

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

**Aktuelles: Hypoglykämie – große Barriere in der Insulintherapie des
Typ-2-Diabetes und Lösungsansätze**

Prager R

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (4), 120-122

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: Hypoglykämie – große Barriere in der Insulintherapie des Typ-2-Diabetes und Lösungsansätze

R. Prager

Neben Gewichtszunahme ist die Hypoglykämie die einzig relevante, aber sehr befürchtete unerwünschte Wirkung einer Insulingabe bei Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes. Für den erfolgreichen Insulineinsatz sind daher die genaue Evaluierung eventueller Hypoglykämien und entsprechende Patientenschulung einerseits, aber auch individuell abgestimmte, einfach durchgeführte Insulinbehandlung andererseits entscheidend. Das neue Basalinsulin Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) kann die Hypoglykämie-Rate wesentlich herabsetzen und dadurch entscheidend zur Zielerreichung beitragen

Die rezenten Therapieempfehlungen der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften sehen Insulin als gleichwertige Therapieoption zu anderen Pharmakotherapien (orale Antidiabetika und GLP-1-Rezeptoragonisten) als Zweitlinientherapie nach Metformin-Gabe vor [1]. Allerdings wird Insulin im Alltag sehr spät als *ultima ratio* eingesetzt. In der Regel wird eine Insulintherapie dann begonnen, wenn der HbA_{1c}-Wert längere Zeit (viele Monate) pathologisch hoch liegt und der Betroffene schon eine lange Diabetesdauer aufweist [2]. Allerdings ist eine signifikante Reduktion der Lebenserwartung mit Diabetes assoziiert [3]: **Im Schnitt verliert eine 50-jährige Person mit Diabetes ohne Anamnese einer kardiovaskulären Erkrankung 6 Lebensjahre, verglichen mit Personen ohne Diabetes.** Der Benefit einer guten Zuckereinstellung von Beginn an („legacy effect“) ist durch signifikante Reduktion der Mortalität an mikro- und makrovaskulären Gefäßkomplikationen, sowie der Gesamtmortalität (UKPDS-Studie) [4] belegt. Allerdings scheint gerade Angst vor einer Hypoglykämie die größte Hürde in der Therapieintensivierung zu sein [5]. Diese Angst ist begründet:

- Schwere Hypoglykämien sind assoziiert mit Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand [6].
- Schwere Hypoglykämien sind für nahezu 20 % aller stationären Behandlungen wegen DM 2 bei älteren Menschen verantwortlich [7].
- Leichte Hypoglykämien beeinträchtigen stark die Lebensqualität [8].
- Hypoglykämien sind ein wesentlicher Kostenfaktor [9].

■ Balance zwischen Zielwerterreichung und Hypoglykämierisiko

Einer guten Blutzuckerkontrolle steht häufig die Angst vor einer Unterzuckerung entgegen. Diese Aussage steht im Einklang mit Daten von Leiter et al., die zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Typ-2-Diabetes die Insulindosierung verändert, um nach einer Hypoglykämie weitere Ereignisse zu verhindern [10]. Gerade während der Initiierungsphase wird die optimale Insulindosis oft nicht erreicht. In einer Umfrage gaben etwa drei Viertel der Ärzteschaft zu Protokoll, dass

sie ihre Patienten mit Diabetes aggressiver behandeln würden, wenn sie keine Bedenken bezüglich Hypoglykämien hätten [11]. Eine Minimierung des Hypoglykämierisikos könnte daher dazu beitragen, dass mehr Menschen mit Diabetes der Balanceakt zwischen guter Blutzuckereinstellung und der Vermeidung von Hypoglykämien gelingt.

■ Treat-to-Target-Konzept durch BOT mit Insulin glargin U100 Lantus®

Die Empfehlungen der Amerikanischen und Europäischen Diabetesgesellschaften [1] sehen die Einleitung einer Insulintherapie bei Diabetes Typ-2 mittels Gabe eines Langzeitinsulins (Basalinsulin) vor. Die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) ist eine einfache, effektive und von den Patienten gut akzeptierte Option für den Einstieg in die Insulintherapie bei Diabetes Typ-2. Sie beruht auf der Erkenntnis, dass nach dem Versagen oraler Antidiabetika primär der Nüchternblutzuckerwert (Ausmaß von ca. 80 %) für den pathologisch hohen HbA_{1c} verantwortlich ist [12]. Die logische Schlussfolgerung: Zunächst durch Gabe eines Basalinsulins den Nüchternblutzucker reduzieren (Fix Fasting First). Durch die Markteinführung des Insulin glargin U100 Lantus® vor 15 Jahren konnte man das lang ersehnte Bestreben – das individuelle HbA_{1c}-Ziel ohne oder mit wenigen Hypoglykämien (Treat-to-Target) – in der Tat umsetzen. In der ersten Vergleichsstudie mit NPH-Insulin demonstrierte Lantus® eine klare Überlegenheit hinsichtlich Hypoglykämien [13], was sich in zahlreichen weiteren Studien und Meta-Analysen bestätigt hat.

