

# GLP-1-Agonist und Basalinsulin: gute Resultate

## Ergebnisse einer Metaanalyse

In der Behandlung des Typ-2-Diabetes wäre ein Antidiabetikum ideal, das zu einer guten glykämischen Kontrolle führt, ohne Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme zu verursachen. Eine Metaanalyse untersuchte, ob die Kombination aus GLP-1-Agonist und Basalinsulin diesem Ziel nahekommt.

### LANCET

Beim Typ-2-Diabetes kommt es zu einer progredienten Verschlechterung der Betazellen im Pankreas, die Insulin synthetisieren und sezernieren. Die verfügbaren Antidiabetika können nach heutigem Kenntnisstand den natürlichen Krankheitsverlauf mit Verschlechterung der Betazellfunktion nicht zuverlässig verändern. Daher verlangt der typische klinische Verlauf des Typ-2-Diabetes nach einer sequenziellen Eskalation der antidiabetischen Therapie, wobei schliesslich Basalinsulin gegeben wird, bevor komplexere Therapieschemata zum Einsatz kommen, bei denen prandiales beziehungs-

weise Bolusinsulin verabreicht werden. Am Ende dieser therapeutischen Progression stehen meist Basis-Bolus-Schemata, bei denen die Patienten ein- oder zweimal täglich Basalinsulin sowie Bolus-Insulin vor jeder Mahlzeit injizieren. Doch selbst bei intensiver Basis-Bolus-Insulin-Behandlung ist das Erreichen der glykämischen Zielwerte in der Praxis oft durch inadäquate Titration der Insulindosis limitiert, weil Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme befürchtet werden. Tatsächlich müsste eine ideale antidiabetische Behandlung folgende Kriterien erfüllen: gute glykämische Kontrolle und geringe Neigung zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme.

GLP-(glucagon-like-peptide)-1-Agonisten sind eine neue Klasse injizierbarer Antidiabetika, welche die glykämische Kontrolle verbessern und eine Gewichtsreduktion induzieren. In der klinischen Praxis werden die zugelassenen GLP-1-Agonisten weithin als Second-line- oder Third-line-Substanzen eingesetzt, wenn ein oder mehrere orale Antidiabetika nicht mehr ausreichen. Jedoch wurde der optimale Stellenwert der GLP-1-Agonisten im klinischen Management des Typ-2-Diabetes noch nicht etabliert.

In diesem Kontext besteht grosses Interesse am potenziellen Nutzen einer Kombinationstherapie aus einem GLP-1-Agonisten und Basalinsulin. Eine starke physiologische und klinische Rationale stützt eine solche Strategie. Erstens besitzt diese Kombination aufgrund der komplementären Effekte der beiden Kombinationspartner das Potenzial für eine starke Glukosesenkung. Während das Basalinsulin auf die Kontrolle von Nüchternblutzucker und postabsorptiven Glukosewerten abzielt, können GLP-1-Agonisten die postprandialen Blutzuckerexkursionen durch

Inhibition der Magenentleerung und Stimulation der glukoseabhängigen Insulinsekretion und Unterdrückung der Hyperglukagonämie reduzieren. Zweitens lässt das geringe hypoglykämische Potenzial der GLP-1-Agonisten vermuten, dass sie im Vergleich zu Bolusinsulin mit geringerer Wahrscheinlichkeit zu Hypoglykämien führen, wenn sie mit Basalinsulin kombiniert werden. Drittens könnte der gewichtsreduzierende Effekt von GLP-1-Agonisten die mit Insulin assoziierte Gewichtszunahme limitieren. Schliesslich führt die Kombination vielleicht sogar dazu, dass die Insulindosis reduziert werden kann, was das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme zusätzlich senken könnte.

In Anbetracht dieser überzeugenden Rationale wurde in einer Reihe von klinischen Studien die Kombination von GLP-1-Agonisten und Basalinsulin mit verschiedenen antidiabetischen Therapieschemata verglichen, unter anderem auch mit Basis-Bolus-Therapie-Schemata. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse, in die randomisierte, kontrollierte Studien aufgenommen wurden, untersuchte den Effekt der Kombination aus GLP-1-Agonisten und Basalinsulin auf die glykämische Kontrolle, Hypoglykämien und die Gewichtsregulation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

### Besser als andere antidiabetische Therapien

In die Metaanalyse wurden 15 Studien mit insgesamt 4348 Teilnehmern aufgenommen. Im Vergleich zu anderen antidiabetischen Therapieschemata führte die Kombinationsbehandlung aus einem GLP-1-Agonisten und Basalinsulin zu

