

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Aktuelles: Wie soll eine BOT (basalinsulinunterstützte orale
Therapie) intensiviert werden?**

Fasching P

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (2), 52-54*

Homepage: www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Aktuelles

Wie soll eine BOT (basalinsulinunterstützte orale Therapie) intensiviert werden?

P. Fasching

Die rezenten Leitlinien [1, 2] der diabetologischen Fachgesellschaften sehen den Einstieg in die Insulintherapie beim Typ-2-Diabetes in der Einleitung von 1–2 Injektionen eines langwirksamen Insulins zu der bestehenden Gabe oraler antidiabetischer Medikation (BOT-Therapie; basalinsulinunterstützte orale Therapie). Sinngemäß dient diese Insulinstrategie primär der Unterdrückung von übermäßiger hepatischer Glukoseproduktion während der Nahrungskarenz (Nacht) und ihre Effektivität wird durch die Absenkung erhöhter Nüchternblutzuckerwerte überprüft. Darüber hinaus sind auch unter einer BOT-Therapie die mahlzeitbezogenen Blutzuckerexkursionen bei noch ausreichender eigener Insulinkapazität weniger ausgeprägt, was in einer deutlichen Besserung – sogar Normalisierung – des HbA1c-Wertes resultiert.

Allerdings stellt sich die berechtigte Frage, welchen Weg man in der Therapieintensivierung einschlägt, wenn trotz der akzeptablen Blutzuckerwerte morgens der HbA1c allmählich steigt? Diese klinische Situation weist auf ein postprandiales Problem hin, welches man grundsätzlich mit 3 Optionen lösen könnte:

- zusätzliche Gabe einer Injektion eines schnellwirkenden Insulins zur Hauptmahlzeit mit meistens postprandialen Blutzuckerspitzen (BOT-plus-Therapie),
- Verabreichung eines GLP-1-Rezeptoragonisten zu BOT (= BIT, Basalinsulinunterstützte Inkretin-Therapie),
- Umstellung auf eine 2–3mal tägliche Mischinsulintherapie (für wenig flexible Patienten).

Das komplementäre Wirkprinzip eines Basalinsulins und GLP-1-Rezeptoragonisten [3] mit dem Vorteil der besseren Gewichtskontrolle und Reduktion der Hypoglykämierate neben dem niedrigeren Tagesinsulinverbrauch bei gleichzeitig verbesserten HbA1c macht diese

Therapieoption gegenüber den beiden Insulinstrategien besonders für adipöse Patienten mit hohem Insulinverbrauch attraktiv.

■ GLP-1-Rezeptoragonist in Kombination mit Basalinsulin

Gegenwärtig ist eine Reihe verschiedener GLP-1-Rezeptoragonisten in Europa zugelassen, welche sich pharmakokinetisch in zwei Gruppen einteilen lassen:

- kurzwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid (Byetta®) 2× tgl. s.c.; Lixisenatid (Lyxumia®) 1× tgl. s.c. zur Hauptmahlzeit) und
- langwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten mit konstant erhöhten Serumkonzentrationen über 24 Stunden (Exenatid LAR (Bydureon®) 1× wöchentl.; Liraglutid (Victoza®) 1× tgl. s.c. und Dulaglutid (Trulicity®) 1× wöchentl. s.c.

Für die zwei langwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid und Dulaglutid wurde ein additiver Effekt der Zugabe eines Langzeitinsulins hinsichtlich HbA1c und Gewichtsreduktion ohne relevante Erhöhung des Hypoglykämierisikos nachgewiesen [4, 5], somit liegt für beide auch dieser Einsatz im Zulassungstext vor.

Die kurzwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten werden auch prandiale GLP-1-Mimetika genannt, da durch die rasch ansteigende Konzentration im Serum, welche aufgrund einer Halbwertszeit von 4 bis 6 Stunden wieder in den normalen Nüchternbereich abfällt, vor allem die Magenentleerung verzögert und somit der postprandiale Glukoseanstieg ohne relevante Erhöhung der Insulinsekretion weitgehend unterdrückt wird [6].

Kurzwirksame bzw. prandial wirkende GLP-1-RA-Präparate glätten daher in erster Linie das Blutzuckerprofil wäh-

rend des Tages und wirken weniger stark auf die Nüchternglukose des Folgetages, insbesondere wenn diese Substanzen nur 1× tgl. zur Hauptmahlzeit (z. B. Frühstück oder Mittagessen) lt. Zulassung gespritzt werden (Lyxumia s.c. 1× tgl.) [7].

■ BOT + kurzwirksames Insulin oder BOT + prandialer GLP-1-RA?