Treat-to-Target mit BOT:

- Vereinbarung eines individuellen Nüchternblutzuckerzieles
- Regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle
- Dosisanpassung durch den Patienten-Algorithmus

Dabei ist BOT mit Lantus® einfach durchführbar: einmal täglich spritzen und Nüchternblutzucker messen.

Das BOT-Konzept ist im Hinblick auf Hypoglykämien und Gewichtszunahme den anderen Insulinstrategien überlegen [14, 15].

■ Toujeo® vs. Lantus®: Nachhaltige Blutzuckerkontrolle und weniger Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes

Insulin glargin U300 ist ein einmal tägliches Basalinsulin der nächsten Generation Insulin glargin, das auf dem häufig eingesetzten Molekül Insulin glargin beruht, dessen Nutzen-Risiko-Profil gut bekannt ist [16]. Sein kompaktes subkutanen Depot führt zu stabileren und verlängerten pharmakokinetischen

und pharmakodynamischen (PK/PD) Profilen. Zur Absorptionsverzögerung wird bei Insulin glargin U300 eine Konzentrationsänderung der Insulinformulierung genutzt: Das neue Basalinsulin hat eine dreifach höhere Konzentration als In-

sulin glargin U100 und damit ein geringeres Injektionsvolumen. Es bildet nach der subkutanen Injektion ein kompakteres Depot mit einer reduzierten Oberfläche. Daraus resultiert eine im Vergleich zu U100 langsamere und länger anhaltende In-

