Degludec – ein neues langwirkendes Insulin

Marc Y. Donath
Universitätsspital Basel

Wirkmechanismus

Degludec (Tresiba®) ist ein Basalinsulin, das nach subkutaner Injektion lösliche Multi-Hexamere bildet. Diese formen ein Depot, aus dem kontinuierlich und langsam Degludec in den Blutkreislauf abgegeben wird. Die molekulare Struktur von Degludec ist im Aufbau ähnlich wie Humaninsulin, nur dass ein Threonin fehlt, an dessen Stelle eine an einem Lysin angehängte C16-Fettsäure verbunden mit einer Glutaminsäure als Platzhalter tritt. Diese Struktur erlaubt dem Insulin die subkutane Bildung von Hexameren, die sich in Multi-Hexamere aufreihen. Diese langkettigen Moleküle führen dann zur langsamen Abgabe in den Blutkreislauf. Durch die Bindung der Fettsäure an das Albumin wird eine zusätzliche Verlängerung der Halbwertszeit gewährleistet, die auf ca. 42 Stunden geschätzt wird.

Weniger Hypoglykämien durch geringere intraindividuelle Variabilität

Durch die sehr lange Halbwertszeit und den Freisetzungsmechanismus zeigt Degludec eine sehr geringe Variabilität, was die Abnahme von nächtlichen Hypoglykämien erklärt. In mehreren Studien mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes-Patienten wurde Insulin Degludec mit Insulin Glargin verglichen: Es wurde kein Unterschied am Bedarf an Insulin festgestellt, um den gleichen HbA_{1c}-Wert aufrechtzuerhalten [1]. Es zeigten sich jedoch weniger Hypoglykämien in jener Gruppe, die mit Degludec behandelt wurde. Eine Hypoglykämie wurde als Glukosewert unter 3,1 mmol/l definiert. Allerdings muss die Bedeutung dieses Ergebnisses relativiert werden, da die absolute Rate der Hypoglykämien, die durch ein Basalinsulin verursacht werden, grundsätzlich relativ tief ist.

Flexible Anpassung des Verabreichungszeitpunkts

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass dank der langen Halbwertszeit von Degludec die gleichen Ziele puncto Glukosekontrolle erreicht werden können, selbst wenn man die Applikationszeit innerhalb von 48 Stunden variiert (einmal nach 8 Stunden und einmal nach 40 Stunden appliziert). Die Zahl der Hypoglykämien nimmt dabei nicht zu. Werden jedoch nur drei Injektionen pro Woche verabreicht, erhöht dies die Hypoglykämiegefahr [2].

Stellenwert im Vergleich mit anderen Insulinen

Folgende Eigenschaften lassen sich, gestützt auf bisherige Studien, Degludec zuordnen: Es ist ein sehr stabiles Langzeitinsulin mit geringerem Hypoglykämierisiko. Hypoglykämien sind bei Patienten mit Diabetes sicherlich ein unterschätztes Risiko, denn Hypoglykämien führen kurzfristig zu unangenehmen Symptomen, die zusätzlich zur psychosozialen Belastung längerfristig die Compliance der Patienten beeinträchtigen können. Zudem ist möglicherweise ein wesentlicher Teil der Langzeitkomplikationen nicht nur durch hyperglykämische, sondern auch durch hypoglykämische Ereignisse bedingt. Bei einer Hypoglykämie verhungert eine Zelle, wodurch sie schneller in die Apoptose gehen kann. Hypoglykämien führen auch zur Freisetzung von Stresshormonen, die Arrhythmien und Vasokonstriktionen verursachen können. Wahrscheinlich sind in der Ätiologie der Hypoglykämien nicht die Langzeitinsuline die Hauptfaktoren, sondern eher die kurzwirkenden Insuline und Sulfonylharnstoffe. Trotzdem können Langzeitinsuline vor allem zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen.

