

Neue Therapieform Basalinsulin plus GLP-1-Analogon in einem Pen

Typ-2-Diabetes: Wenn Basalinsulin mit oralen Antidiabetika nicht mehr ausreicht

Eine neue Therapieform für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die unter einem Basalinsulin in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, könnte künftig IDegLira in Kombination mit OAD bieten. IDegLira (Xultophy®) ist die erste Fixkombination aus einem Basalinsulin (Insulin degludec) und einem GLP-1-Analogon (Liraglutid) in einem einzigen Pen zur 1 × täglichen Gabe.

Mit derzeit mehr als sechs Millionen betroffenen Menschen in Deutschland gehört Diabetes mellitus zu den bedeutendsten Volkskrankheiten. Rund 95 % der Betroffenen haben Typ-2-Diabetes [1]. Typ-2-Diabetes tritt meist erst im Erwachsenenalter auf. Hauptrisikofaktoren sind Übergewicht, ungesunde Ernährung und mangelnde Bewegung [1]. Mit 15 Neuerkrankungen pro 1000 Personenjahre in der Altersgruppe zwischen 55 und 74 Jahren zählt die Inzidenzrate für Typ-2-Diabetes in Deutschland zu den höchsten in Europa [1].

Therapie-Optionen: Individuelle Ziele im Vordergrund

Bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes wird heute ein individualisiertes Vorgehen präferiert, das an die Gegebenheiten des Patienten in Abhän-

gigkeit von Begleiterkrankungen, Lebenserwartung und Lebensalter angepasst ist. Dementsprechend wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele ein Korridor für den HbA_{1c} von 6,5–7,5% (48–58 mmol/mol) empfohlen [2].

Wenn mit einer Veränderung des Lebensstils, nicht-medikamentösen Maßnahmen und einer Monotherapie, in der Regel mit Metformin als Mittel der ersten Wahl, das Therapieziel nicht erreicht werden kann, empfehlen die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) eine Zweifachkombination: das bisherige OAD in Kombination mit einem weiteren Therapeutikum, wie z. B. einem GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-IV Inhibitor oder Basalinsulin.

Nicht alle Patienten erreichen Therapieziele

Ist nach weiteren 3–6 Monaten das Therapieziel mit diesen Substanzen immer noch nicht erreicht, empfehlen alle Fachgesellschaften in den NVL eine Insulintherapie. Ein einfacher Einstieg in die Insulintherapie ist die basalunterstützte orale Therapie (BOT) mit einer Injektion von Basalinsulin unter Fortführung oder Modifizierung der oralen Diabetestherapie.

Neue Therapieform: Basalinsulin plus GLP-1-Analogon in einem Pen

Eine neue Therapieform zur Optimierung der Behandlung für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die unter Basalinsulin in Kombination mit OAD keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, sollte einerseits eine Blutzuckereinstellung im Zielbereich ermöglichen, andererseits bisherige Zielkonflikte bei der Intensivierung der Insulintherapie überwinden. Das heißt, die Therapie sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes eine effektive glykämische Kontrolle bei einem möglichst geringen Risiko für Hypoglykämien ermöglichen, ohne dabei zu einer Gewichtszunahme zu führen und zudem noch einfach in der Anwendung sein. Denn bisher erreichen trotz vorhandener effektiver Therapieoptionen mehr als die Hälfte aller Menschen mit Typ-2-Diabetes unter einer Basalinsulintherapie keinen HbA_{1c}-Wert <7% [3]. Als Folge eines dauerhaft erhöhten HbA_{1c}-Werts kann das Risiko für mit Diabetes assoziierte Folgeerkrankungen erhöht sein [4, 5].

IDegLira wurde im klinischen Studienprogramm DUAL™ untersucht. Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Basalinsulin in einer Dosis von 20–40 Einheiten in Kombination mit oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten, konnten unter IDegLira im Vergleich zu Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Metformin, von einer überlegenen Senkung des HbA_{1c}-Wertes und von einer Gewichtsreduktion profitieren, ohne dass sich das Hypoglykämierisiko erhöhte. Dies zeigten die Ergebnisse der Studie DUAL™ II (siehe Kasten „IDeg Lira“) [6].

