

Jubiläumsschlaglicht: Diabetologie

Diabetestherapie im Wandel – Evolution und Revolution mit Fokus auf die Betroffenen

Dr. med. Vera Lehmann, Prof. Dr. med. Dr. phil. Lia Bally, Prof. Dr. med. Christoph Stettler, Prof. Dr. med. Markus Laimer

Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Inselspital Bern, Bern



Vera Lehmann

Zum 20-Jahr-Jubiläum des *Swiss Medical Forum* werfen wir einen Blick zurück in die Geschichte der Diabetestherapie und fokussieren auf die wichtigsten und prägendsten Errungenschaften der Diabetesforschung in den letzten 20 Jahren.

100 Jahre Insulin

Das Jahr 2021 ist in zweierlei Hinsicht ein Jubiläumsjahr – wir feiern 20 Jahre *Swiss Medical Forum* und 100 Jahre Insulin. Seit Einführung der Insulintherapie im Jahre 1921 hat sich die Diabetestherapie stetig verbessert. Insbesondere die letzten 20 Jahre haben für Betroffene und ihre Behandlungsteams massgebende Entwicklungen hervorgebracht. Nachfolgend gehen wir auf die wichtigsten Neuerungen in den Bereichen Insulinanaloga, Nicht-Insulin-Antidiabetika, Glukosemessung und Insulinabgabesysteme ein.



Lia Bally

Neue Wirkstoffe, kontinuierliche Glukosemessung und «Closed-Loop»-Systeme

Von den weltweit 460 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus sind etwa 30% auf eine Insulintherapie angewiesen. Für Personen mit Typ-1-Diabetes-mellitus (T1DM) ist Insulin auch 100 Jahre nach dessen erster therapeutischer Anwendung ein elementarer Bestandteil der Therapie. Vor rund 20 Jahren wurden in der Schweiz die ersten schnell- und langwirksamen Insulinanaloga eingeführt. Jüngste Entwicklungen umfassen ultraschnell wirksame Analoga, die sich durch ein noch schnelleres An- und Abfluten der Insulinwirkung auszeichnen und so postprandiale Glukosespitzen und akkumulationsbedingte Hypoglykämien weiter reduzieren. Die neuesten ultralang wirksamen Basalinsuline minimieren Hypoglykämien durch längere Wirkdauer und stabilere Wirkprofile. Trotz all dieser Entwicklungen kann mit der subkutanen Insulintherapie das physiologische 3:1-Verhältnis der Insulinexposition von Leber und peripheren Geweben noch nicht



Christoph Stettler



Markus Laimer

vollständig simuliert werden. Alternativen wie inhalatives Insulin sind in der Schweiz nicht zugelassen, andere Formen wie orale oder leberspezifische Insuline sind Gegenstand der Forschung.

Auch bei den Nicht-Insulin-Antidiabetika zeigten sich in den letzten 20 Jahren grosse Fortschritte. Bis um die Jahrtausendwende war die Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) durch Biguanide, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Glitazone geprägt. Während Metformin weiterhin als medikamentöse Erstlinien-Therapie des T2DM etabliert ist, wurde das Repertoire an Add-on-Therapien um drei Wirkstoffklassen erweitert: DPP-4-Hemmer (DPP-4i), GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) und SGLT-2-Hemmer (SGLT-2i). Die Entschlüsselung des Inkretin-Effekts (blutzuckerabhängige Anregung der endogenen Insulinausschüttung bei oraler Glukoseaufnahme durch Darmhormone) ebnete den Weg für die Entwicklung der GLP-1-RA und DPP-4i. Gerade die GLP-1-RA werden aufgrund ihrer potenten Effekte auf die Glukosekontrolle und der positiven Effekte auf Gewichtsreduktion und kardiovaskuläre Endpunkte zunehmend eingesetzt. Aufgrund des gewichtsreduzierenden Effekts haben die GLP-1-RA auch einen Platz in der Adipositas-therapie eingenommen. Seit April 2020 ist Liraglutid als adjuvante Pharmakotherapie zur Gewichtsreduktion bei Personen mit einem «Body Mass Index» (BMI) ≥ 35 kg/m² (oder ≥ 28 kg/m² mit assoziierter Komorbidität) begleitend zu Kalorienrestriktion und körperlicher Aktivität kassenpflichtig.

Eine weitere neuere Wirkstoffklasse sind die SGLT-2i. Neben einer signifikanten HbA_{1c}-Senkung (durchschnittlich $-0,6\%$ bei T2DM) wurden kardio- und renoprotektive Effekte nachgewiesen. Seit August 2020 ist Dapagliflozin deshalb auch bei Personen ohne Diabe-

tes für die ergänzende Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] $\leq 40\%$) und bei chronischer Niereninsuffizienz zur Senkung des Progressionsrisikos zugelassen. Daneben könnten auch Menschen mit T1DM unter bestimmten Voraussetzungen von einer Add-on-SGLT-2i-Therapie profitieren. Die Therapie mit Dapagliflozin führte zu einer durchschnittlichen HbA_{1c}-Senkung um 0,4%, reduzierte Glukoseschwankungen, Insulinbedarf und Gewicht, ohne das Hypoglykämierisiko zu erhöhen. Add-on-Dapagliflozin war entsprechend bis vor kurzem seitens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) unter bestimmten Voraussetzungen auch für Menschen mit T1DM zugelassen, in der Schweiz bestand diesbezüglich bisher keine Zulassung. Allerdings wurde die europäische Zulassung nun zu Ende Oktober aufgehoben, da die zuständige Firma und die EMA gemeinsam die Risiken für Ketoazidosen als zu gross erachten.

