

### Insulin beim Typ-2-Diabetes

# Gute Datenlage für einen frühen Beginn der Insulintherapie

**WIEN – Die in den internationalen Guidelines vorgeschriebenen HbA<sub>1c</sub>-Ziele können bei zahlreichen Typ-2-Diabetikern nicht durch Lebensstilmodifikation und orale Antidiabetika alleine erreicht werden. Die Daten sprechen für eine frühe Insulinisierung und den Einsatz von Insulin Glargin.**

Ein aktuelles Follow-up der UK-PDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) zeigt deutlich, dass eine bessere Blutzuckerkontrolle mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin die diabetesbedingten Todesfälle und Herzinfarkte reduziert.<sup>1</sup> „Ein wichtiger Befund dieses Follow-up Reports liegt darin, dass der langfristige Benefit einer rigideren Blutzuckerkontrolle im Vergleich zu schlechter kontrollierten Patienten auch erhalten blieb, wenn diese in der post-trial Phase ähnlich gute Werte erreichten. Das spricht für eine frühe Intervention beim Typ-2-Diabetes“, sagt dazu **Professor Dr. Philip Home** von der Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Grossbritannien, anlässlich eines von der Sanofi-aventis unterstützten Satelliten-Symposiums im Rahmen des diesjährigen EASD-Kongresses (European Association for the Study of Diabetes) in Wien.

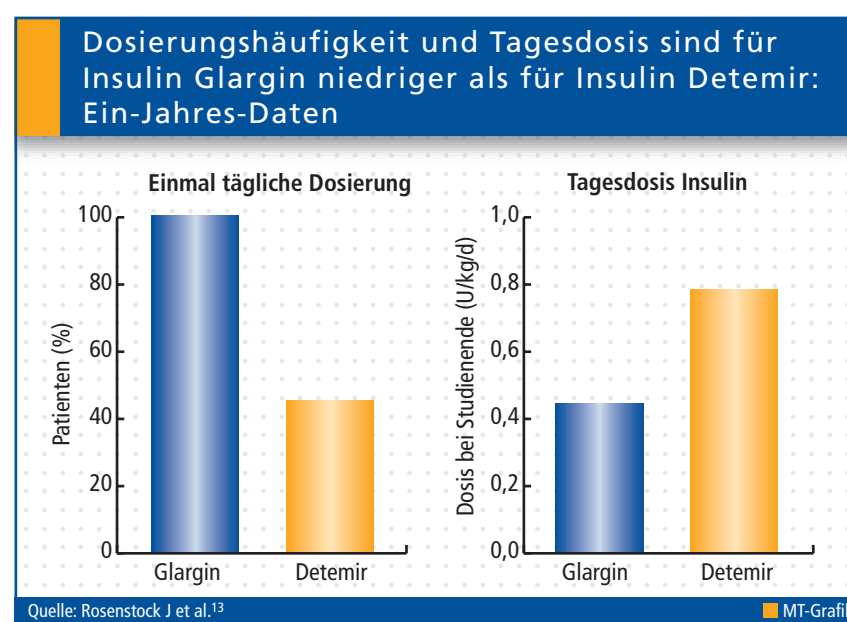
Leider werden diese und andere Empfehlungen in der Praxis zu selten berücksichtigt, beklagt **Professor**

**Dr. Melanie Davies** vom University Hospitals of Leicester NHS Trust in Leicester, Grossbritannien. Daten aus NHANES (National Health and Nutrition Examination Study) bis ins Jahr 2002 zeigen beispielsweise, dass nur 42 % der Typ-2-Diabetiker das HbA<sub>1c</sub>-Ziel <7 % erreicht.<sup>2</sup> Als einen der Gründe für diese schlechten Ergebnisse sieht Prof. Davies den verspäteten Einsatz von Insulin in dieser Patientengruppe: „Eine aggressivere Frühtherapie wie zum Beispiel ein früher Beginn der Insulintherapie sowie ein verbessertes Bewusstsein für die Vorteile einer frühen Behandlung des Typ-2-Diabetes könnten die glykämische Kontrolle und die langfristigen Therapieresultate verbessern.“

Die Insulintherapie sollte sich so gut wie möglich an der natürlichen Dynamik der Insulinsekretion orientieren, betont **Professor Dr. Francesca Porcellati** von der Universität Perugia in Italien: „Im Nüchternzustand sollte ein Basalinsulin einen konstanten, flachen Insulinspiegel

ohne Peak produzieren, da jeder Peak das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen würde. Zu den Mahlzeiten kann eine Bolus-Injektion eines schnell-wirksamen Insulins notwendig sein, um den frühen und hohen postprandialen Peak der natürlichen Insulinsekretion zu reproduzieren. Danach soll der Insulinspiegel rasch wieder auf das basale Niveau zurückkehren.“ Insulin Glargin imitiert die physiologische basale Insulinausschüttung und ermöglicht mit einer Wirkdauer von 24 Stunden eine einmal tägliche Injektion.<sup>3</sup> Diese Eigenschaften lassen sich, so Prof. Porcellati, direkt in klinische Vorteile übersetzen. Dazu gehören vor allem die niedrige Rate an nächtlichen Hypoglykämien bei ausgezeichneter Blutzuckerkontrolle. Im Vergleich zu Insulin Detemir sei zu beachten, dass dessen Aktivität nach rund 12 Stunden abnimmt, so dass bei vielen Patienten eine zweimal tägliche Injektion erforderlich sein dürfte.<sup>4,5</sup>

**Professor Dr. Vivian A. Fonseca** vom Tulane University Medical Center in New Orleans spricht sich für eine frühe Insulinisierung von Typ-2-Diabetikern aus: „Aufgrund der progressiven Natur der Erkrankung werden die meisten Typ-2-Diabetiker irgendwann Insulin brauchen. Daher erscheint es rational, Insulin



eher früher als später zu beginnen.“ Er weist auch auf Evidenz hin, die zeigt, dass einmal tägliches Insulin Glargin häufig als Basal-Insulin gewählt wird, mit dem HbA<sub>1c</sub>-Ziele unter 7 % mit einfachen Titrations-Algorithmen erreicht werden.<sup>6-9</sup> In randomisierten, kontrollierten Studien und Metaanalysen sei gezeigt worden, dass Insulin Glargin mit einer niedrigeren Inzidenz an Hypoglykämien assoziiert ist als NPH-Insulin und sich im Vergleich zu dreimal täglich prandialem Insulin als überlegen erwiesen hat.<sup>10-12</sup>

Vor allem kommt man bei Insulin Glargin jedoch mit einmal täglicher Anwendung aus: „In einer 52-wöchigen randomisierten Vergleichsstudie wurde mit Insulin Glargin und Insulin Detemir vergleichbare Blutzuckerkontrolle bei vergleichbarer Sicherheit erreicht. Allerdings bekamen am Ende der 52 Wochen 55 % der Patienten in der Detemir-Gruppe zweimal täglich Insulin, während in der Glargin-Gruppe alle Patienten mit einmal täglich Insulin auskamen“, so Prof. Fonseca. Darüber hinaus waren in der Insulin-Detemir-Gruppe auch signifikant höhere Insulindosen erforderlich.<sup>13</sup>

Die Vorteile einer frühen Intervention mit einmal täglich Insulin Glargin wurden in klinischen Studien bestätigt. Im Rahmen der INSIGHT Studie<sup>7</sup> wurden 405 insulinnaive Typ-2-Diabetiker, die zwischen keinem und zwei oralen Antidiabetika einnahmen, randomisiert entweder mit einer optimierten oralen Therapie oder einer Zugabe von Insulin Glargin zur bestehenden Therapie behandelt. Die Studie zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, bei zwei konse-

kuativen Messungen ein HbA<sub>1c</sub> unter sieben Prozent zu erreichen, in der Insulingruppe um einen Faktor 1,75 höher war als unter optimierter Therapie mit oralen Antidiabetika. Auch die Zufriedenheit mit der Therapie war bei den insulinisierten Patienten höher.<sup>7</sup> Im Rahmen der neunmonatigen TULIP Studie wurden die Vorteile einer frühen Insulinisierung im Vergleich zu intensivierter Lebensstilmodifikation an 211 Patienten mit Typ-2-Diabetes gezeigt. Das Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> lag zwischen sieben und acht Prozent. Im Vergleich zur Lifestyle-Intervention erreichten in dieser Studie signifikant mehr Patienten unter Insulin-Glargin das HbA<sub>1c</sub>-Ziel von <7 %.<sup>14</sup>

#### Referenzen:

- Holman RR et al., N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589
- Hoerger TJ and Ahmann AJ. JGIM 2008; 23(12): 1663-1668
- Porcellati F, et al. Diabetes Care 2007; 30: 1261-1263
- Plank J, et al. Diabetes Care 2005; 28: 1107-1112
- Bock G, et al. Diabetologia 2008; 51 (Suppl. 1): S 390
- Bretzel RG et al., Lancet 2008; 371: 1073-1084
- Gerstein HC et al., Diabet Med 2006; 23: 736-742
- Davies M et al., Diabetes Care 2005; 28: 1282-1288
- Yki-Jarvinen H et al., Diabetes Care 2007; 30: 1364-1369
- Mullins P et al., Clin Ther 2007; 29: 1607-1619
- Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2005; 28: 950-955. Home P. ADA Congress 2009 (Abstract 2114)
- Janka HU et al., Diabetes Care 2005; 28: 254-259
- Rosenstock J et al., Diabetologia 2008; 51: 408-416
- Blicklé JF et al., Diabetes Obes Metab 2009; 11: 379-386
- Home P et al., Diabetologia 2009; in press
- Rosenstock J et al., Diabetologia 2009; 52: 1971-1973

