

Insulin glargin 100E/ml und Lixisenatid (Suliqua®)

Bessere HbA_{1c}-Reduktion durch den kombinierten Einsatz eines Basalinsulins mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten

Ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit Diabetes Typ 2 erreicht den HbA_{1c}-Zielwert nicht, was zu ernsthaften mikro- und makrovaskulären Komplikationen führen kann (1-3). In einem Symposium zeigten Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Universitätsspital, Zürich und Dr. med. Martin Lucas, Doktorhuus, Zürich-Affoltern, anhand von Daten und einem Beispiel aus der Praxis auf, welche Möglichkeiten Suliqua®, die Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und dem prandialen GLP-1-Rezeptoragonisten Lixisenatid, bietet, um den HbA_{1c}-Zielwert zu erreichen.

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) empfiehlt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen HbA_{1c}-Zielwert von unter 7% (4). Daten aus dem SwissDiab Register machen jedoch deutlich, dass 44% der Patienten mit Diabetes unter einer Behandlung mit oralen Antidiabetika (OAD), Insulin, GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) oder Kombinationen diesen Zielwert nicht erreichen (1). «Bei etwa einem von vier Patienten wird nicht einmal ein HbA_{1c}-Wert von unter 7,9% erreicht», betonte Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Universitätsspital, Zürich. Sowohl von der Seite der Patienten, aber auch der Ärzte, gibt es verschiedene Gründe dafür, weshalb die Therapie nicht so intensiv gewählt wird, wie es für das Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts notwendig wäre. «Patienten haben Angst vor einer Gewichtszunahme und sie sind frustriert, weil sie den Ziel-

wert nicht erreichen. Eine Dosiserhöhung oder zusätzliche Medikamente bzw. Insulin bedeutet für sie, dass sie kränker sind», beschrieb der Redner. «Die Angst vor Hypoglykämien dagegen besteht bei Patienten und Ärzten gleichermaßen. Letztere scheuen sich zudem vor zu komplizierten Therapieschemen.»

HbA_{1c}-Wert beeinflusst Komplikationsrisiko

Eine ungenügende Reduktion des HbA_{1c}-Werts kann jedoch ernsthafte Folgen nach sich ziehen. So identifizierte eine schwedische Kohortenstudie einen HbA_{1c} -Wert ausserhalb des Zielbereichs als wichtigsten Risikofaktor für das Erleiden eines akuten Myokardinfarkts bzw. Schlaganfalls (2). Aus Untersuchungen mit an Typ-1-Diabetes erkrankten Patienten ist zudem bekannt, dass eine kumulative, erhöhte Glukose-Exposition über die Zeit,

ausgedrückt in HbA_{1c}-Jahren, der wichtigste Prädiktor für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie ist (3). Dabei wird nicht nur die Diabetes-Dauer, sondern auch das Ausmass des erhöhten HbA_{1c} während dieser Zeit miteingerechnet.

Bei Diabetes Typ 2 handelt es sich zudem um eine progressive Erkrankung. Die Insulinproduktion nimmt mit zunehmender Dauer der Erkrankung und steigendem Alter der Betroffenen ab. «Daher ist eine schrittweise Intensivierung der Therapie notwendig, um die glykämische Kontrolle zu erhalten. Die Gabe von Insulin ist bei vielen Patienten ab einem bestimmten Zeitpunkt unausweichlich», so Prof. Lehmann. Ist eine injizierbare Therapie notwendig, sollte sie jedoch nicht nur möglichst gut wirksam, sondern auch einfach zu verabreichen sein und eine maximale Sicherheit bieten.

Stärkere HbA_{1c}-Reduktion mit Insulin plus GLP-1-RA

Rosenstock et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass nach dem Versagen einer Behandlung mit oralen Antidiabetika der Effekt auf den HbA_{1c}-Wert am grössten ist, wenn eine Behandlung mit einem GLP-1-RA und einem Basalinsulin gleichzeitig (d.h. innerhalb von weniger als 30 Tagen) und nicht sequentiell gestartet wird (Abb. 1) (5). Nach 6 Monaten lag der Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von unter 7% bei 24,4% und damit höher als in den Patientengruppen mit einer sequentiellen Initiierung der Therapie. Eine grosse dänische Kohortenstudie mit über 66 000 Diabetes-Patienten ergab zudem, dass die Dreierkombination Metformin, Basalinsulin und GLP-1-RA über ein Follow-up von 5 Jahren mit einem sehr viel niedrigeren Risiko für das Auftreten

