu verlängern.

- Insulin degludec ist ein besonders lang, kontinuierlich und gleichmäßig wirkendes Basalinsulin mit einmal täglicher Anwendung.
- Wocheninsuline sind lang wirkende Basalinsuline zur einmal wöchentlichen Anwendung.

? Wie wird Insulin icodec angewendet?

- Einmal wöchentliche subkutane Injektion
- Einmal wöchentliche orale Einnahme
- Einmal tägliche subkutane Injektion über eine Woche hinweg
- Zweimal wöchentliche intramuskuläre Injektionen
- Dreimal wöchentliche subkutane Injektionen

? Welche biochemische Modifikation wurde am Insulin icodec vorgenommen?

- Entfernung der A-Kette des Insulinmoleküls
- Entfernung der B-Kette des Insulinmoleküls
- Reduktion der Löslichkeit
- Verkürzung der molekularen Halbwertszeit
- Molekülmodifikationen mit Einführung einer C20-Fettsäure für eine hohe Albuminaffinität

? Bei welchen Patientengruppen soll Insulin icodec nach aktuellem Stand nicht angewendet werden?

- Bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes
- Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes
- Bei älteren Patienten mit Diabetes
- Bei Diabetikern mit Nierenfunktionsstörung
- Bei Diabetikern mit Leberinsuffizienz

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Vorgehensweise ist bei einer ausgelassenen Injektion von Insulin icodec korrekt?

- Am nächsten regulären Injektionstag wird die doppelte Dosis verabreicht.
- Injektion so bald wie möglich nachholen. Sind mehr als drei Tage vergangen, muss das wöchentliche Dosierungsschema auf den neuen Wochentag verlegt werden, an dem die versäumte Dosis nachgeholt wurde.
- Wurde versehentlich eine wöchentliche Insulin-icodec-Injektion versäumt, sollte nichts weiter unternommen werden.
- Ein Überwachung der Nüchternplasmaglukose-spiegel ist nicht notwendig.
- Für den bis zum nächsten regulären Injektionstag verbleibenden Zeitraum wird eine kohlenhydrat-arme, aber ballaststoffreiche Ernährung sowie regelmäßige Einheiten einer Ausdauersportart empfohlen.

? Welcher der folgenden Aspekte ist kein Bestandteil eines Arzt-Patienten-Gesprächs zur Anwendung von Insulin icodec?

- Insulin icodec ist ein Wocheninsulin und darf nur einmal wöchentlich angewendet werden.
- Besprechung eines geeigneten und verlässlichen Injektionstages
- Besprechung der potenziellen gastrointestinalen Nebenwirkungen
- Besprechung der Wochendosis und der Einstellung der Dosis am Pen
- Bei Umstellung auf Wocheninsulin icodec: Besprechung der einmaligen zusätzlichen Auf-sättigungsdosis nur bei einer Injektion (Woche 1) und Besprechung des Verhaltens bei versehentlich ausgelassener Injektion

? Welche Aussage zur Insulinpräferenz von Typ-2-Diabetikern mit einer Wocheninsulin-therapie versus vorher angewendete tägliche Basalinsulintherapie ist richtig?

- Die Mehrzahl der Patienten zeigte eine sehr starke Präferenz für die einmalige Injektion pro Woche.
- Hauptgrund für die Präferenzwahl war die Häufigkeit der Blutzuckermessungen.
- Die meisten Patienten gaben eine Präferenz für die tägliche Basalinsulintherapie an.
- 54,9 % aller Anwender schätzen die täglichen Injektionen.
- Eine Insulinpräferenzbefragung gibt es nicht.