

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

**Für Sie gelesen: - Insulin Degludec Early Clinical Experience -
Effect of Insulin Analogues on Risk of Severe Hypoglycaemia in
Patients with Type 1 Diabetes... (HypoAnaTrial)**

Baminger H

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (2), 63-64*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Insulin Degludec Early Clinical Experience: Does the Promise from the Clinical Trials Translate into Clinical Practice – A Case-Based Evaluation

Evans M, et al. *J Med Econ* 2015; 18: 96–105.

Einleitung

Insulin degludec (IDeg) ist ein neues Basalinsulin mit einem neuen Protraktionsmechanismus [1], welches über ein flacheres blutzuckersenkendes Profil verfügt [2] und bei der Blutzuckersenkung von Injektion zu Injektion zu einer sehr langen Wirkungsdauer (> 42 h) [3] und einer geringeren Variabilität führt als Insulin glargine (IGlar) [4]. Am Beispiel IDeg wird gezeigt, welche klinischen und ökonomischen Ergebnisse sich bei der Verschreibung von IDeg bei Patienten, welche mit herkömmlichen Basalinsulin-Analoga nicht adäquat behandelt werden können (z. B. weil sie rekurrende nächtliche Hypoglykämien und/oder starke Blutzuckerschwankungen haben), einstellen.

Methode

In der vorliegenden retrospektiven Fallserienanalyse [5] wurden Daten von 51 konsekutiven Diabetespatienten (35 Typ 1 und 16 Typ 2; 24 ♂ und 27 ♀), welche von IGlar oder Insulin detemir zu IDeg wechselten (39 von 51 = 76,5 % wegen Problemen mit Hypoglykämie), über einen Zeitraum von 37 Wochen ausgewertet. Die Patienten machten Angaben zur Hypoglykämiehäufigkeit und füllten einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit aus. Bei den Typ-1-Patienten wurde das IMS Core Diabetes Model (CDM) zur Evaluierung der Kosteneffektivität der Behandlung angewendet.

Ergebnisse

Bei diesen u. a. aufgrund der Hypoglykämieproblematik nach langer Diabetesdauer durchwegs schlecht eingestellten Patienten erreichte IDeg eine HbA_{1c} -Reduktion von $0,5 \pm 0,3$ Prozentpunkten bei den Typ-1-Patienten und von $0,7 \pm 0,3$ Prozentpunkten bei den Typ-2-Patienten, da aufgrund der geringeren Tag-zu-Tag-Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung strenger titriert werden konnte, was auch die höheren Insulindosen im Vergleich zur Vortherapie erklärt (anders als in den Zulassungsstudien, in denen die Patienten ca. 10 % weniger IDeg benötigten als IGlar). Hypoglykämische Ereignisse waren gegenüber der Vortherapie um 90 % reduziert (Abb. 1). Die kombinierten Scores für Konfidenz und Behandlungszufriedenheit lagen bei $> 3,7$ (1 = viel schlechter, 3 = keine Veränderung, 5 = viel besser). Bei den Typ-1-Patienten war die Behandlung in der CDM-Lifetime-Analyse höchst kosteneffektiv.

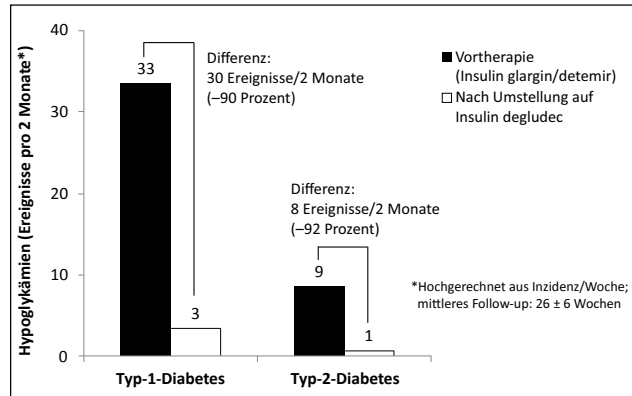


Abbildung 1: Nach Umstellung von herkömmlichen Basalinsulin-Analoga auf Tresiba® sank die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse um ca. 90 %. Erstellt nach Daten aus [5].

