Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen und Kindern ab acht Jahren

Klinge, A.
Rascher, W.

Evidenzbasierte Behandlung und klinische Praxis: Stand der Versorgung in Deutschland bei Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 wird, unabhängig vom Alter, grundsätzlich mit Insulin behandelt. Fast immer mit einer intensivierten Insulintherapie (ICT) oder einer Insulinpumpentherapie (CSII).

Der Typ-1-Diabetes ist Folge einer autoimmunen Destruktion der insulinproduzierenden ß-Zellen des Pankreas durch diabetesassoziierte Antikörper. Wird die Diagnose eines Typ-1-Diabetes gestellt, ist die einzige dauerhafte Therapiemöglichkeit die subkutane Insulinsubstitutionstherapie. Der Behandlungsstandard bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern und Jugendlichen besteht in einer intensivierten Insulintherapie („intensified conventional therapy", ICT) mit einem Basal- oder Verzögerungsinsulin und einem kurzwirksamen Insulin (Kurzzeitinsulin) zur Behandlung des postprandialen Blutzuckeranstiegs und zur Korrektur erhöhter Glukosewerte (1-3). Dazu werden Humaninsuline oder Insulinanaloga verwendet. Alternativ ist die Behandlung mit einer Insulinpumpe angezeigt („continous subcutanueous insulin infusion", CSII).

Grundprinzip ist die Imitation der physiologischen Insulinsekretion mit niedrigen Basalraten und präprandialen Insulingaben, um die Spitzenwerte nach Nahrungsaufnahme abzufangen. Für den basalen Bedarf werden Verzögerungsinsuline, früher meist NPH-Insuline, und für die Gabe vor dem Essen Normalinsuline oder heute auch ultraschnell- und schnellwirksame Insulinanaloga eingesetzt.

Seit fast 30 Jahren werden in Deutschland neben den Normalinsulinen (Kurzzeitinsulinen) auch schnellwirkende Insulinanaloga eingesetzt, deren Anteil an den verordneten Kurzzeitinsulinen seither stetig gestiegen ist. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ging der Anteil des Normalinsulins bis zum Jahr 2021 auf 4 % zurück. Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes zeigte sich ein früherer und steilerer Anstieg schnellwirksamer Analoga, 10 % der Patienten verwendeten ultraschnelle Analoga im Jahr 2021 (6 % in der Pädiatrie) (1, 4).

Beispiele der zugelassenen Wirkstoffe und Präparate

Kurzzeitinsuline

Humaninsulin (**Huminsulin**) (5) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Für Kinder und Jugendliche liegen keine Daten vor.

Humaninsulin (**Actrapid**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus. Actrapid kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (6). Der individuelle Insulinbedarf liegt in der Regel zwischen 0,3 und 1,0 IE/kg/Tag. Eine Anpassung der Dosierung kann bei erhöhter körperlicher Aktivität, einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während einer Begleiterkrankung des Patienten notwendig sein.

Insulin lispro (**Humalog**) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen (7). Insulin lispro ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Dia-

Literatur

1 Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4. Oktober 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.

2 Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int 2018; 115(9):146–56. doi: 10.3238/arztebl.2018.0146.

3 Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie. Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer: 057-013. Version 5.1. September 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.

4 Eckert AJ, Bramlage P, Danne T, Näke A, Hummel M, Schwab KO et al. The Use of Insulin Preparations-an Evaluation of the DPV Registry. Dtsch Arztebl Int 2022; 119(38):249–50. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0253.

5 Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation „Huminsulin®"; November 2023.

6 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Actrapid®"; September 2020.

7 Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation „Humalog®"; August 2022.

betes mellitus. Humalog sollte subkutan injiziert werden. Als Injektionshilfe sind der KwikPen, Junior KwikPen und Tempo Pen zur subkutanen Injektion geeignet. Insulin lispro in Patronen ist nur zur subkutanen Injektion mit einem wiederverwendbaren Pen der Firma Lilly oder mit kompatiblen Pumpensystemen zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) geeignet.

© Adobe Stock | nazif

Insulin aspart (**NovoRapid**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (8). NovoRapid kann bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von einem Jahr löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte, beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektionen und Mahlzeiten. Insulin aspart kann als Durchstechflasche und als NovoRapid PumpCart zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) in Pumpensystemen angewendet werden.

Für die schnellen Insulinanaloga Insulin aspart und Insulin lispro sind mittlerweile auch für das Kindes- und Jugendalter Biosimilars zugelassen. In den Erwachsenenstudien zeigten sich gegenüber den Originalinsulinen eine vergleichbare Pharmakokinetik sowie vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile (9, 10).

Bei neuentwickelten ultrarapiden Kurzzeitinsulinen ist die Zeit bis zu den maximalen Insulinkonzentrationen geringfügig kürzer als bei den schnellen Insulinanaloga. Der Unterschied beträgt nur wenigen Minuten. Sowohl in den Kinder- und Jugendstudien als auch den Erwachsenenstudien traten bei Ultra rapid lispro im Vergleich zu Insulin lispro häufiger Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle auf (11, 12).