### Entwarnung für Insulin Glargin

## Kein erhöhtes Malignomrisiko

**WIEN – In einer Metaanalyse der randomisierten kontrollierten Studien zu Insulin Glargin wurde das Malignomrisiko in der Verum- und den Vergleichsgruppen untersucht.**

Obwohl eine Analyse aus der UK-PDS im Jahr 1998 zeigte, dass die Rate an Todesfällen durch Krebs bei Personen, die langfristig mit Sulphonylharnstoffen oder Insulin behandelt wurden, nicht höher war, als bei jenen, die konservatives Management erhielten, wird immer wieder anhand von Daten aus Beobachtungsstudien ein Zusammenhang zwischen Insulintherapie und Malignomen behauptet. Diese Beobachtung leidet aber vermutlich unter einem Bias, wie **Professor Dr.**

**Philip Home** von der Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Grossbritannien, betont: „Kränkere Patienten dürften eher insulinisiert werden.“

Insbesondere Insulin Glargin wurde in jüngster Zeit verdächtigt, mit einer erhöhten Inzidenz von Malignomen assoziiert zu sein. Um der Sache auf Basis besserer Evidenz auf den Grund zu gehen, wurde eine Analyse der Pharmakovigilanz-Datenbasis für Insulin Glargin durchgeführt, um eine mögliche Verbindung zwischen Insulin und Krebs in randomisierten kontrollierten Studien zu untersuchen.<sup>15</sup> Es wurden 31 Studien mit insgesamt mehr als 10 000 Patienten – sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetiker – identifiziert, in denen Insulin Glargin mit verschiedenen ande-

ren Regimen verglichen wurde. Das Follow up betrug in der Regel ein halbes Jahr, eine Studie dauerte insgesamt fünf Jahre. Es wurden 4 711 Patientenjahre für Insulin Glargin und 4 524 Patientenjahre für die Vergleichsgruppen in der Analyse berücksichtigt. „Das Malignomrisiko war unter Insulin-Glargin nicht höher als in den Vergleichsgruppen“, so Prof. Home.

Dieses Ergebnis blieb auch erhalten, wenn nur die Studien mit Typ-2-Diabetikern berücksichtigt wurden. Die mit fünf Jahren längste der analysierten Studien verglich Insulin Glargin mit NPH-Insulin an über 1 000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Inzidenz maligner Tumore war auch in dieser Studie in beiden Gruppen gleich.<sup>16</sup>

**Gekürzte Fachinformation Lantus®**  
**Zusammensetzung:** 1 ml Injektionslösung enthält 3.64 mg Insulin Glargin, korresp. 100 U.I. Hilfsstoffe: Glycerol, Zink, Natriumchlorid, Metacresol. Insulin Glargin ist ein Insulinanalogon, das mittels gentechnischer Methoden unter Verwendung von Escherichia coli (K12-Stämme) gewonnen wird. Indikation: Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. **Dosierung:** Lantus® hat eine verlängerte Wirkdauer und wird subkutan einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit (bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren am Abend), verabreicht. Die Dosierung muss individuell festgelegt werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin Glargin oder einen der Hilfsstoffe. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Lantus® ist nicht das Insulin der Wahl für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose. Die Umstellung auf ein anderes Insulinpräparat oder Änderungen des Dosierungsschemas sollen nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. **Unerwünschte Wirkungen:** Hypoglykämie, Hyperglykämie, Ketoazidose, vorübergehende Sehstörungen, vorübergehende Verschlechterung einer Retinopathie, Lipodystrophie an der Injektionsstelle, lokale und generalisierte allergische Reaktionen in Form von Rötung, Schmerz, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung oder Entzündung. Allergische Reaktionen vom Soforttyp auf Insulin sind selten. Selten Natriumretention und Ödeme. **Interaktionen:** Die zusätzliche Gabe anderer Arzneimittel oder Alkoholkonsum kann die Wirkung von Insulin Glargin auf den Blutzucker verstärken oder vermindern sowie die Warnzeichen einer Unterzuckerung verschleiern. **Packungen:** 5 Stück Lantus® SoloStar® zu 3 ml (Fertigpen), 5 Stück Lantus® OptiSet® zu 3 ml (Fertigpen), 5 Kartuschen zu 3 ml für wiederverwendbare Insulinpens (OptiPen® Pro/Autopen® 24), 5 Patronen zu 3 ml für wiederverwendbare Insulinpens OptiClick®. **Verkaufskategorie:** B. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. **Vertrieb:** sanofi-aventis (schweiz) ag, Rue de Veyrot 11, 1217 Meyrin 1 GE.

#### IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:**  
 INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
 Postfach, 4002 Basel  
**Information:** sanofi-aventis (schweiz) ag  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Reno Barth, Dr. pharm. Chantal Schlatter,  
 Winfried Powollik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
 schriftlicher Genehmigung des Verlages