Als weiterer Eckpfeiler der modernen Diabetestherapie hat sich das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM) etabliert. Wir unterscheiden zwischen CGM-Systemen, die kontinuierlich Messwerte an ein Empfängergerät senden, und «Flash Glucose Monitoring» (FGM)-Systemen, bei denen die Glukosewerte mit einem Lesegerät aktiv abgerufen werden müssen. Die Glukosemessung erfolgt dabei im subkutanen Fettgewebe mittels eines fadenförmigen und enzymbeschichteten Sensors. Im Vergleich zu den herkömmlichen kapillären Blutzuckermessungen liefern CGM-/FGM-Systeme einen dynamischen Glukoseverlauf, was den Betroffenen erlaubt, Glukoseabweichungen zu antizipieren und therapeutisch zu intervenieren. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass Betroffene durch die Anwendung dieser Systeme selbstbewusster und motivierter in Bezug auf das Diabetesmanagement sind. Zudem ermög-

lichen CGM-/FGM-Systeme den Behandlungsteams, die Diabeseinstellung ganzheitlicher zu erfassen und die Therapie präziser und situativer anzupassen. Für CGM-/FGM-Systeme konnte in diversen Studien eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle mit Reduktion von Hypoglykämien gezeigt werden.

In der Behandlung des Typ-1-Diabetes stellen Insulinpumpen mittlerweile die Therapie der ersten Wahl dar. Die Kopplung von Insulinpumpen mit CGM-Systemen unter Zwischenschaltung von Kontrollalgorithmen führte zur Entwicklung sogenannter «Closed-Loop»-Systeme (Abb. 1), die die Insulintherapie in der letzten Dekade revolutioniert haben. Diese geschlossenen Regelkreise ermöglichen eine automatisierte und bedarfsgerechte Insulinabgabe mit dem Ziel, die Glukosekontrolle zu verbessern und Betroffene hinsichtlich des Therapieaufwands zu entlasten. Dabei wird zwischen «Fully Closed-Loop»-Systemen (FCL), die autonom funktionieren, und «Hybrid Closed-Loop»-Systemen (HCL), die einen Input des Nutzers wie Mahlzeitenankündigungen benötigen, unterschieden. Aktuell ist kein FCL-System in der Schweiz zugelassen, es gibt jedoch robuste Evidenz, dass diese Systeme im stationären Setting [1], bei (par)enteraler Ernährung [2] oder bei Dialysepatienten [3] die Glukosekontrolle signifikant verbessern. Hingegen sind seit wenigen Jahren verschiedene HCL-Systeme kommerziell erhältlich und werden mit grossem Erfolg primär bei T1DM eingesetzt.

Beurteilung und Zusammenfassung

Zu den wichtigsten Entwicklungen in den letzten 20 Jahren Diabetestherapie zählen die neuen Insulinanaloga mit optimierter Pharmakokinetik, die Nicht-Insulin-Antidiabetika mit zusätzlichen positiven Effekten auf assoziierte Komorbiditäten, das kontinuierliche Glukosemonitoring und die «Hybrid»-/«Closed-Loop»-Systeme mit adaptiver Insulinabgabe. Für Menschen mit Diabetes führen diese Fortschritte insbesondere zu mehr Autonomie und Empowerment, und zwar auf vielfältige Weise und in allen Lebensabschnitten. Trotz all dieser Entwicklungen sind Lifestyle-Massnahmen wie Bewegungsförderung und Ernährungsoptimierung weiterhin ein zentraler Bestandteil der Diabetestherapie und sollten neben der Fülle an neuen therapeutischen Möglichkeiten im Patientengespräch nie zu kurz kommen.

Blick in die Zukunft

Vielversprechend ist die Entwicklung von noch länger wirksamen Insulinanaloga, beispielsweise in Form von

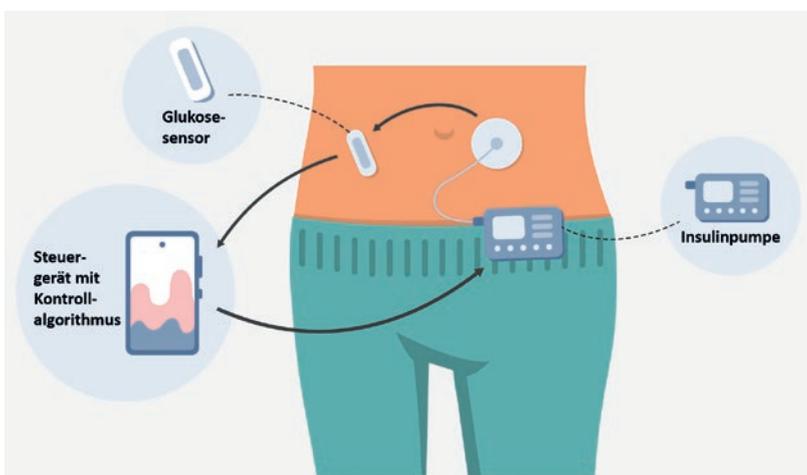


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Closed-Loop-Systems.