Ultra rapid lispro (**Lyumjev 100 Einheiten/ml Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr (13). Lyumjev ist ein Mahlzeiteninsulin zur subkutanen Injektion und sollte 0 bis 2 Minuten vor Beginn der Mahlzeit angewendet werden. Es besteht auch die Möglichkeit, die Anwendung bis 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit durchzuführen.

8 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „NovoRapid®“; September 2020.

9 Garg SK, Wernicke-Panten K, Rojeski M, Pierre S, Kirchhein Y, Jedynasty K. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR34 2434 Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes Also Using Insulin Glargine-SORELLA 1 Study. Diabetes Technol Ther 2017; 19(9):516–26. doi: 10.1089/dia.2017.0117.

10 Garg SK, Wernicke-Panten K, Wardecki M, Kramer D, Delalande F, Franek E et al. Efficacy and Safety of Insulin Aspart Biosimilar SAR341402 Versus Originator Insulin Aspart in People with Diabetes Treated for 26 Weeks with Multiple Daily Injections in Combination with Insulin Glargine (GEMELLI 1). Diabetes Technol Ther 2020; 22(2):85–95. doi: 10.1089/dia.2019.0382.

11 Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR, Dellva MA, Knights AW, Pollom RK. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. Diabetes Obes Metab 2023; 25(1):89–97. doi: 10.1111/dom.14849.

12 Warren M, Bode B, Cho JI, Liu R, Tobian J, Hardy T et al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. Diabetes Obes Metab 2021; 23(7):1552–61. doi: 10.1111/dom.14368.

13 Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation „Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung“; November 2022.

Langwirksame Basalinsuline

An langwirksamen Insulinen wurden die NPH-Insuline stetig durch langwirksame Analoginsuline ersetzt (Glargin U100, Detemir). Seit 2015 wurden vermehrt langwirksame Insulinanaloga der sogenannten zweiten Generation (Degludec, Glargin U300) bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes eingesetzt (39 % in 2021), während in der Pädiatrie erst seit 2019 ein deutlicher Anstieg zu erkennen ist (17 % in 2021).

NPH-Insulin human (**Protaphane**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus. Das Humaninsulin mit einem allmählichen Wirkbeginn und einer langen Wirkdauer kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (14).

Insulin detemir (**Levemir**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (15). Bei Kindern und Jugendlichen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Levemir individuell angepasst werden.

Insulin glargin (**Lantus Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von zwei Jahren und älter (16). Lantus enthält Insulin glargin, ein langwirksames Insulinanalogon, das einmal täglich zur gleichen Tageszeit verabreicht werden sollte.

Eine Metaanalyse von Studien mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zeigte keinen Unterschied hinsichtlich der HbA_{1c}-Werte (17). Ein Cochrane Review mit acht pädiatrischen randomisierten, kontrollierten Studien zeigte für Insulin detemir im Vergleich mit NPH-Insulin ein niedrigeres Risiko für schwere Hypoglykämien mit moderater Evidenz (18). Weder Insulin detemir noch Insulin glargin zeigten im Vergleich mit NPH-Insulin einen Vorteil in Bezug auf schwere nächtliche Hypoglykämien.

Vergleichende Studien mit neueren Basalinsulinen und NPH-Insulin fehlen. Für alle anderen untersuchten Endpunkte waren bei den Vergleichen zwischen den langwirksamen Insulinanaloga weder Vor- noch Nachteile nachweisbar. Für keinen der untersuchten Endpunkte war eine Differenz zwischen Erwachsenen und Kinder und Jugendlichen erkennbar (18).

Entscheidungskriterien und Therapieoptionen bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes

Eine Insulintherapie ist bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes alternativlos.

Eine **Insulinpumpentherapie** („continuous subcutaneous insulin infusion“, CSII) ist vor allem bei Vorschulkindern, aber auch Schulkindern angezeigt. Bei der Pumpentherapie wird ausschließlich ein kurzwirksames Insulin für Basalbedarf (kontinuierliche Infusion) und prandialen Bedarf (Bolusapplikation) verwendet. Metanalysen und systemische Reviews zeigen, dass mit der Insulinpumpentherapie in diesen Altersgruppen im Vergleich zur ICT-Therapie eine geringe und signifikante HbA_{1c}-Verbesserung erzielt werden kann (19, 20). Offensichtlich sind die Ergebnisse einer Therapie mit einer Insulinpumpe besser, wenn sehr früh nach der Erstmanifestation mit dieser Form der Insulinsubstitutionstherapie begonnen wird (21).

Die „traditionelle“ bzw. manuelle Form der Insulinpumpentherapie ist durch eine fest programmierte Basalrate charakterisiert, die den Insulingrundbedarf ohne Mahlzeiten abdecken soll und stets individuell ist. Für Mahlzeiten oder Korrekturen wird zusätzliches In-

14 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Protaphane®“; September 2020.

