

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

**Aktuelles: Insulin glargin U300 – ein Basalinsulin der nächsten
Generation**

Luger A

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (2), 66-68



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

Aktuelles: Insulin glargin U300 – ein Basalinsulin der nächsten Generation

A. Luger

■ Einleitung

Das neue Basalinsulin Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) wurde Ende April von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zur Behandlung von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zugelassen. Die neue Formulierung von Insulin glargin zeichnet sich unter anderem durch ein geringeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu Lantus® (Insulin glargin U100, 100E/ml) aus [1]. Eine Kurzübersicht zu Insulin glargin U300 finden Sie in Tabelle 1.

Das Ziel im Diabetes-Management ist eine gute Einstellung des HbA_{1c}-Wertes unter Berücksichtigung der individuellen Voraussetzungen und Bedürfnisse der Patienten bei gleichzeitig bestmöglicher Sicherheit.

Diabetes zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Laut Österreichischem Diabetesbericht 2013 liegt die geschätzte Prävalenz bei 8–9 % mit ca. 430.000 (diagnostizierten) Fällen. Trotz des breiten Einsatzes neuer Antidiabetika schafft es nur die Hälfte aller Diabetespatienten, ihr individuelles HbA_{1c}-Ziel zu erreichen [2].

Die größte Hürde für eine rechtzeitige Insulinsubstitution, welche für die angestrebte normnahe Blutzuckereinstellung oft erforderlich ist, stellt die Angst vor Unterzuckerung dar.

Hypoglykämien können zahlreiche negative Auswirkungen auf das Diabetes-Management haben:

- Verschlechterung der Lebensqualität, der physischen und mentalen Funktionen sowie der sozialen Fähigkeiten [3]
- Reduktion der Leistungsfähigkeit [4]
- Gesteigerte Angst vor weiteren Hypoglykämien [4]
- Ablehnung einer adäquaten Therapie bzw. einer rechtzeitigen Insulinisierung [4]
- Mangelhafte Adhärenz
- Nicht ausreichende Insulindosierung
- Auslassen von Injektionen
- Bewusste Tolerierung höherer Zuckerwerte
- Therapieunterbrechung [5]
- Dadurch Begünstigung von Langzeitkomplikationen und Diabetesfolgen [6]
- Kardiovaskuläre und Gesamtmortalität [7–12]
- Kognitive Dysfunktion und Demenz [13]
- Frakturen [14]
- Maßgebliche Erhöhung der Gesundheitskosten [15]

Ein Anspruch an eine Insulintherapie ist daher die Reduktion des Hypoglykämierisikos.

■ Neue Formulierung von Insulin glargin

Ein optimales Basalinsulin soll durch eine niedrige Hypoglykämierate, die Abdeckung des täglichen Bedarfs mit einer In-

Tabelle 1: Kurzübersicht zu Insulin glargin U300.

Handelsname	Toujeo®
Wirkstoff	Insulin glargin
Beschreibung	Gentechnologisch hergestelltes langwirksames Insulinanalogon in der Konzentration von 300 Einheiten/ml (U300)
ATC-Klassifikation	A10AE: Insuline und Insulinanaloge, Injektionspräparate, langwirkende Injektionspräparate
Indikation	Zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus
Dosierung	– Individuelle Dosierung: Subkutane Injektion 1x täglich zu einer beliebigen Zeit, vorzugsweise jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit – Flexibilität beim Injektionszeitpunkt, da eine Abweichung von ± 3 Stunden von der bevorzugten Uhrzeit möglich ist
Pharmakologie	– Reduktion des Injektionsvolumens um zwei Drittel und der Oberfläche des subkutanen Depots um die Hälfte – Metabolisierung: Insulin glargin wird in die 2 aktiven Metaboliten M1 und M2 verstoffwechselt. – Insulinrezeptorbindung: M1 und M2 besitzen eine ähnliche Affinität zum humanen Insulinrezeptor wie Humaninsulin und eine niedrigere Affinität zum IGF-1-Rezeptor. – Konstanteres PK/PD-Profil und langsamere Insulinfreisetzung als Insulin glargin U100 – Wirkprofil hält > 24 Stunden hinaus an
Effektivität	– BZ-Einstellung: Mit Insulin U100 vergleichbare Verbesserung – Hypoglykämien: <ul style="list-style-type: none">○ Typ-2-Diabetes: Inzidenz bestätigter Hypoglykämien zu jeder Tages- und Nachtzeit niedriger als unter Insulin glargin U100○ Ausgeprägte Reduktion während der Haupttitrationsphase○ Typ-1-Diabetes: Geringere Rate an nächtlichen bestätigten und/oder schweren Hypoglykämien während der Haupttitrationsphase – Körpergewicht: Vergleichbare oder geringere Gewichtszunahme gegenüber Insulin glargin U100
Verträglichkeit	Gut, mit ähnlicher Rate an Nebenwirkungen wie Insulin glargin U100
Langzeitsicherheit	Nachgewiesen: Kardiovaskuläre Sicherheit und Karzinomhäufigkeit aus der Langzeitstudie ORIGIN übertragbar
Verbreichung	SoloStar® – Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, dies entspricht 450 Einheiten Insulin glargin U300 [26].

