

Degludec – ein neues langsam wirkendes Insulin

# Erwartungen und praktische Erfahrungen

Auch über 90 Jahre nach Entdeckung und Einführung des ersten Insulins (1922/3) gibt es heute noch Weiterentwicklungen mit dem Ziel, die Applikation von Insulin für den Patienten angenehmer zu machen, die Lebensqualität zu erhöhen und die gefürchteten Hypoglykämien zu verringern. Da bis zur Entdeckung der Verzögerungsinsuline durch Hagedorn im Jahre 1936 und bis zur breiten Anwendung von NPH-Insulinen in den 40-er Jahren nur kurzwirksames tierisches Insulin verabreicht wurde und bis in die 80er Jahre keine Blutzuckermessungen durchgeführt werden konnten, war die Blutzuckerkontrolle, gemessen an heutigen Standards, völlig ungenügend. Erst die Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) konnte 1993 zeigen, dass diese Folgekomplikationen durch eine ungenügende Blutzuckereinstellung verursacht wurden und durch eine gute Blutzuckerregulation vermieden werden können. Hypoglykämien sind der limitierende Faktor und können wie im folgenden Artikel gezeigt durch neue Analog Insuline reduziert werden.

**Même plus de 90 ans après la découverte et l'introduction de la première insuline (1922/3), il y a encore des modifications dans le but de perfectionner l'application de l'insuline, d'augmenter la qualité de vie et de réduire la hypoglycémie redoutée. Jusqu'à 1936, l'année de la découverte des insulines retard par Hagedorn l'insuline animale de courte durée d'action a été administrée. Dans les années 40, l'utilisation de l'insuline NPH a suivi et jusqu'aux années 80 aucune mesure de la glycémie a été effectuée. Tous ces facteurs ont contribué au fait que le contrôle glycémique était totalement insuffisant par rapport aux normes d'aujourd'hui. Seul le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) a montré en 1993 que ces complications ont été causées par l'insuffisance du contrôle de la glycémie et qu'elles peuvent être évitées par une bonne régulation de la glycémie. Les hypoglycémies sont le facteur limitant et peuvent être réduites par les nouvelles analogues d'insuline comme documenté dans l'article suivant.**

## Entwicklung neuer Insuline: kurzwirksame Analoge

Folgende Erkenntnisse waren entscheidend dafür, dass man, nachdem die gentechnologische Herstellung von humanem Insulin im Jahre 1983 möglich wurde, die bestehenden Insuline weiterentwickelt hat:

1. Das humane Insulin hat bei subkutaner Applikation einen verzögerten Wirkungsbeginn und eine für die Mahlzeit zu lange Wirkdauer. Deshalb musste das Humaninsulin 30 Minuten vor einer Mahlzeit gespritzt werden und vor der nächsten Mahlzeit eine Zwischenmahlzeit eingenommen werden, um Hypoglykämien zu vermeiden.



Prof. Dr. med. Roger Lehmann  
Zürich

2. Das Basis-Bolus-System oder die Therapie mit einer Insulinpumpe ist anderen Systemen überlegen (Mischinsulin, 2 Mal tägliche Anwendung von Insulin)
3. Da mit Hilfe einer Insulinpumpe keine Verzögerungsinsuline verwendet werden, sind die inter- und intraindividuellen Unterschiede bei der Insulinresorption viel kleiner, und es können tiefere HbA1c-Werte mit weniger Hypoglykämien erreicht werden als mit subkutan applizierten Depotinsulinen (NPH- oder Zinkinsulinen).

Mit der Entwicklung der kurzwirksamen Analoge Lispro (1996), Aspart (1999), Glulisin (2005) wurde der letztgenannte Nachteil aufgehoben, und die Unterschiede zwischen diesen verschiedenen Insulin-Analogen sind minimal. Durch den Austausch von einem oder mehreren Aminosäuren am Insulinmolekül wird die Bildung von Hexameren verhindert, und die Insulinmoleküle liegen entweder in mono- oder dimerer Form vor. Dadurch können die Insuline nach subkutaner Injektion viel schneller resorbiert werden, und die Wirkdauer wird wesentlich verkürzt, weshalb keine Zwischenmahlzeiten eingenommen werden müssen und kein Spritz-Essabstand mehr notwendig ist, was die Lebensqualität deutlich erhöht.

## Erwartungen bei der Entwicklung von Verzögerungsinsulinen

Was bei den kurzwirksamen Insulinen sehr gut gelungen war, erwies sich für die Entwicklung von Verzögerungsinsulinen als viel schwieriger. Nachdem 1946 das erste NPH-Insulin (Insulatard) auf den Markt kam, versuchte man die Wirkdauer durch höhere Zinkkonzentrationen zu erhöhen. Die in den 50-er Jahren entwickelten Lente- und später Ultralente-Insuline hatten zwar eine längere Wirkdauer, aber eine noch höhere intraindividuelle Schwankung bei der Resorption. Mit der Entwicklung von Insulinpens in den späten 80-er Jahren kam noch eine weitere Schwierigkeit dazu. Suspensionen von Insulinen müssen zur Injektion gleichmässig resuspendiert werden. Um eine gute Resuspension zu erreichen, müsste der Insulinpen ca. 20-mal gekehrt werden, was nur von einer Minderheit der Patienten wirklich befolgt wird. Die Folge ist eine noch grössere Schwankung bei der Resorption. Deshalb musste man Insuline entwickeln, welche nicht resuspendiert werden müssen.

Nach intensiver Forschungstätigkeit kamen 54 resp. 58 Jahre nach der Entwicklung von NPH-Insulin zwei neue Insuline mit zwei unterschiedlichen Wirkprinzipien auf den Markt, welche klare Lösungen sind und nicht resuspendiert werden müssen: Glargin und Detemir. Diese Insuline weisen eine viel geringere intraindividuelle Variabilität auf als NPH-Insulin.

### Erwartungen bei der Entwicklung neuer Verzögerungsinsuline. Entwicklung von Insulin Degludec

Da sowohl beim Typ-1-Diabetes als auch beim Typ-2-Diabetes Hypoglykämien für viele negative Auswirkungen verantwortlich gemacht werden, bestand die Herausforderung bei der Weiterentwicklung von neuen Basalinsulinen darin, die Wirkdauer weiter zu verlängern und die Unterschiede bei der Resorption weiter zu reduzieren, so dass ein flaches Insulinprofil praktisch ohne Schwankungen der Wirkung erreicht werden konnte.

Wie bei Detemir wird das Insulinmolekül an der Position B29 mit einer Fettsäure azyliert. Es zeigte sich, dass mit einer Kopplung einer C16-Fettsäure mit der Addition von Zink und Phenol Komplexe von über 1000 Insulinmolekülen erreicht werden können. In der Insulinlösung finden sich bei normalem pH sehr stabile Dihexamere. Diese Verbindung ist so stabil, dass sogar kurzwirksame Analoginsuline dazu gemischt werden können, im Unterschied zu Lantus (saurer pH) und Levemir (instabile Verbindung).

Nach Injektion von Insulin Degludec diffundiert das Phenol schnell weg, wodurch das Zinkmolekül nicht mehr abgedeckt ist und sich die Hexamere über eine Zinkbindung verbinden können. Es entstehen so lange Ketten von Multi-Hexameren. Das Zink diffundiert in der Folge am Anfang und Ende dieser Ketten weg, und es werden einzelne Hexamere freigesetzt, welche in Mono- und Dimere zerfallen und im Kapillarsystem resorbiert werden können. Diese sehr langsame Freisetzung resultiert in einer sehr langen Halbwertszeit. Die mittlere Halbwertszeit ist mit 25,4 Stunden fast doppelt so lang wie die von Glargin (12,5 Stunden). Da die Variabilität bei der Resorption viermal kleiner ist als bei Glargin, können tiefere Blutzuckerspiegel angestrebt werden, ohne vermehrte Hypoglykämien zu riskieren.

### Klinische Erfahrungen mit Insulin Degludec in Studien und in der Praxis

Die Studien mit Degludec (BEGIN-Programm) wurden in über 40 Ländern mit einer aktiven Vergleichssubstanz, sowohl bei Typ-1-Diabetes (n=1578), als auch bei Typ-2-Diabetes (n=4076) durchgeführt.

Eine wichtige Neuerung bei diesem Studienprogramm bestand darin, dass Hypoglykämien in all diesen Studien genau definiert wurden. Falls sich ein Patient bei einer Hypoglykämie nicht mehr selber helfen konnte, handelt es sich um eine schwere Hypoglykämie, falls er sich selber helfen konnte und der Blutzucker < 3,1 mM betrug, wurde dies als leichte Hypoglykämie bezeichnet. Falls der Blutzucker > 3,1 mM betrug, wurde diese Episode trotz Symptomen, welche mit einer Hypoglykämie vereinbar waren, nicht als Hypoglykämie gewertet.

### HbA1c-Senkung

Im Jahre 2008 hat die FDA eine Leitlinie für pharmazeutische Industrien entwickelt, in der sie forderte, dass alle zukünftigen Studien mit Medikamenten zur Blutzuckersenkung auf Non-Inferio-

rität ausgelegt würden, mit identischer HbA1c-Senkung. Dadurch können für neue Medikamente die Häufigkeit und Schwere von Hypoglykämien und anderer Nebenwirkung (v.a. kardiovaskuläre) direkt mit anderen Medikamenten verglichen werden, womit eine Nutzen-Risiko-Analyse erst möglich wird.

### Hypoglykämien

Die gesamten Hypoglykämien konnten in allen Phase-3a-Studien bei Typ-2-Diabetes um 17% und die nächtlichen Hypoglykämien um 32% gesenkt werden. In der grössten bei Typ-2-Diabetes durchgeführten Studie (1030 Insulin-naive Patienten) konnten die gesamten bestätigten Hypoglykämien um 18% und die nächtlichen Hypoglykämien um 36% gesenkt werden.

Dabei ist festzuhalten, dass ganz allgemein bei Typ-2-Diabetes wesentlich weniger Hypoglykämien als bei Typ-1-Diabetes auftreten. Schwere Hypoglykämien waren insgesamt selten, konnten aber bei Insulin-naiven Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Degludec um 86% gegenüber Glargin reduziert werden.

Beim Typ-1-Diabetes mellitus war nur die Senkung der nächtlichen Hypoglykämien in der Erhaltungsphase um 25% signifikant.

### Erfahrungen in der Praxis

Insulin Degludec wurde im Juni 2013 in der Schweiz eingeführt. Wie sehen die grundsätzlichen Erfahrungen ein Jahr nach Einführung aus, nachdem die klinischen Studien bei gleichem HbA1c eine deutliche Senkung von Hypoglykämien gezeigt haben?

Im USZ wurden seit Einführung mehr als 250 Patienten mit Degludec behandelt. Initial wurde Degludec v.a. bei Typ-1-Diabetes mellitus eingesetzt, weil mehr Hypoglykämien auftreten und Variabilitätsunterschiede bei der Resorption grössere Auswirkungen haben.

Auf die offene Frage, ob sie nach der Umstellung auf Degludec einen Unterschied bemerkt hätten, gaben ca. 2/3 der Patienten eine grössere Stabilität und einen geringeren Insulinbedarf an.

Bei einer genaueren Analyse zeigte sich, dass der Insulinbedarf nicht nur beim basalen Insulin um ca. 10% gesenkt werden konnte, sondern auch um ca. 10% beim prandialen Insulin. Dies war auch bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht unterschiedlich.

Im Unterschied zu den Zulassungsstudien, in denen in beiden Gruppen das gleiche HbA1c erreicht werden musste, konnte auch das HbA1c bei beiden Typen des Diabetes um 0,5–1,0% gesenkt werden. Trotz des tieferen HbA1c-Wertes konnten auch die Hypoglykämien, definiert als gemessene Glukose < 2,8 mM und dokumentiert im DIABASS, beim Typ-1-Diabetes um ca. 25% und bei Typ 2 um 40% gesenkt werden, wobei Hypoglykämien bei Typ 1 viermal häufiger auftraten.

Generell war zu beobachten, dass mit Insulin Degludec deutlich mehr Werte im Zielbereich lagen als mit einem anderen Insulin.

### Gibt es Hinweise für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko?

Die amerikanische Zulassungsbehörde hat nach den umstrittenen Resultaten von Rosiglitazon beschlossen, dass alle zukünftigen oralen Antidiabetika vor der Zulassung zeigen müssen, dass sie kardiovaskulär unbedenklich sind. Bei der Planung des BEGIN-Programms galt dies nicht für Insuline. In der Zwischenzeit wurden

diese kardiovaskulären Endpunkt-Studien auch für Insuline verlangt. Da die Zulassungsstudien nicht für kardiovaskuläre Sicherheit ausgelegt wurden, gab es zu wenige kardiovaskuläre Ereignisse (n=80), um eine aussagekräftige Feststellung machen zu können (0,9% Ereignisse für Degludec und 0,8% für Glargin). Deshalb wurde 2013 die DEVOTE Studie mit 7500 Patienten initiiert, welche nach einer Laufzeit von 5 Jahren 2018 die kardiovaskuläre Sicherheit belegen soll.