DUAL™ II ist eine 26-wöchige, randomisierte, parallele, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase-3a-Studie mit insgesamt 398 Menschen mit Typ-2-Diabetes [6]. In der Studie wurde der Beitrag der Liraglutid-Komponente in IDegLira auf die Blutzuckereinstellung durch einen Vergleich von IDegLira mit Insulin degludec alleine 1 × täglich jeweils als Zusatztherapie zu Metformin bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes untersucht, die unter Basalinsulin (20–40 Einheiten) in Kombi-

IDegLira (Xultophy®)

- Erste Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid in einem Pen zur 1 × täglichen Gabe.
- IDegLira (Xultophy®) ist zugelassen für die Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese allein oder in Kombination mit Basalinsulin keine ausreichende Blutzuckereinstellung bewirken.
- IDegLira könnte dem Ziel gerecht werden, Konflikte zwischen verschiedenen Therapiezielen zu reduzieren oder zu vermeiden: Es wurde in den Phase-3a-Studien DUAL™ untersucht und zeigte in DUAL™ II (in Kombination mit Metformin) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Basalinsulin in einer Dosis von 20–40 Einheiten in Kombination mit oralen Antidiabetika nicht ausreichend eingestellt waren:
 - eine signifikante Senkung des HbA_{1c}-Werts um 1,9% gegenüber Baseline (Insulin degludec mit max. 50 E: –0,9%, p<0,0001) (Abb. 1) [6],
 - eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme von durchschnittlich 2,7 kg gegenüber Baseline (Insulin degludec: keine Veränderung, p<0,0001) [6],
 - ein mit Insulin degludec vergleichbares Risiko für Hypoglykämien [6]
 - eine Zielwerterreichung (HbA_{1c}-Wert <7,0%) bei 60% der Patienten im IDegLira-Arm (unter Insulin degludec mit max. 50 erlaubten E betrug diese Rate 23%) [6].

nation mit Metformin mit oder ohne Sulfonylharnstoffe/Glinide unzureichend eingestellt waren. Sulfonylharnstoffe und Glinide wurden bei der Randomisierung abgesetzt. In der Studie betrug die maximal zulässige Dosis von Insulin degludec in den Behandlungsarmen 50 Einheiten (entspricht 50 Dosisschritte bei IDegLira, wobei ein Dosisschritt 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid enthält). Am Ende der Studie war die Insulindosis in den beiden Behandlungsarmen – allein oder als Bestandteil von IDegLira – identisch (45 Einheiten). IDegLira weist ein stabiles pharmakodynamisches Profil mit einer Wirkdauer auf, die eine einmal tägliche Verabreichung zu einer beliebigen Tageszeit mit oder ohne Nahrungsaufnahme erlaubt. Zwischen den Injektionen muss ein Mindestabstand von acht Stunden liegen [7]. Am 18. September 2014 erhielt IDegLira (Xultophy®) von der Europäischen Kommission die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn der Blutzucker mit OAD alleine oder Basalinsulin in Kombination mit OAD nicht ausreichend eingestellt ist. Günther Buck, Weilheim an der Teck

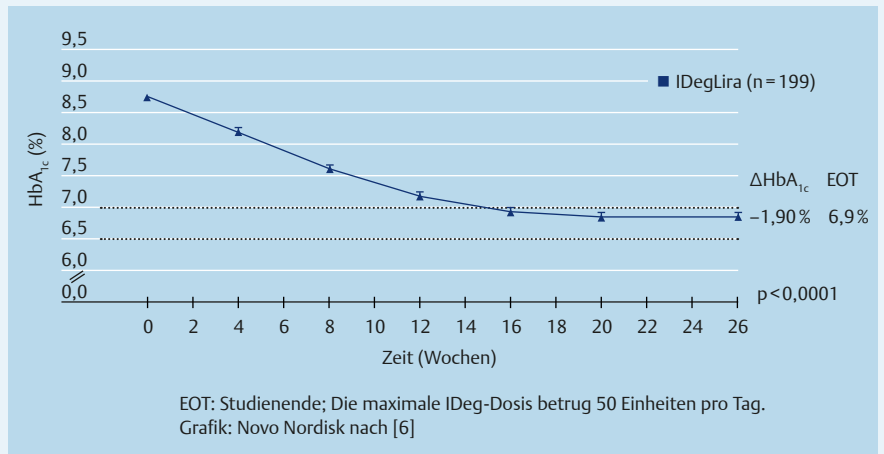


Abb. 1 DUAL™ II: HbA_{1c}-Verlauf unter IDegLira bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Basalinsulin in einer Dosis von 20–40 Einheiten in Kombination mit oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten.