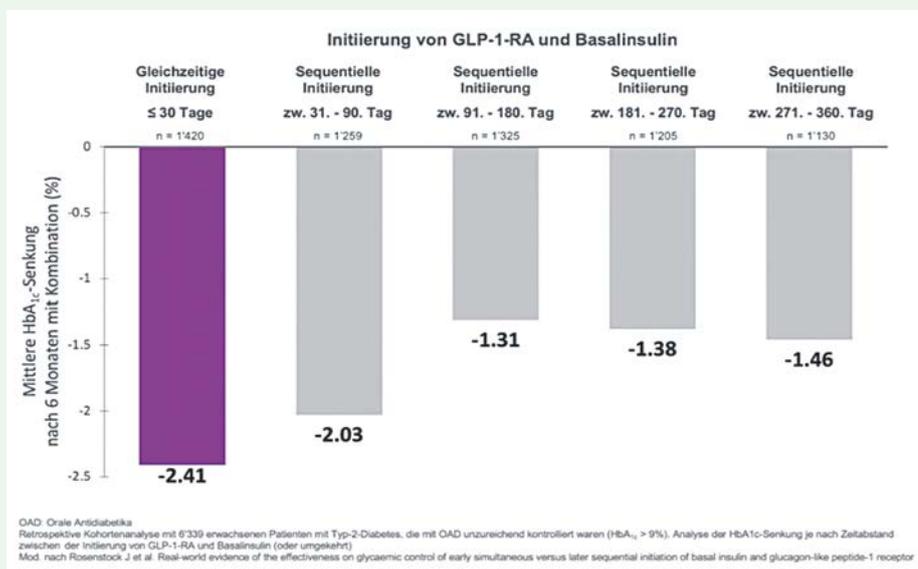


Abb. 1: Stärkere HbA_{1c}-Reduktion bei gleichzeitiger Initiierung einer Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten und Basalinsulin (nach Versagen einer Behandlung mit oralen Antidiabetika) (5).

eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (3-Punkte MACE) bzw. Tod (alle Ursachen) einherging als die Kombination aus Metformin und Basalinsulin (6).

Einfache Kombinationstherapie: Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®)

Eine einfache Möglichkeit, eine Behandlung mit einem Basalinsulin und einem GLP-1-RA gleichzeitig zu beginnen, stellt Suliqua®, die Fixkombination von Insulin glargin 100E/ml und dem prandialen GLP-1-RA Lixisenatid, dar. Diese Fixkombination erreichte bei mit OAD vorbehandelten Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von mindestens 9% eine Reduktion um bis zu 3% (7). Bei Diabetes-Patienten, die unter einer bestehenden Therapie mit einem GLP-1-RA eine ungenügende Reduktion des HbA_{1c}-Wertes aufwiesen, bewirkte die Umstellung auf die fixe Kombination von Insulin glargin 100E/ml und Lixisenatid eine weitere Senkung des HbA_{1c}-Werts, dies unabhängig vom Ausgangswert (8).

Suliqua® verfügt über ein gut dokumentiertes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil (9). «Insbesondere weist die Kombination im Vergleich zu einem Basalinsulin kein höheres Hypoglykämierisiko auf», betonte Prof. Lehmann. Suliqua® ist in der Form von 2 Pens verfügbar. Der gelbe Pen (Suliqua® 100/50) enthält 50 µg Lixisenatid und 100 Einheiten Insulin glargin pro Milliliter und ermöglicht eine tägliche Injektion von 10 bis 40 Dosis-schritten. Der grüne Pen (Suliqua® 100/33) eignet sich für Patienten, die hohe Insulindosen brauchen, da er die Verabreichung von 30 bis 60 Dosis-schritten erlaubt. Welcher Pen und welche Startdosis gewählt werden soll, hängt von der bisherigen Behandlung und vom Insulinbedarf des Patienten ab (9). Die Applikation erfolgt einmal pro Tag, innerhalb

| | HbA _{1c} | Gewicht | BMI |
|---------------------|-------------------|--------------|------------------------------|
| Vor Suliqua® | 8,7 % | 87 kg | 34,0 kg/m² |
| Mit Suliqua® | 7,2% | 84 kg | 32,8 kg/m² |

| | Blutzucker (mmol/l) | | | |
|---------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|
| | Nüchtern (6:00) | präprandial (Mittag, 11:30) | präprandial (Abend, 16:00) | Bedtime (22:00) |
| Vor Suliqua® | 9,5 | 8,1 | 11,8 | 10,1 |
| Mit Suliqua® | 6,9 | 5,2 | 7,4 | 7,2 |

Abb. 2: Werte der vorgestellten Patienten sowie drei Monate nach Beginn einer Behandlung mit Metformin 1000 (0-1-1) und der Fixkombination aus Insulin glargin 100E/ml und Lixisenatid (Suliqua®).

von 60 Minuten vor derjenigen (Haupt-) Mahlzeit, die für die Patienten am praktischsten ist (jeden Tag zur gleichen Zeit).