BZ: Blutzucker; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik

jektion, über 24 Stunden gleichmäßig hohe und gut reproduzierbare Insulinkonzentrationen im Plasma sowie durch eine einfache Handhabung und Flexibilität in der Anwendung die Akzeptanz für die Insulintherapie steigern und zu einem besseren Diabetes-Management beitragen.

Insulin glargin ist ein Humaninsulin-Analogon, das mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *E. coli* hergestellt wird [16] und als Lantus® in einer Konzentration von 100 Einheiten pro Milliliter seit 2000 weltweit auf dem Markt ist. Sein struktureller Name „A21(Gly)-B31,32(Arg)2-Humaninsulin“ bezeichnet die Modifikationen: Am C-terminalen Ende der B-Kette wurden 2 Aminosäuren (Arginin) angefügt und in Position 21 der A-Kette das säureempfindliche Asparagin durch Glycin ersetzt. Aufgrund dieser Modifikationen liegt Insulin glargin bei einem sauren pH-Wert von 4 in klarer Lösung vor, bildet aber nach subkutaner Injektion im physiologischen pH-Bereich des Unterhautgewebes schwer lösliche Präzipitate, in denen die Insulin-glargin-Moleküle als Hexamere vorliegen. An der Oberfläche dieses Depots werden konstant geringe Mengen an Di- und Monomeren freigesetzt, was eine gleichmäßige Insulinsubstitution über 24 Stunden ohne Wirkmaxima ermöglicht. Klinisch wurde dies am besten in konstant guter Kontrolle des Nüchternblutzuckers (94 mg/dL) im Langzeitverlauf von über 6 Jahren (ORIGIN-Studie [9]) mit Lantus® demonstriert. Der Unterschied zwischen Lantus® und dem weiterentwickelten Toujeo® ist nicht der Wirkstoff, sondern dessen Konzentration: Mit Toujeo® wurde nun eine Formulierung verfügbar, die pro Milliliter 300 statt 100 Einheiten Insulin glargin enthält. Das bedeutet, dass das zu injizierende Volumen bei derselben Insulindosis um zwei Drittel reduziert ist. Das dadurch kompaktere Depot mit einer reduzierten Oberfläche hat eine entscheidende Veränderung der Pharmakokinetik zur Folge [1, 17, 18].

Insulin glargin U300 gewährleistet im Vergleich zu Insulin glargin U100 eine langsamere, länger anhaltende und gleichmäßig über den Tag verteilte Insulinfreisetzung sowie ein stabileres Wirkprofil über mehr als 24 Stunden [1, 19] (Abb. 1). Die langsamere und länger anhaltende Insulinresorption bewirkt im Serum von gesunden Probanden und Diabetikern im Vergleich zu Insulin glargin U100 ein flacheres Zeit-Konzen-