- ❖ einer besseren durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Senkung von -0,44 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI]: -0,6 bis -0,29)
- ❖ einer höheren Wahrscheinlichkeit, dass der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von ≤ 7,0 Prozent erreicht wurde (relatives Risiko [RR]: 1,92; 95%-KI: 1,43 bis 2,56)
- ❖ keinem erhöhten Hypoglykämierisiko (RR: 0,99; 95%-KI: 0,76 bis 1,29)
- ❖ einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von -3,22 kg (95%-KI: -4,90 bis -1,54)

## Merksätze

- ❖ Die Kombinationsbehandlung aus einem GLP-1-Agonisten und Basalinsulin führt zu einer guten glykämischen Kontrolle ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko und ohne Gewichtszunahme.
- ❖ Damit hat die genannte Kombination das Potenzial, das Management von Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verbessern.

Im Vergleich zur Behandlung mit Basis-Bolus-Insulin erzielte die Kombinationstherapie aus einem GLP-1-Agonisten und Basalinsulin eine durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von -0,1 Prozent (95%-KI: -0,17 bis -0,02) mit einem geringeren relativen Hypoglykämierisiko (RR: 0,67; 95%-KI: 0,56 bis 0,80) und einer Reduktion des durchschnittlichen Gewichts (-5,66 kg; 95%-KI: -9,8 bis -1,51).

### Fazit

Gemäss den Autoren der Metaanalyse kann die Kombination aus GLP-1-Agonist und Basalinsulin das Erreichen der idealen Trias der Diabetestherapie ermöglichen, nämlich eine gute glykämische Kontrolle ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko oder Gewichtszunahme. Diese Behandlungsstrategie könnte das Management von Patienten mit Typ-2-Diabetes verbessern. ❖

### Andrea Wülker

Eng C et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61335-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61335-0).

Interessenlage: 2 der 4 Autoren haben von verschiedenen Pharmaunternehmen Stipendien und Honorare erhalten, die jedoch mit der vorliegenden Arbeit nicht in Zusammenhang stehen.

## BUCHTIPP

### Leitfaden zur Blutzucker-Selbstkontrolle

Die Blutzucker-Selbstkontrolle «soll helfen, die Diabetestherapie zu steuern und die Eigenverantwortung zu fördern. Voraussetzungen sind eine ausreichende Schulung und die geeignete Dokumentation der Resultate», so heisst es in den aktuellen Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie ([www.sgedssed.ch](http://www.sgedssed.ch)) zum Blutzucker-Selbstmonitoring.

Zwar gibt es bereits zahlreiche Patienten-Broschüren zu vielen Aspekten des Diabetes, ein spezieller Leitfaden zur Blutzucker-Selbstkontrolle fehlte jedoch bis jetzt.

Man mag sich fragen, ob «es überhaupt einen solchen Leitfaden braucht, wenn doch die modernen Blutzucker-Messgeräte nicht nur alles selber machen, sondern auch selbsterklärend sind?», wie es Prof. Dr. Lutz Heinemann, erster Vorsitzender des Beirats der AGDT (Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie der Deutschen Diabetesgesellschaft) im Vorwort der Broschüre formuliert. Zuverlässige Messungen können jedoch, das lehrt die Praxis, in der Tat nur gut geschulte Diabetiker erzielen. Der Leitfaden beschränkt sich nicht auf rein praktische Fragen, es werden auch Hintergründe zur Sinnhaftigkeit des Blutzucker-Selbstmonitorings dargelegt sowie Mess-Schemata für verschiedene Gruppen von Diabetikern.

In wenigen Details mag diese für deutsche Diabetiker verfasste Broschüre zwar von den Schweizer Empfehlungen leicht abweichen, im Wesentlichen ist sie doch eine sinnvolle Ergänzung für die Diabetiker-Beratung.

Der «Leitfaden zur Blutzucker-Selbstkontrolle» wurde vom Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungszentren in Deutschland e.V. (VDBD) erstellt, mit finanzieller Unterstützung von Bayer Vital GmbH und Roche Diagnostics Deutschland.

Der Leitfaden ist in Deutsch und Englisch verfügbar und kann von der Homepage des VDBD gratis heruntergeladen werden ([www.vdbd.de](http://www.vdbd.de)); gedruckte Exemplare sind bei der Geschäftsstelle des VDBD zu beziehen. RBO❖