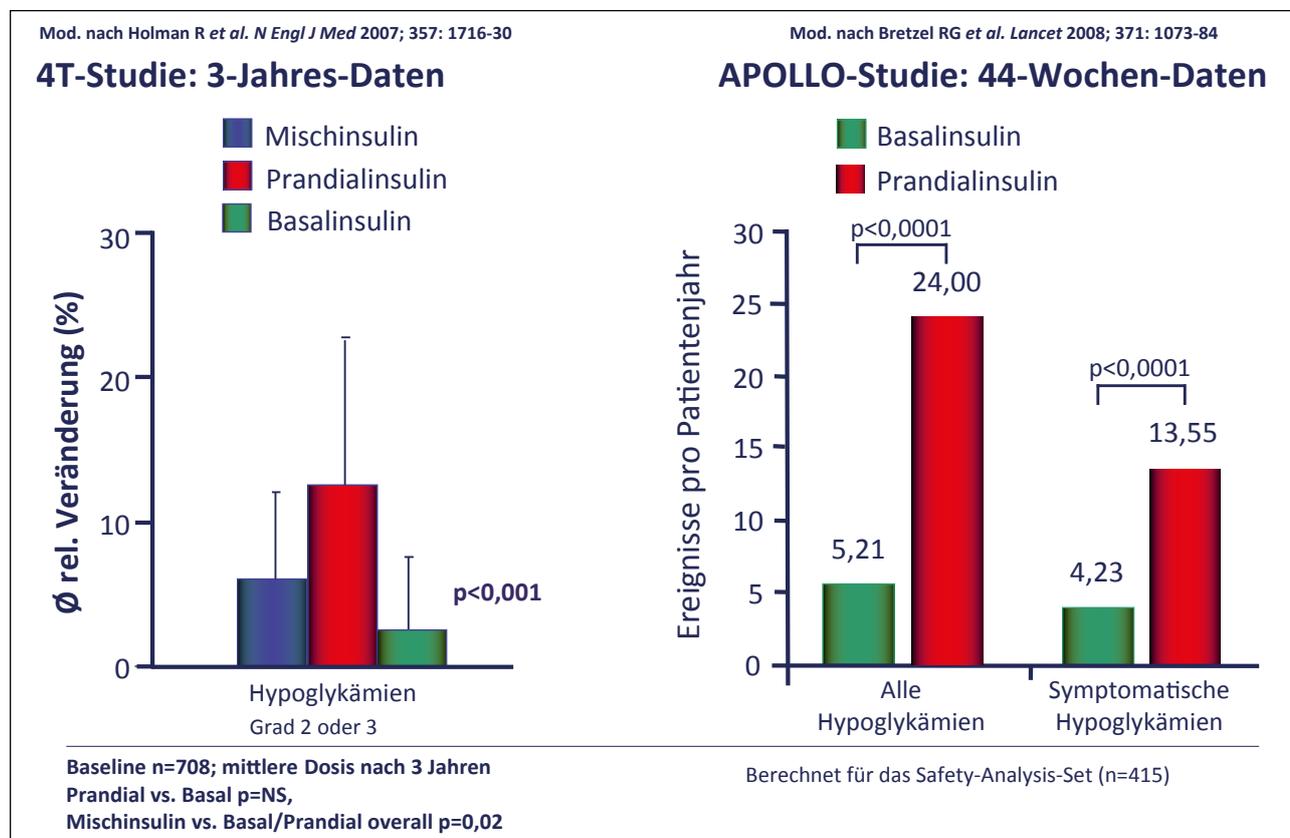


Abbildung 1: Hypoglykämien unter verschiedenen Insulinregimen bei Typ-2-Diabetes (© Sanofi-Aventis)

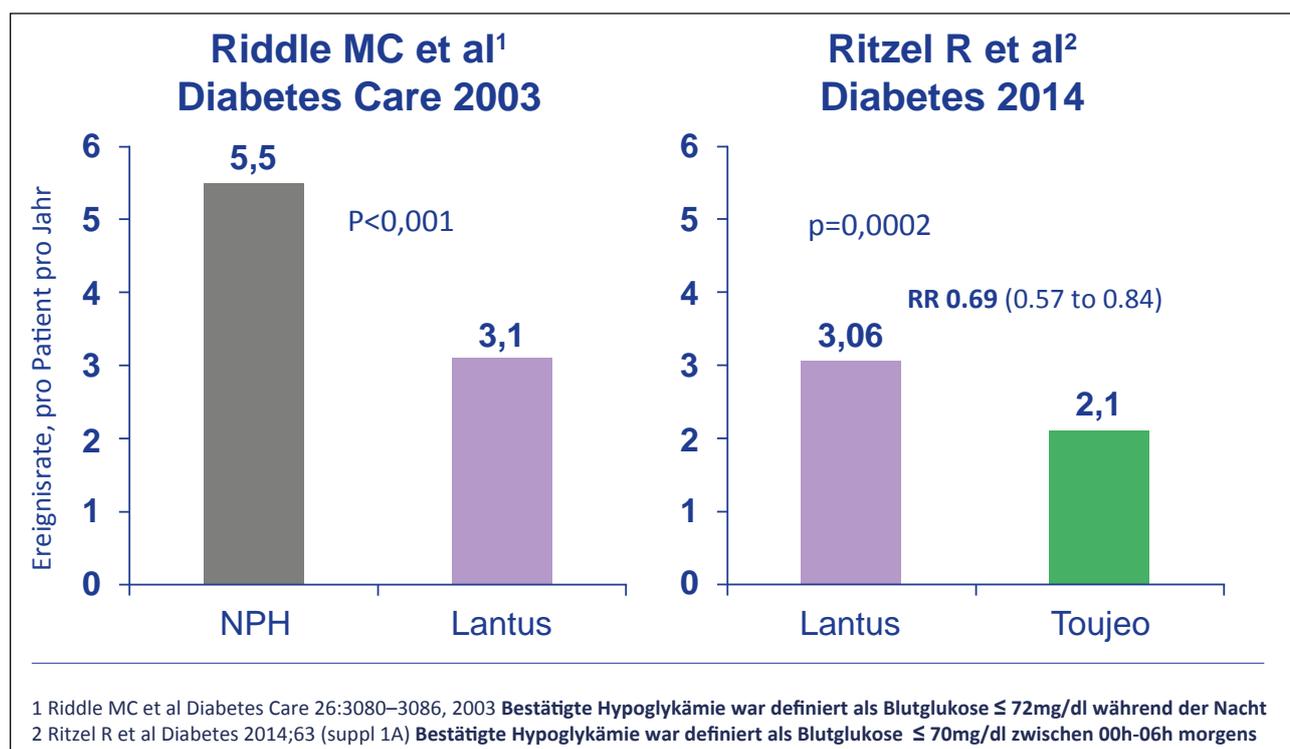


Abbildung 2: Nächtliche Hypoglykämie im Vergleich: NPH-Insulin vs. Lantus® vs. Toujeo® (© Sanofi-Aventis)

sulinfreisetzung sowie ein Wirkprofil über mehr als 24 Stunden [17–19].

Im umfangreichen Studienprogramm EDITION wurde die Nicht-Unterlegenheit von Toujeo® im Vergleich zu Lantus nach 6 Monaten Behandlungsdauer bewiesen. Das war die Voraussetzung für die erteilte Zulassung. Allerdings wurden die Studien über weitere 6 Monate fortgesetzt und darüber hinaus die erste Meta-Analyse veröffentlicht [20].

■ Metaanalyse der Ein-Jahres-Ergebnisse der EDITION-Studien I, II und III

Bei der 51. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) im September 2015 in Stockholm wurde die Meta-Analyse der 12-Monats-Daten präsentiert [21]. Die Studien EDITION I, II und III verglichen Insulin glargin U300 mit U100 bei heterogenen Populationen von Menschen mit Typ-2-Diabetes. Die Metaanalyse der 1-Jahresdaten wurde auf Patientenebene durchgeführt. In beiden Studienarmen wurde eine nachhaltige Blutzuckerkontrolle erreicht.

Ergebnisse

- HbA_{1c}-Wert unter Insulin glargin U300 war im Vergleich zu Insulin glargin U100 um 0,1 Prozentpunkte niedriger ([-0,18 bis -0,02]; p = 0,0174)
- Hypoglykämien: 25 Prozent niedrigere Rate an nächtlichen bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l) oder schweren Unterzuckerungen im Vergleich zu Insulin glargin U100 (RR 0,75; 95 %-KI: 0,68–0,83). Bestätigte und schwere Hypoglykämien über 24 Stunden traten im gleichen Behandlungszeitraum um 9 Prozent weniger häufig auf (RR 0,91; 95 %-KI: 0,87–0,96) (Abb. 1, Abb. 2). Diese Unterschiede waren vor allem am Beginn der Behandlung nachweisbar.
- Die Gewichtszunahme unter Insulin glargin U300 war geringer als unter Insulin glargin U100 (mittlerer Unterschied bei der Veränderung nach einem Jahr bezogen auf den Ausgangswert: 0,40 kg; p = 0,0117).

■ Fazit für die Praxis

Die verbesserte Insulin glargin-Formulierung Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) zeigt Vorteile gegenüber Insulin glargin U100 (100 E/ml, Lantus®):

- nachhaltige gute Blutzuckereinstellung
- geringeres Hypoglykämierisiko
- geringere Gewichtszunahme

Diese Metaanalyse bestätigt, dass Insulin glargin U300 eine nachhaltige Blutzuckerkontrolle sowie eine klinisch adäquate Titration der Insulindosis ermöglicht, ohne das Hypoglykämierisiko zu erhöhen.

Literatur:

1. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.
2. Khunti K et al. Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 654–61.
3. Seshasai et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–41.
4. Holman R. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
5. Barnett AH Treating to goal: challenges of current management. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl 15): T3–T7.
6. Hanefeld M et al. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 135.
7. Greco D et al. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 215–9.
8. Weitgasser R et al. Self-reported frequency and impact of hypoglycaemic events in insulin-treated diabetic patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 36–44.
9. Martin et al. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 495–501.
10. Leiter LA et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes* 2005; 29: 186–92.
11. 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: 682–9.
12. Riddle MC et al. Challenging the "Monnier Concept": High basal (not postprandial) glucose dominates hyperglycaemic exposure over a wide range of HbA_{1c} on oral therapy and contributes significantly even after addition of basal insulin. *Diabetologia* 2010; 53 (Suppl 1): S399, Abstr. 999.
13. Riddle MC et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–6.
14. Holman RR, 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736–47.
15. Bretzel RG et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1073–84.
16. Gerstein HC, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
17. Shiramoto M, 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. Becker RHA 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.
19. Steintraesser A et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 873–6.
20. Ritzel R, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 859–67.
21. Ritzel et al., Patient-level meta-analysis of 1y phase 3a EDITION type 2 diabetes mellitus studies: glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) vs glargine 100 U/ml (Gla-100). EASD 2015; Posterpräsentation Nr. 975.
22. Toujeo® Fachinformation, Stand April 2015.
23. Klonoff D et al. Accuracy and Injection Force of the Gla-300 Injection Device Compared With Other Commercialized Disposable Insulin Pens. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 1932296815601441 [Epub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager
3. Medizinische Abteilung
Krankenhaus Wien-Hietzing
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-mail: rudolf.prager@wienkav.at

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](#)