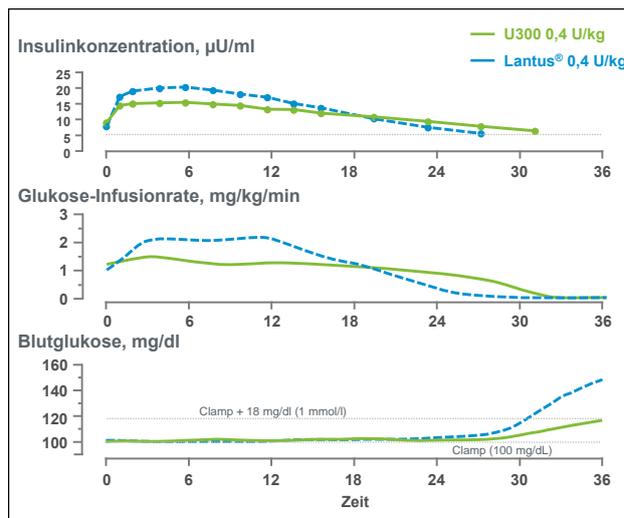


Abbildung 1: Wirkprofil im „steady state“ bei Patienten mit Typ-1-Diabetes in einer 36-stündigen euglykämischen Clamp-Studie. Nachdruck aus [19] mit Genehmigung der American Diabetes Association © 2015.

trationsprofil. Die Halbwertszeit von Toujeo® nach subkutaner Injektion beträgt unabhängig von der Dosierung 18–19 Stunden. Darüber hinaus ist die intraindividuelle Variabilität im „steady state“ gering; der Variationskoeffizient für die Insulinexposition über 24 Stunden beträgt lediglich 17,4 % [20]. Weitere Untersuchungen zeigen, dass dieser Effekt unabhängig vom Injektionszeitpunkt (morgens oder abends) ist [21]. Bei Anwendung klinisch relevanter Dosen hält die Wirkung von U300 länger als 24 Stunden (bis zu 36 Stunden) an.

■ Weniger Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Toujeo® (Insulin glargin 300 Einheiten/ml) und Insulin glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich der glykämischen Kontrolle bei 1× täglicher Gabe wurde in 6 offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Parallelgruppenstudien über bis zu 26 Wochen verglichen (Studienprogramm der Phase III – EDITION; Abb. 2). An den Studien nahmen 792 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2737 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 teil. Die Ergebnisse aus allen klinischen Studien mit Toujeo® zeigten vom Ausgangswert bis zum Ende der Studie eine Nichtunterlegenheit gegenüber Insulin glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung. Die glykämische Kontrolle bei 1× täglicher Gabe von Toujeo® am Morgen oder am Abend war vergleichbar. Am Ende dieser Treat-to-Target-Studien wurde, je nach Patientenpopulation und Begleittherapie, in der Toujeo®-Gruppe eine um 10–18 % höhere Dosis beobachtet, allerdings traten zugleich generell weniger Hypoglykämien auf: Die Inzidenz bestätigter Hypoglykämien (zu jeder Tages- und Nachtzeit) war im Toujeo®-niedriger als im Lantus®-Behandlungskollektiv. Die Überlegenheit von Toujeo® gegenüber Insulin

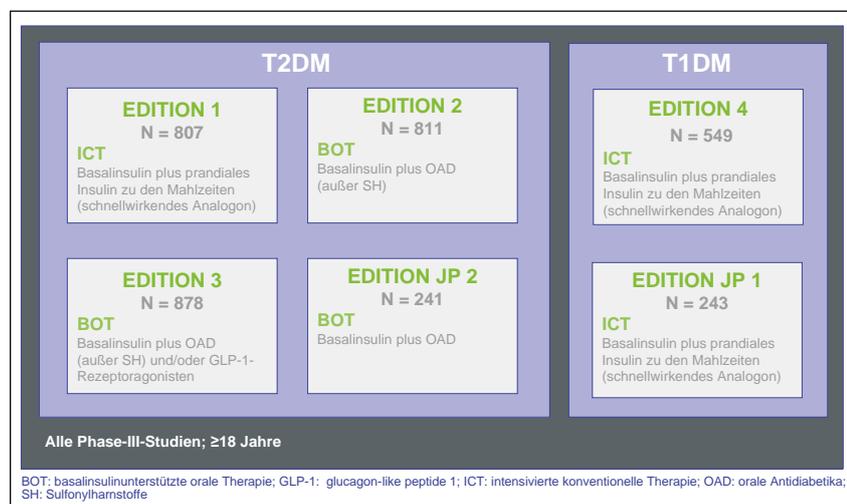


Abbildung 2: Das EDITION-Programm. Untersuchung von Insulin glargin U300 vs. U100. © Sanofi-aventis

glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich der Senkung des Risikos bestätigter nächtlicher Hypoglykämien zeigte sich ab Woche 9 bis zum Ende der Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Basalinsulin in Kombination mit einem nichtinsulinhaltigen antihyperglykämischen Arzneimittel (18 % Risikoreduktion) [22] oder einem prandialen Insulin (21 % Risikoreduktion) [23] behandelt wurden. Die Raten an Gesamthypoglykämien und an nächtlichen Hypoglykämien haben sich bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes unter U300-Therapie zwar nicht von jenen mit U100 unterschieden, es kam aber in den ersten 8 Wochen (Titrationphase) bei den mit U300 behandelten Patienten zu weniger hypoglykämischen Ereignissen. Unter Insulin glargin U300 wurde weiters eine geringere Gewichtszunahme als im Kontrollarm dokumentiert; nach 6 Monaten belief sich die mittlere Gewichts-differenz auf 0,56 kg. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen zur Gewichtsentwicklung, die in den Studien zu Insulin glargin U300 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes generiert wurden, überein [24].

Die Metaanalyse der EDITION-Studien 1, 2 und 3 [25] bei einer heterogenen Population an > 2400 Patienten mit Typ-2-Diabetes dokumentiert die konstante Abnahme in der Häufigkeit bestätigter (≤ 70 mg/dl) und/oder schwerer nächtlicher (00:00 bis 05:59 Uhr) Hypoglykämien bei U300-behandelten Patienten gegenüber den Kontrollarmen. Dieser Effekt wurde im gesamten Tagesverlauf ebenso beobachtet wie nachts. Für die Hypoglykämieinzidenz zu jeder Tageszeit betrug der Unterschied zwischen den beiden Therapien 14 %, hinsichtlich nächtlicher Ereignisse machte die Risikosenkung sogar 31 % aus (siehe dazu Abb. 2 [Fig. 2] unter <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12485/pdf>). Die Hypoglykämieraten wurden vor allem in den ersten 8 Wochen während der Haupttitrationphase reduziert, was im Hinblick auf die Patientenadhärenz von besonderer klinischer Bedeutung ist.

Das 1x täglich verabreichte Insulin glargin U300 bietet den Patienten außerdem ein flexibles Zeitfenster für die Applikation von ± 3 Stunden. Die Anwendung mit einem flexiblen Dosierzeitpunkt hatte keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle und die Inzidenz von Hypoglykämien [1].

Literatur:

1. Fachinformation Toujeo®, Stand April 2015.
2. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care* 2013; 36: 2271–9.
3. Brod M, Wolden M, Christensen T, et al. A nine country study of the burden of non-se-

vere nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 546–57.

4. Ahrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 155–63.

5. Bron M, Marynchenko M, Yang H, et al. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and

costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med* 2012; 124: 124–32.

6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95.

7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–8.

8. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 3137–44.

9. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013; 36: 894–900.

10. Glynn N, Owens L, Bennett K, et al. Glucose as a risk predictor in acute medical emergency admissions. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 119–26.

11. Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1164–70.

12. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389–94.

13. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–72.

14. Green AJ, Fox KM, Grandy S, SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 313–8.

15. Ward A, Alvarez P, Vo L, et al. Direct medical costs of complications of diabetes in the United States: estimates for event-year and annual state costs (USD 2012). *J Med Econ* 2014; 17: 176–83.

16. Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, et al. New insulin glargine U300 formulation evens and prolongs steady state PK and PD profiles during euglycemic clamp in patients with type 1 diabetes (T1DM). *Diabetes* 2013; 62 (Suppl 2): A29, abstract 113-OR.

17. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 254–60.

18. Owens DR, Mattin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 104–19.

19. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43.

20. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 261–7.

21. Bergenstal RM, Bailey T, Rodbard D, et al. Insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: glucose profiles of morning vs evening injections in adults with T1DM measured with continuous glucose monitoring (CGM). Abstract at 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2014; Abstract 949.

22. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235–43.

23. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755–62.

24. Home PD, Bergenstal RM, Riddle MC, et al. Glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300U/mL in people with T1DM (EDITION 4). *Diabetes* 2014; 63 (Suppl 1A): LB19, abstract 80-LB.

25. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of EDITION 1, 2 and 3: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300U/mL versus glargine 100U/mL in people with T2DM. *Diabetes Obes Metab* 2015 [Epub ahead of print].

26. Toujeo® SoloStar® Gebrauchsinformation, Stand April 2015.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Anton Luger

Leiter der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen **Genanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04

Stand der Information: April 2015
Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)