einmal wöchentlich appliziertem Basisinsulin [4]. Im Bereich der Nicht-Insulin-Antidiabetika wird die Kombination aus den Darmhormonen GLP-1 und GIP mit potenten Effekten auf Glukosekontrolle und Gewichtsreduktion untersucht [5]. Neben den medikamentösen und technologischen Entwicklungen wird auch die Forschung im Bereich der Inselzelltransplantation weiter betrieben, zum Beispiel mit enkapsulierten Inselzellen. «Closed-Loop»-Systeme werden zunehmend nutzerfreundlich und durch präzisere CGM-Sensoren, noch schneller wirksame Insulinanaloga, Zugabe von Hormonen wie Glukagon oder Amylinanaloga («multiple-hormone artificial pancreas») oder Integration von Bewegungs- und Ernährungsdaten nochmals verbessert. Bei der integrativen Datenanalyse profitieren wir bereits jetzt von Methoden der künstlichen Intelligenz (KI). Mit neuen Technologien werden zunehmend grössere Datenmengen generiert, in denen KI-Methoden komplexe Muster erkennen und als so-

nannte «Decision-Support»-Systeme Betroffene und ihre Behandlungsteams unterstützen können. Zudem ermöglicht es die Digitalisierung, telemedizinische Applikationen zu entwickeln, die den Betroffenen basierend auf den gewonnenen Daten unmittelbar Therapieempfehlungen ausgeben können. Auch wenn bezüglich KI und Digitalisierung zunächst gewisse regulatorische und datenschutzrechtliche Fragen beantwortet werden müssen, eröffnen sich dabei enorme Chancen und Möglichkeiten zum Nutzen und Wohle der Patientinnen und Patienten mit Diabetes.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Markus Laimer
 Universitätsklinik für
 Diabetologie, Endokrinologie,
 Ernährungsmedizin und
 Metabolismus
 Inselspital Bern
 Freiburgstrasse 15
 CH-3010 Bern
 markus.laimer[at]insel.ch

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/sm.f.2022.08974>.

Energie haben. Vorfreude geniessen.

Mit **Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps** kommt die Leistung dank hervorragender Bioverfügbarkeit³ schnell und wirksam an, wo Ihre Patientinnen sie brauchen.

Die **einzige geschmacksneutrale, kassenzulässige Kapsel** mit 100% Magnesium-Citrat deckt den erhöhten Bedarf in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps



- geschmacksneutral¹
- kassenzulässig²
- nur 1x täglich 3 Kapseln¹

Bewährte Leistung, die ankommt. In ganz neuer Form.



kassenzulässig

1) Fachinformation Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps unter www.swissmedinfo.ch 2) Spezialitätenliste des BAG unter www.spezialitaetenliste.ch 3) Walker AF et al. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double blind study. Mag Research 2003;16:183-191

Gekürzte Fachinformation: Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps, Kapseln / Magnesium-Diasporal® 300, Granulat / Magnesium-Diasporal® 300 zuckerfrei, Granulat. **Wirkstoff:** Magnesium ut Magnesii citras; 100 mg Magnesium (= 4.0 mmol) pro Kapsel bzw. 301 mg Magnesium (= 12.4 mmol) pro Sächet. **Indikation:** Prophylaxe und Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen, bei koronarer Herzkrankheit, bei neuromuskulärer Übererregbarkeit, tetanisches Syndrom, muskuläre Krampfzustände, Myositis ossificans, Rezidivprophylaxe der Calcium-Oxalat-Urolithiasis, Präeklampsie, Eklampsie, Magnesiummangelzustände; bei erhöhtem Magnesiumbedarf. **Dosierung:** Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 1 x 3 Kapseln bzw. 1 Sächet pro Tag. Anwendungsdauer: mind. 6 Wochen. **Kontraindikationen:** Akute oder chronische Niereninsuffizienz, Magnesium-Ammoniumphosphat-Steindiathese, Exsikkose. **Vorsichtsmassnahmen:** bei bradykarden Störungen der Erregungsleitung im Herzen, bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Interaktionen:** Tetracycline, Fluoride, Cholecalciferol. **Schwangerschaft/Stillzeit:** kann eingenommen werden. **Unerwünschte Wirkungen:** gelegentlich: weicher Stuhl. **Packungen:** Packung zu 120 Kapseln bzw. 20 und 50 Sächets; Abgabekategorie: B; kassenzulässig; Doetsch Grether AG, 4051 Basel; Stand der Informationen: August 2017. Ausführliche Information siehe www.swissmedinfo.ch. Doetsch Grether AG, 4051 Basel, www.doetschgrether.ch