Konklusion

Die vorliegenden Daten illustrieren die komplementäre Natur von klinischen Studien und praktischen Daten bei der Evaluierung des Wertes von therapeutischen Innovationen in der Diabetesbehandlung. Es zeigten sich Reduktionen in der Anzahl der Hypoglykämieereignisse, beachtliche HbA_{1c} -Reduktionen und eine verbesserte Behandlungszufriedenheit. Hinsichtlich des Hypoglykämierisikos war für die Umstellung auf IDeg ein ganz klarer Nutzen darstellbar (90 % weniger Hypoglykämien) – ein entscheidender Fortschritt, weil diesen Patienten (abgesehen von der Pumpentherapie, die nicht bei allen Patienten infrage kommt) mit bisherigen Mitteln oft kaum zu helfen war. Zusätzlich weist die gesundheitsökonomische Evaluierung der Typ-1-Gruppe darauf hin, dass die Entscheidung zur Verschreibung von IDeg auch einen ökonomischen Vorteil bringen kann.

Literatur:

1. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29: 2104–14.
2. Korsatko S, Deller S, Koehler G, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Invest* 2013; 33: 515–21.
3. Heise T, Nosek L, Coester H-V, et al. Steady state is reached within two to three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec. *Diabetes* 2012; 61 (Suppl 1): A259.
4. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859–64.
5. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice – a case-based evaluation. *J Med Econ* 2015; 18: 96–105.

■ Effect of Insulin Analogues on Risk of Severe Hypoglycaemia in Patients with Type 1 Diabetes Prone to Recurrent Severe Hypoglycaemia (HypoAna Trial): A Prospective, Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoint Crossover Trial

Pedersen-Bjergaard U, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553–61.

Einleitung

Eine Imbalance zwischen Insulinwirkung und Glukoseverfügbarkeit führt bei Patienten mit Typ-1-Diabetes häufig zu Hypoglykämien. Hypoglykämien sind in mehrfacher Hinsicht (z. B. behindern sie konsequente Titration und Therapieadhärenz oder fördern Gewichtszunahme) ein massives Problem in der Diabetestherapie. Vor allem schwere Hypoglykämie ist sowohl für Typ-1-Diabetespatienten als auch für deren Verwandte [1] ein wichtiges Anliegen und ein Haupthindernis bei der Erreichung empfohlener Level glykämischer Kontrolle [2].

Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien in der Typ-1-Diabetespopulation konnte in den letzten Jahrzehnten trotz aller Versuche zur Verbesserung der Insulinersatztherapie nur leicht reduziert werden. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien liegt immer noch bei > 1 Episode pro Patientenjahr und bis zu 1 von 5 Patienten hat rekurrierende schwere Hypoglykämien, d. h. > 1 Episode pro Jahr [3].

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulinanaloga ist durch klinische Studien gut belegt. Weniger klar sind die Effekte dieser Insuline auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien, weil Patienten mit hohem Risiko, schwere Hypoglykämien zu erleiden, von kontrollierten klinischen Studien typischerweise ausgeschlossen werden. Die vorliegende HypoAna-Studie untersuchte, ob kurz- bzw. langwirksame Insulinanaloga – speziell Insulin detemir und aspart – die Rate an schweren Hypoglykämien im Vergleich zu humanem Insulin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, welche einem besonders hohen Risiko solcher Episoden unterliegen, reduzieren können.

Methode

In diese Crossover-Studie wurden Patienten (> 18 Jahre) mit Typ-1-Diabetes (diagnostiziert vor > 5 Jahren) inkludiert, welche 2 oder mehr Episoden von schwerer Hypoglykämie im vorangegangenen Jahr hatten. Die Patienten wurden einer Basal-Bolus-Therapie entweder mit Insulinanaloga (Insulin detemir oder aspart) oder Humaninsulin randomisiert zugeteilt. Eine 1+1-Jahr-Behandlung mit jeweils einer 3-monatigen Run-

in-Periode und einer 9-monatigen Erhaltungsperiode wurde durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der validierten Episoden schwerer Hypoglykämie (definiert durch die Notwendigkeit fremder Hilfe [4]) während der Erhaltungsperiode.

Ergebnisse

159 Patienten wurden randomisiert zugeordnet, von denen 141 in der Intention-to-treat-Population verblieben. 136 schwere hypoglykämische Episoden wurden während der Behandlung mit Humaninsulin angegeben und 105 Episoden in der Behandlung mit Insulinanaloga. Dies entspricht einer absoluten Reduktion der Hypoglykämierate von 0,51 Episoden (95%-CI: 0,19–0,84) pro Patientenjahr mit Insulinanaloga. Dieses Ergebnis ist gleichbedeutend mit einer relativen Risikoreduktion von 29 % (95%-CI: 11–48; p = 0,010), wobei nächtliche Hypoglykämien am deutlichsten reduziert wurden.