Beispiel aus der Praxis

Im zweiten Teil des Symposiums stellte **Dr. med. Martin Lucas**, Doktorhuus, Zürich-Affoltern, den Fall einer Patientin aus seiner Praxis vor. Es handelte sich dabei um eine 59-jährige, in Teilzeit angestellte Frau. Mit Ausnahme des Diabetes mellitus litt sie an keinen weiteren Erkrankungen, war jedoch deutlich adipös (BMI 34,0 kg/m²). Nach mehrfacher Therapieumstellung aufgrund einer ungenügenden Blutzuckerkontrolle erhielt sie zuletzt eine Behandlung mit Gliclazid, Metformin/Empagliflozin sowie Dulaglutid. «Ihr HbA_{1c} lag unter dieser Therapie bei 8,7% mit einer steigenden Tendenz. Die Blutzuckerwerte lagen kaum einmal unter 10mmol/l», beschrieb Dr. Lucas (Abb. 2). Seine Behandlungsziele zu diesem Zeitpunkt waren, den HbA_{1c}-Wert auf unter 6,5% zu reduzieren, die Therapie zu vereinfachen und

so die Compliance zu erhalten, sowie eine Gewichtsabnahme und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Daher war für ihn der Zeitpunkt gekommen, ein Basalinsulin in die Behandlung dieser Patientin zu integrieren. Er behielt die Gabe von Metformin bei (1000 mg, 0-1-1), setzte zusätzlich aber die fixe Kombination aus Insulin glargin 100E/ml und Lixisenatid ein und titrierte die Dosis systematisch auf. Bereits nach 14 Tagen berichtet der Ehemann der Patientin, dass seine Frau aktiver war und besser schlafen konnte. Nach 3 Monaten lag der HbA_{1c} bei 7,2% und der BMI bei 32,8kg/m² (vgl. Abb. 2). Der Nüchtern-Blutzuckerwert betrug 6,9 mmol/l und lag nach der körperlichen Arbeit präprandial bei 5,2 mmol/l. Nachmittags und abends lagen die Werte zwischen 7 und 8 mmol/l. «Zusammenfassend erwies sich die Behandlung mit Suliqua® bei dieser Patientin als einfach und wirksam. Die Blutzuckerkontrolle wurde verbessert, das Gewicht reduzierte sich und die Lebensqualität wurde besser», schloss Dr. Lucas.

Referenzen:

- Schimke KE et al. Compliance with guidelines for disease management in diabetes: results from the SwissDiab Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000454.
- Rawshani A et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633-44.
- Hatz K et al. The prevalence of retinopathy in patients with type 1 diabetes treated with education-based intensified insulin therapy and its association with parameters of glucose control. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;148:234-39.
- Lehmann R et al. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/ SSED) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (2020). Verfügbar unter: www.sgedssed.ch/diabetologie/sged-empfehlungen-diabetologie, zuletzt aufgerufen am 6. Juli 2021.
- Rosenstock J et al. Real-world evidence of the effectiveness on glycaemic control of early simultaneous versus later sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:2295-2304.
- Jensen MH et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users. *Diabetes Care* 2020;43:1209-18.
- Davies MJ et al. Glycaemic benefit of iGlarLixi in insulin-naïve type 2 diabetes patients with high HbA_{1c} or those with inadequate glycaemic control on two oral antihyperglycaemic drugs in the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1967-72.
- Rosenstock J et al. Switching to iGlarLixi versus continuation of a daily or weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) in insufficiently controlled type 2 diabetes: A LixiLan-G trial subgroup analysis by HbA_{1c} and GLP-1 RA use at screening. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:1331-1341.
- Fachinformation Suliqua®, www.swissmedinfo.ch

Suliqua® Kurzfachinformation siehe Seite 39.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: lic. phil. Regula Patscheider

Quelle: Satellitensymposium «Die Strategie zum Erfolg bei der injizierbaren Diabetestherapie - Von Anfang an zum Ziel statt Schritt für Schritt». Update Refresher Allgemeine Innere Medizin, Forum für medizinische Fortbildung. 10. Juni 2021 (virtuell).

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von **Sanofi-Aventis (Schweiz) AG**, Vernier

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach