

Neue Insulingeneration

Weniger Hypoglykämien mit lang wirksamem Insulin

Weltweit leiden etwa 425 Millionen Menschen an Diabetes, davon etwa 406 Millionen an Typ-2-Diabetes. Die Insulinanwendung unter den Typ-2-Diabetikern steigt stetig. Mit den modernen Basalinsulinen ist deren Handhabung einfacher geworden. Über Gemeinsamkeiten und Unterschiede berichtete Dr. Athena Philis-Tsimikas, Scripps Whittier Diabetes Institute, La Jolla (USA), am EASD-Kongress.



Fotos: vh

Dr. Athena Philis-Tsimikas

Der Vorteil der als Basalinsuline verwendeten Insulinanaloge liegt in der längeren Wirkdauer und in der geringeren pharmakokinetischen und -dynamischen Variabilität, die letztlich zu weniger Hypoglykämien führt. Innerhalb dieser Basalinsuline reduziere die erste Generation mit Insulin glargin 100 den Blutzucker etwa gleich gut wie die nachfolgende zweite Generation mit Insulin glargin 300 und Insulin degludec, doch induzierten Letztere mit flacheren 24-Stunden-Glukoseprofilen weniger Hypoglykämien, erklärte Philis-Tsimikas am EASD-Kongress. Welche Unterschiede es zwischen Insulin glargin 300 und Insulin degludec gibt, untersuchten zwei doppelblind randomisierte Studien: die BRIGHT-Studie bei insulinnaiven Typ-2-Diabetikern und die CONCLUDE-Studie bei insulinferfahrenen Patienten.

Bei insulinnaiven Patienten

An der multizentrischen, offenen BRIGHT-Studie nahmen 929 Patienten teil. Sie litten im Durchschnitt seit 11 Jahren an Typ-2-Diabetes, hatten einen HbA_{1c}-Wert zwischen 7,5 und 10,5 Prozent, einen BMI von 25 bis 40 kg/m² und standen seit mindestens drei Monaten unter einer Standardtherapie mit oralen Antidiabetika, aber ohne Insulin. Die Teilnehmer erhielten Insulin glargin 300 versus Insulin degludec 100 während 24 Wochen, unterteilt in eine Titrationsphase von 12 Wochen und in eine Erhaltungsphase von 12 Wochen. Als primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c}-Werts definiert, als primärer Sicherheitsendpunkt die Hypoglykämierate.

Die Ergebnisse zeigten eine ebenbürtige Senkung des HbA_{1c}-Werts beider Basalinsuline von einem Ausgangswert von 8,6 Prozent auf 7,0 Prozent nach 24 Wochen. Die Hypoglykämieraten waren über die ganze Studiendauer ebenfalls vergleichbar (Insulin glargin 300: 9,34 pro Patientenjahr; Insulin degludec 100: 10,83 pro Patientenjahr), wobei die Rate in der

Titrationphase unter Insulin glargin 300 im Vergleich zu Insulin degludec 100 signifikant tiefer war (1).

Damit senken die beiden Basalinsuline der zweiten Generation bei insulinnaiven Patienten mit Typ2-Diabetes den Blutzucker gleich gut, dies bei vergleichbar tiefen Hypoglykämieraten. Für dieses Resultat brauchte es unter Insulin degludec eine um 20 Prozent tiefere Dosierung als mit Insulin glargin 300, so Philis-Tsimikas.

Bei insulinferfahrenen Patienten

Die multizentrische CONCLUDE-Studie führte den Vergleich zwischen Insulin degludec 200 und Insulin glargin 300 «open-label» und randomisiert bei etwa 1600 insulinferfahrenen Typ-2-Diabetikern durch. Die Teilnehmer mit einer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 15 Jahren und einem BMI von durchschnittlich 31 kg/m² erhielten einmal täglich die Basalinsuline zusätzlich zu ihren eventuell bisherigen oralen Antidiabetika. Nach einer 16 Wochen dauernden Titrationsphase folgte eine 36 Wochen dauernde Erhaltungsphase, was eine Studiendauer von 52 Wochen ergibt. Aufgrund von fehlerhaften Messungen der verwendeten Blutzuckermessgeräte wurde die Erhaltungsphase von 36 Wochen sofort nach dem Bemerkten der Fehler gestoppt und mit einem neuen Messsystem erneut gestartet, was zu einer Gesamtstudiendauer von bis zu 88 Wochen, ansonsten aber zu keiner Änderung führte.

Als primärer Endpunkt galten die Raten von schweren oder symptomatischen Hypoglykämien während der Erhaltungsphase von 36 Wochen. Dabei war eine schwere Hypoglykämie durch die notwendige Hilfe einer dritten Person definiert und eine symptomatische Hypoglykämie als ein Blutglukosespiegel von < 3,1 mmol/l. Als sekundäre Endpunkte galten die erforderliche Insulindosis bei Studienende nach 88 Wochen, die Anzahl nächtlicher und schwerer Hypoglykämien in der Erhaltungsphase, die Anzahl der Hypoglykämien über 88 Wochen, die Blutzuckerkontrolle sowie Nebenwirkungen.

Die Resultate im primären Endpunkt zeigten keine Überlegenheit eines der beiden Basalinsuline, denn der Unterschied fiel zwar numerisch zugunsten von Insulin degludec 200 mit einer



Prof. Stefano Del Prato

Hypoglykämierate von 1100 pro 100 Patientenjahre (40,6%) aus, verglichen mit der Rate unter Insulin glargin 300 mit 1249 pro 100 Patientenjahre (46,3%), doch war er nicht signifikant. Dennoch sollten alle Resultate in ihrer Gesamtheit betrachtet werden, so Philis-Tsimikas.

Interpretation weiter gefasst

In der Analyse der sekundären Endpunkte ereigneten sich bei den nächtlichen und den schweren Hypoglykämien während der Erhaltungsphase unter Insulin degludec 200 weniger Ereignisse als unter Insulin glargin 300, dies war auch über die gesamte Studiendauer von 88 Wochen der Fall.

Der Insulinverbrauch am Ende der Studie war unter Insulin degludec 200 um 12 Prozent tiefer (67 IE pro Tag vs. 73 IE pro Tag).

Post-hoc-Analysen erweiterten das Bild: Der Anteil der Patienten, die eine Hypoglykämie erlitten, war in der Insulin-degludec-Gruppe während der Erhaltungsphase wie auch während der gesamten Studiendauer signifikant kleiner. Zu guter Letzt war auch die HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec 200 im Vergleich zu Insulin glargin 300 tiefer (0,1%), ebenso die Nüchternblutglukose im Vergleich zu den Ausgangswerten (-0,62

mmol/l). Unter Insulin glargin 300 kam es dagegen zu einer um 1,18 kg geringeren Gewichtszunahme.

Wenn bei einer Studie der primäre Endpunkt nicht erreicht werde beziehungsweise der Unterschied statistisch nicht signifikant sei, könnten zwar *lege artis* die Analysen der sekundären Endpunkte durchgeführt werden, doch hätten deren Resultate nur «hypothesis-generating» Charakter und müssten wiederum bestätigt werden, wie es Prof. Stefano Del Prato von der Universität Pisa (I) an der Diskussion zur Studie am EASD-Kongress ausdrückte. ▲

Valérie Herzog

Quellen: «New generation basal insulins, what do we know so far?» und «CONCLUDE: a trial Comparing the efficacy and safety of insulin degLUDEc and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin and oral antidiabetic drugs». Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019, 16. bis 20. September in Barcelona.

Referenzen:

1. Rosenstock J et al.: More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147-2154.