Interpretation

Als zentraler Nutzen moderner Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin gilt das geringere Hypoglykämierisiko. In den Zulassungsstudien konnte dieser Vorteil aber nie so deutlich gezeigt werden, wie man erwarten würde. Allerdings waren Patienten mit hohem Hypoglykämierisiko von diesen Studien größtenteils ausgeschlossen.

In der vorliegenden HypoAna-Studie führte die Behandlung mit Insulin detemir und aspart bei Typ-1-Diabetes-Patienten mit rekurrierenden schweren Hypoglykämien im Vergleich zu Humaninsulin zu einer klinisch signifikant reduzierten Rate an schweren Hypoglykämien. Pro Patient und Jahr wurden 0,51 schwere hypoglykämische Ereignisse verhindert. Die „number needed to treat“, um ein solches Ereignis im Verlauf von einem Jahr zu verhindern, liegt somit bei nur 2 Patienten.

Patienten mit der größten Chance auf einen Benefit durch eine verbesserte Insulintherapie sollte daher die Behandlung mit Insulinanaloga angeboten werden.

Literatur:

1. Jørgensen HV, Pedersen-Bjergaard U, Rasmussen AK, et al. The impact of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1106–9.
2. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169–76.

3. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3411–9.

4. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baming

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

■ **Expertenkommentar von Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager, Abteilungsvorstand, 3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien**

Langwirksame Insulinanaloga sind aus der modernen Insulintherapie nicht mehr wegzudenken. Schon die Basalanaloga der ersten Generation, Insulin glargin und Insulin detemir, zeichnen sich gegenüber humanen Verzögerungsinsulinen durch flachere Wirkprofile und geringere Variabilität in der Resorption aus dem subkutanen Fettgewebe aus [1]. Das neuere Insulin degludec schneidet in diesen Punkten noch besser ab [2]. Daraus ergibt sich als besonderer Vorteil eine Reduktion von nächtlichen Blutzuckerabfällen, die von den Betroffenen oft gar nicht wahrgenommen werden.

Interessanterweise führt die pharmakologische Überlegenheit eines Insulins nicht immer gleich zu besserer Blutzuckereinstellung oder weniger Hypoglykämien. Oft sind Zeit und klinische Erfahrung erforderlich, um das therapeutische Potenzial eines neuen Insulins wirklich auszuschöpfen. Außerdem sind nicht alle Patienten gleichermaßen anfällig für Hypoglykämien, sodass ein potenzieller Nutzen bei bestimmten Risikogruppen im Gesamtkollektiv einer klinischen Studie möglicherweise nicht signifikant wird. Umso wichtiger sind Publikationen wie jene von Pedersen-Bjergaard et al. [3], die zeigt, dass zum Beispiel Patienten mit Typ-1-Diabetes und rekurrenten schweren Hypoglykämien

von modernen Basalinsulin-Analoga massiv profitieren können.

Im BEGIN-Studienprogramm mit Insulin degludec waren nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin um 17–36 % reduziert und die Gesamtrate an Hypoglykämien großteils nicht signifikant unterschiedlich [4]. Betrachtet man aber nur jene Patienten, die gerade wegen Hypoglykämien von Glargin oder Detemir auf Insulin degludec umgestellt wurden, so wirkt sich die pharmakologische Charakteristik von Insulin degludec klinisch sehr viel stärker aus. Dabei profitieren Patienten mit nächtlichen Hypoglykämien oder starker glykämischer Tag-zu-Tag-Variabilität unter Therapie mit anderen Basalinsulin-Analoga von Insulin degludec besonders: In der fallbasierten Analyse von Evans et al. [5] ging bei diesen Patienten die Hypoglykämierate um 90 % zurück, bei gleichzeitiger HbA_{1c}-Verbesserung um 0,5–0,7 %.

Literatur:

1. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–20.
2. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859–64.
3. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553–61.
4. Vora J, Christensen T, Rana A, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther* 2014; 5: 435–46.
5. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice – a case-based evaluation. *J Med Econ* 2015; 18: 96–105.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)