Eine weitere nennenswerte Eigenschaft ist die lange Halbwertszeit; sie erlaubt es, einen variablen Abstand zwischen den Injektionen einzuhalten. Den Patienten wird weiterhin empfohlen, sich täglich möglichst immer zur gleichen Tageszeit Insulin zu injizieren. Wird die Applikation mit Degludec jedoch vergessen, so kann sie zu einem späteren Zeitpunkt mit gleicher Dosierung verabreicht werden. Ein Minimum von acht Stunden zwischen den Injektionen muss allerdings immer eingehalten werden. Obwohl es von der Herstellerfirma nicht empfohlen wird, gibt es gewisse Situationen, in denen eine dreimal wöchentliche Insulininjektion von Vorteil sein kann, so zum Beispiel bei zu pflegenden Patienten, die sich das Insulin nicht selbst injizieren und nicht täglich von fremder Hilfe profitieren können.

Da wie bei jedem neuen Medikament die Langzeitwirkung nicht bekannt ist, sollte mit einer gewissen Vorsicht vorgegangen werden. Obwohl nicht durch Daten belegt, ist es eher unwahrscheinlich, dass sich unerwartete Komplikationen manifestieren werden, da es sich bei Degludec um ein Insulin handelt, das sich gleich wie das endogene Insulin an seinen Rezeptor bindet. Von der FDA wurde eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie verlangt. Wir interpretieren dies jedoch mehr als eine grundsätzliche Forderung, die bei allen neuen Antidiabetika erhoben wird, als im Sinne eines spezifischen Ri-

Marc Donath ist Berater für AstraZeneca, Bristol-Myers Squib, Merck, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier und Takeda.

sikos von Degludec. Degludec ist ca. 20% teurer als herkömmliche Basisinsuline. Es sei jedoch erwähnt, dass der Bedarf an Insulin durch die geringere Variabilität etwas tiefer ausfällt und Insuline insgesamt nicht sehr teuer sind.

Indikation und konkretes Vorgehen

Basierend auf den bisherigen Ausführungen empfehlen wir, Degludec bei folgenden Patienten in Betracht zu ziehen:

1. Patienten, die einen unregelmässigen Alltag haben, bedingt durch den Beruf, Reisen in verschiedenen Zeitzonen, längeres Aufbleiben mit längerem Ausschlafen sowie bei Schichtarbeiten. Die Lebensqualität wird erheblich gebessert, da der Patient das Insulin nicht mitnehmen muss, keinen Wecker zu stellen braucht, um das Insulin zu spritzen, und nicht immer gestresst ist, den Zeitpunkt zu verpassen. Damit verbunden ist auch eine bessere Compliance.
2. Bei Patienten mit nächtlichen Hypoglykämien und bei nicht erklärbaren Glukoseschwankungen.

Bei einer initialen Dosierung von Degludec ist ein Steady-state erst in drei Tagen zu erreichen. Deshalb sollte die Dosierung nicht vorher angepasst werden. Des Weiteren empfiehlt sich bei einer Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Degludec bei gut eingestellten Patienten eine Dosisreduktion um ca. 20%, da durch die geringere Variabilität von Degludec auch weniger Insulin benötigt wird. Um die Dosis anzupassen, ist heutzutage ein sogenanntes *Treat-to-target*-Schema sehr hilfreich. Dabei wird ein Ziel-Blutzuckerwert festgelegt, zum Beispiel 5,5 mmol/l. Nach dreitägiger Insulininjektion wird der Nüchtern-Glukosewert bestimmt. Fällt dieser höher aus als 5,5 mmol/l, empfiehlt sich eine Dosiserhöhung um 2 Einheiten. Nach drei weiteren Tagen wird wieder kontrolliert und eine entsprechende Anpassung gemacht.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Marc Y. Donath
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
marc.donath[at]usb.ch

Literatur

1 Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al: Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15:175–84.
2 Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al: Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1154–62.