Literatur

- 1 diabetesDE Deutsche Diabetes-Hilfe: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014. Verlag Kirchheim + Co KG, Mainz 2014
- 2 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt geändert: September 2013. DOI:10.6101/AZQ/000170
- 3 Giugliano D et al. Diabetes Care 2011; 34: 510–517
- 4 Stratton IM et al. BMJ 2000; 321: 405–412
- 5 International Diabetes Federation. 2013. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 6 Buse J et al. Diabetes Care 2014; 37: 2926–2933
- 7 Xultophy®, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand September 2014

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch Novo Nordisk.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexTouch®). **Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexTouch®).** **Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill®).** **Wirkstoff:** Insulin degludec. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 100/200 E/ml Insulin degludec, gentechnisch hergestellt in Saccharomyces cerevisiae mit Hilfe von rekombinanter DNS. *Sonstige Bestandteile:* Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Bei Typ 2 Diabetes auch in Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und schnell wirkenden Insulinen. Bei Typ 1 Diabetes immer Kombination mit schnell wirkendem Insulin. **Art der Anwendung:** Nur zur s.c. Injektion. Tresiba® steht in 2 Stärken zur Verfügung, die Dosisanzeige zeigt stets die Anzahl der Einheiten, daher darf keine Dosisumrechnung bei Umstellung der Stärke vorgenommen werden. Bei Tresiba® 200 Einheiten/ml darf nicht mit einer Insulinspritze Insulin aus dem Fertigpen entnommen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin degludec oder einen der sonstigen Bestandteile. Vorsicht bei der Kombination mit Pioglitazon (Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz). Es liegen keine Daten über die Anwendung von Tresiba® in der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec in die Muttermilch übergeht. **Nebenwirkungen:** Hypoglykämien. Ödeme zu Beginn der Behandlung. Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Entzündungen, Juckreiz und Blutergüsse). Lipodystrophien an der Injektionsstelle. Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria und Ausschläge; sehr selten generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, die lebensbedrohlich sein können. Bei schneller Verbesserung der Blutzuckereinstellung vorübergehende Verschlechterung der diabet. Retinopathie. **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand: Mai 2014

Xultophy® 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung. **Wirkstoffe:** Insulin degludec und Liraglutid. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 100 Einheiten/ml Insulin degludec und 3,6 mg/ml Liraglutid. Gentechnisch hergestellt in Saccharomyces cerevisiae durch rekombinante DNS-Technologie. *Sonstige Bestandteile:* Glycerol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin nicht ausreichen. **Art der Anwendung:** Nur zur s.c. Injektion. Xultophy® wird einmal täglich, tageszeitunabhängig, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet. Eine vorherige Basalinsulintherapie ist zu beenden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe oder sonstige Bestandteile. Xultophy® darf nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Es gibt keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen. Wegen begrenzter Erfahrungen sollte Xultophy® bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA I–II mit Vorsicht angewendet werden, bei NYHA III–IV wird Xultophy® wegen fehlender Erfahrungen nicht empfohlen. Vorsicht bei der Kombination mit Pioglitazon (Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz). Xultophy® wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz, mit eingeschränkter Leberfunktion (aller Stadien), entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Xultophy® abzusetzen. Bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung u./od. vorbestehender Erkrankung der Bauchspeicheldrüse sollte Xultophy® mit Vorsicht angewendet werden. Patienten müssen auf das potenzielle Dehydrations-Risiko durch gastrointestinale Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy® in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Bei Schwangerschaft oder geplanter Schwangerschaft sollte die Behandlung mit Xultophy® abgebrochen werden. Es ist nicht bekannt, ob Xultophy® in die Muttermilch übergeht. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Hypoglykämie; häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, abdominale Schmerzen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Spannungsgefühl, verminderter Appetit, Reaktionen an der Injektionsstelle; gelegentlich: Dehydratation, Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, erhöhte Herzfrequenz; selten: Überempfindlichkeit, erworbene Lipodystrophie; Häufigkeit nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis), peripheres Ödem. Überempfindlichkeitsreaktionen können lebensbedrohend sein. **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand: September 2014