Aufgrund oben geschilderter Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Lixisenatid war es naheliegend, diesen prandialen GLP-1-Rezeptoragonisten mit einem stabilen Basalinsulin, wie Insulin Glargine (Insulin Lantus® 1× tgl. s.c.) zu kombinieren. Die meiste Erfahrung liegt auch für Lixisenatid in dieser Kombination vor [8–10]. Die HbA1c-Senkung lag placebokontrolliert bei 0,5 bis 0,6 % HbA1c nach 6 Monaten, wobei vor allem jene Patienten mehr profitierten, bei welchen der Nüchternblutzucker im Zielbereich von unter 120 mg/dl lag, was vor allem für den postprandialen Wirkansatz von Lixisenatid spricht [11] (Abbildung 1).

In diesem Hinblick ist es aber interessant, die Direktvergleichsstudien prandialer GLP-1-Rezeptoragonisten mit schnellwirkendem Insulin zu betrachten. Momentan liegen uns Ergebnisse zweier Studien vor: 4B [12] und GetGoal DUO-2 [13]. In der 4B-Studie (917 Typ-2-Diabetiker, Diabetesdauer 12 Jahre, Beobachtungszeit 30 Wochen zugeordnet zu Exenatid 2× täglich vs. Insulin Humalog 3× täglich zu jeder Hauptmahlzeit verabreicht) demonstriert Exenatid eine gleichwertige Senkung des HbA1c-Wertes (7,2 %) wie Humalog mit einem Vorteil im Sinne der Gewichtsreduktion und niedrigerer Hypoglykämie-Inzidenz. Die GetGoal-DUO-2-Studie vergleicht die Wirksamkeit von Lixisenatid (n = 298) 1mal täglich zu Hauptmahlzeit vs. Insulin glulisin (Apidra®) 1mal täglich zur

Hauptmahlzeit im Rahmen einer BOT-plus-Therapie (n = 298) vs. Insulin glulisin 3x täglich (Basis-Bolus-Therapie, n = 298) über 26 Wochen. Die HbA1c-Senkung war mit 7,2 % in den Gruppen mit 1x täglicher prandialer Intervention ident (7,2 %) und nur geringer unterlegen im Vergleich zur Basis-Bolus-Gruppe (7,0 %). Ebenso zeigte sich auch hier der signifikante Vorteil in der Reduktion hypoglykämischer Episoden und einem stabilen Gewichtsverlauf (–0,6 kg in der Lixisenatid-Gruppe vs. +1,0 kg unter Insulin Glulisin 1x täglich vs. +1,4 kg in der Basis-Bolus-Gruppe). Bemerkenswert war die signifikant stärkere postprandiale Blutzuckersenkung nach der standardisierten Mahlzeit unter Lixisenatid vs. beiden Insulinregimen. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen zeigen beide Studien das häufigere Auftreten der für GLP-1-RA typischen gastro-intestinalen Beschwerden. Zusammenfassend deuten die bisher vorhandenen Daten darauf hin, dass die BIT-Strategie einen einfachen, sicheren und effektiven Weg in der Optimierung des Diabetes-managements nach dem Versagen einer BOT darstellen kann.

■ Langzeitsicherheit – Kardiovaskuläre Endpunktstudien

Mit der ELIXA-Studie [14] wurde erstmals die kardiovaskuläre Sicherheit eines GLP-1-Agonisten nach FDA-Vorgaben belegt. Dafür wurden 6.068 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die innerhalb der vergangenen 120 Tage ein akutes Koronarsyndrom durchgemacht hatten, randomisiert und erhielten entweder Lixisenatid oder Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden antidiabetischen Therapie. Das Kollektiv war v. a. hinsichtlich des Diabetesstatus (mittlere Dauer 9 Jahre, durchschnittliches HbA1c 7,6 %) und ihres kardiovaskulären Status (je 22 % Herzinfarkt bzw. Herzinsuffizienz, 70 % Revaskularisierung vor dem Index-Ereignis) heterogen. Die Patienten erhielten entweder Lixisenatid (Startdosis 10 µg 1x tägl.) oder Placebo. Als kombinierter primärer Endpunkt war das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt oder Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris definiert.

Bezüglich Auftretens des primären Endpunkts bestand kein Unterschied

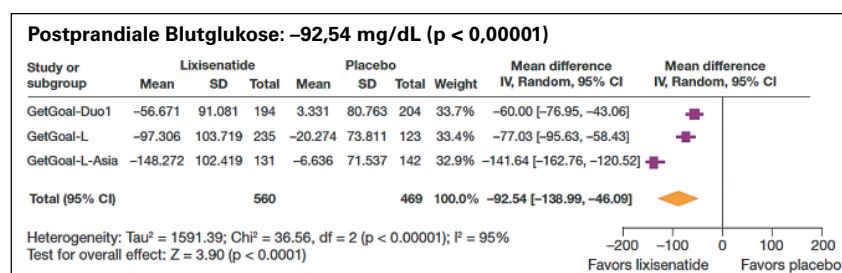


Abbildung 1: Lixisenatid in der Kombination mit Basalinsulin: Signifikante postprandiale Glukosesenkung (mod. nach [11]) © sanofi-aventis Österreich