## Schlussfolgerungen

### Variabilität und Hypoglykämien

Die Häufigkeit von Hypoglykämien wird oft unterschätzt. 60% der Patienten mit Typ-1-Diabetes und 50% der Patienten mit Typ-2-Diabetes hatten in Studien, bei der eine kontinuierliche Glukosemessung (CGMS) verwendet wurde, unerkannte Hypoglykämien; 50–70% davon geschahen nachts.

Bis anhin mussten Basalinsuline immer zur gleichen Zeit injiziert werden, und die Variabilität der Resorption und des Blutzucker senkenden Effektes war ein grosses Problem. Diese hohe Variabilität führte oft dazu, dass Blutzuckerziele erhöht wurden, um vermehrte nächtliche Hypoglykämien zu vermeiden. Zudem verfügten die bisher erhältlichen Basalinsuline v.a. bei tieferen Dosierungen nicht über eine Wirkdauer von 24 Stunden.

Hypoglykämien sind auch mit kardiovaskulären Ereignissen verknüpft wie verminderter koronarer Blutfluss, Auftreten von Angina pectoris, Verlängerung des QT-Intervalls, Rhythmusstörungen (Kammerflimmern) und einer erhöhten Mortalität.

Die ersten Erfahrungen mit Degludec haben gezeigt, dass die Blutzuckereinstellung verbessert werden kann (besseres HbA1c

und weniger Hypoglykämien), sogar wenn einzelne Dosen vergessen oder erst am nächsten Tag gespritzt werden.

### Preis/Leistung/Sicherheit

Der etwas höhere Preis wird durch den ca. 10% geringeren Insulinbedarf und die geringere Zahl von Hypoglykämien kompensiert.

Mit den Resultaten der kardiovaskulären Endpunkt-Studie DEVOTE kann Ende 2018 gerechnet werden.

### Fazit für die Praxis

Bei welchen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus würde ich Degludec verwenden?

- ▶ Patienten, welche neu auf Insulin eingestellt werden (initial tiefere Dosen, welche bei anderen Insulinen keine 24 Stunden Wirkung zeigen)
- ▶ Patienten, welche ab und zu Bedtime-Insulin vergessen
- ▶ Patienten mit Angst vor Hypoglykämien
- ▶ Frühe Insulintherapie (wie bei Origin)
- ▶ Jüngere Patienten mit tiefen individuellen HbA1c-Zielen und damit einem grösseren Hypoglykämierisiko

### Prof. Dr. med. Roger Lehmann

Klinik für Endokrinologie und Diabetologie  
UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich  
roger.lehmann@usz.ch

### Der Autor deklariert folgende Interessenkonflikte:

Teilnahme an Advisory Boards oder honorierte Vorträge für praktizierende Ärzte für Eli Lilly, Sanofi und Novo Nordisk.

### Take-Home Message

- ◆ Die einzigartige Entwicklung eines Basalinsulins mit viel längerer Wirkdauer, mit einem flacheren Wirkprofil und einer geringeren Variabilität der Wirkung und der Resorption führt zu einem sichereren Insulin mit weniger Hypoglykämien
- ◆ Degludec eignet sich für Patienten mit Hypoglykämien, welche keine Insulin-Pumpe möchten
- ◆ Patienten, welche geringe Dosen langwirksames Insulin spritzen (1- oder 2mal täglich)
- ◆ Bei häufiger Zeitverschiebung
- ◆ Patienten, die nur 1 mal ein langwirksames Insulin spritzen möchten
- ◆ Patienten mit ausgeprägten Blutzuckerschwankungen

### Message à retenir

- ◆ Le développement unique d'une insuline basale avec une durée d'action plus longue, avec un profil d'action beaucoup plus plat et une moindre variabilité des effets et de la résorption résulte dans une insuline plus sûre avec moins d'hypoglycémies.
- ◆ Le degludec est approprié pour les patients qui ne veulent pas de pompe à insuline
- ◆ Les patients qui prennent de faibles doses d'insuline à action prolongée (1 ou 2 fois par jour)
- ◆ Lors des changements fréquents des zones horaires
- ◆ Chez des patients qui préfèrent une seule injection d'insuline de longue durée d'action
- ◆ Chez des patients atteints de variations de la glycémie prononcées