Tabelle 1: ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) (mod. nach [14]) © sanofi-aventis Österreich

Kardiovaskuläre Ergebnisse (Ereignisse, n [%])

	Lixisenatid (n = 3034)	Placebo (n = 3034)	HR (95 % KI)
1. Endpunkt*	406 (13,4 %)	399 (13,2 %)	1,02 (0,89–1,17)
2. Endpunkt**	456 (15,0 %)	469 (15,5 %)	0,97 (0,85–1,10)
3. Endpunkt***	661 (21,8 %)	659 (21,7 %)	1,00 (0,90–1,11)

Nicht-kardiovaskuläre Ergebnisse (Ereignisse, n [%])

	Lixisenatid (n = 3031)	Placebo (n = 3032)
Schwerwiegende UE	625 (20,6 %)	669 (22,1 %)
Pankreatitis	5	8
Pankreaskarzinom	3	9
System. allerg. Reaktion	27	25

* Kardiovask. Tod + nicht-fataler Herzinfarkt + nicht-fataler Hirnschlag + Hospitalisierung (instabile Angina pectoris); ** 1. Endpunkt oder Hospitalisierung wegen Herzversagen; *** 1. Endpunkt oder Hospitalisierung wegen Herzversagen oder wegen Revaskularisierung; HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

zwischen den Gruppen (Lixisenatid 406/3.034 Patienten, 13,4 %; Placebo 399/3.034 Patienten, 13,2 %; HR 95 %-KI 1,02; 0,89–1,17). In der Lixisenatid-Gruppe waren ein um durchschnittlich 0,27 % niedrigerer HbA1c und ein um 0,7 kg geringeres Gewicht als in der Placebogruppe, jedoch kein Anstieg von schweren Hypoglykämien zu beobachten. Die Kombinationstherapie Basalinsulin (primär Insulin glargin) + Lyxumia (BIT) war bei rund 39 % aller Teilnehmer (n = 3034) in der Lixisenatid-Gruppe sehr stark vertreten. Dieses Kollektiv zeigt auch signifikante Besserung (p < 0,001) im HbA1c-Wert (Lixisenatid: 7,23 % vs. 7,5 %; Differenz 0,27 %-Punkte) ohne erhöhte Hypoglykämie-Rate bei günstiger Gewichtssituation (–0,6 kg in der Lixisenatid-Gruppe; keine Gewichtsveränderung unter Placebo).

An unerwünschten Nebenwirkungen traten in der Lixisenatid-Gruppe Übelkeit 4-mal häufiger und Erbrechen 3-mal häufiger auf als unter Placebo. Als wichtige Aspekte sind die niedrige Inzidenz der Pankreatitis und die auf Placebo-Niveau gebliebene Häufig-

keit der Neoplasmen zu erwähnen (Tabelle 1).

■ Fazit

GLP-1-Rezeptoragonisten sind hochpotente und für die Kombinationstherapie mit Basalinsulin sehr gut geeignete Antidiabetika, welche die Forderung nach einer effektiven, individuellen Therapie unter Beachtung der Sicherheit, Akzeptanz und Lebensqualität der Patienten gut erfüllen können.

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. Lechleitner M et al. [Insulin therapy of diabetes]. *Wien Klin Wochschr* 2016; 128 (Suppl 2): S54–S61.
3. Nauck MA, Meier JJ. Pharmacotherapy: GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 193–5.
4. DeVries JH et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012; 35: 1446–54.
5. Blonde L et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised,

open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet 2015; 385: 2057–66.

6. Fineman MS et al. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 675–88.

7. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 728–42.

8. Seino Y et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab 2012; 14: 910–7.

9. Riddle MC et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin:

a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013; 36: 2489–96.

10. Riddle MC et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013; 36: 2497–503.

11. Charbonnel B. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Diabetes Complications 2014; 28: 880–6.

12. Diamant M. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2014; 37: 2763–73.

13. Rosenstock J et al. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs. insulin glulisine QD or TID in T2DM: The GetGoal-Duo2 Evidence-Based Trial

(NCT01768559). 75th Congress of the American Diabetes Association, 2015; Poster 107-LB.

14. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in patients with type 2 Diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247–57.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching
5. Med. Abteilung (Endokrinologie,
Rheumatologie, Akutgeriatrie)
Wilhelminenspital
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-mail: peter.fasching@wienkav.at

Mit Unterstützung der
 Fa. Sanofi-aventis GmbH Österreich

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