15 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Levemir®“; April 2021.

16 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. „Fachinformation Lantus® Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone; Lantus® SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen“; Juli 2020.

17 Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2019; 21(4):984–92. doi: 10.1111/dom.13614.

18 Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2021; 3(3):CD013498. doi: 10.1002/14651858.CD013498.pub2.

19 Dos Santos TJ, Donado Campos JdM, Argente J, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. Diabetes Res Clin Pract 2021; 172:108643. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108643.

20 Qin Y, Yang LH, Huang XL, Chen XH, Yao H. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2018; 10(4):316–23. doi: 10.4274/jcrpe.0053.

21 Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, Berge T von dem, Heidtmann B, Nagl K et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5(1):17–25. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30339-4.

sulin in Form von Bolusgaben abgerufen. In Kindesalter übernehmen in der Regel die Eltern die Steuerung der Pumpe.

Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die manuelle Insulinpumpentherapie zu einer klinisch relevanten Senkung des HbA_{1c}-Werts um mehr als 0,4 % führt und gleichzeitig die Inzidenz von Hypoglykämien – insbesondere rezidivierenden schweren Hypoglykämien – signifikant reduziert (3).

Seit kurzer Zeit sind auch Insulinpumpensysteme mit sogenannter Automated Insulin Delivery (AID-Systeme) erhältlich, die die Insulinabgabe bei Hypoglykämie nicht nur stoppen, sondern bei hohen Glukosekonzentrationen auch die Insulinabgabe automatisch steigern (Hybrid-Closed-Loop Systeme mit automatisierter basaler Insulinabgabe, automatisierter Korrekturinsulingabe und manuellem Abruf von Mahlzeitenboli) (3). Es fehlen für eine sachgerechte Beurteilung noch ausreichende Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten für diese neuen Systeme.

Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie besteht in einer verbindlichen Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und dem Umfang der Mahlzeiten (festgelegte Kohlenhydratportionen, fester Ernährungsplan). Diese Form der Insulintherapie kommt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nur noch infrage, wenn sie nicht in der Lage sind, die Anforderungen der ICT zu meistern oder nicht willens sind, die strukturierte Behandlung mitzugehen (Problem der Adhärenz) (3).

Strukturierte Diabetesbehandlung

Die Behandlung von Menschen mit Diabetes Typ 1 erfordert einen hohen Grad der Schulung der Patientinnen und Patienten sowie bei Minderjährigen auch ihrer Eltern bzw. Sorgeberechtigten. Deswegen ist eine Schulung mit strukturierten Programmen Voraussetzung für eine Diabetestherapie mit Insulinen. Auch die Kenntnisse in der Nahrungszusammensetzung und der Ernährung sind Eckpfeiler der Diabetesaufklärung und -versorgung. Die strukturierte Behandlung erfolgt idealerweise in Disease Management Programmen (DMP-Richtlinie Diabetes mellitus Typ 1), die derzeit angepasst werden müssen (22).

22 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Aktualisierungsbedarf beim DMP Diabetes mellitus Typ 1. Pressetext;12.1.2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_109316.html.

Differenzierte Therapieansätze bei Typ-1-Diabetes unter Berücksichtigung der β-Zell-Funktionsfähigkeit

Es gibt keine differenzierten Therapieansätze unter Berücksichtigung der ß-Zellen. Der Status der Funktionsfähigkeit der ß-Zellen ist außerhalb von Studien nicht zuverlässig erhebbar und hat auch keine Konsequenz für die Behandlung. Es gab klinische Studien zur Anwendung von Antikörpertherapien in der frühen Phase der Manifestation eines Typ-1-Diabetes. Diese haben aber bisher keine überzeugenden Ergebnisse erbracht und stehen außerhalb von Studien nicht für die Patientenversorgung zur Verfügung.

Zu Beginn einer Manifestation eines Diabetes Typ 1 gibt es eine variable Restfunktion der ß-Zellen des Pankreas. In Abhängigkeit der Restfunktion (reduzierte Insulinproduktion) ist der Insulinbedarf geringer und kann gelegentlich vorübergehend nicht notwendig sein, wenn die ß-Zellen noch eine gewisse Restfunktion aufweisen. Diese Phase ist variabel und allenfalls kurz.

Der Status der Funktionsfähigkeit der ß-Zellen zeigt sich in einer Restfunktion der endogenen Insulinfreisetzung. Bei der Behandlung des Diabetes zeigt sich die Restfunktion an einem niedrigeren Insulinbedarf, der sich nach an den aktuell gemessen Glukosekonzentrationen richtet. Das C-Peptid gilt als Marker (Surrogatparameter) der endogenen Freisetzung von Insulin aus den ß-Zellen der Bauchspeicheldrüse.

Der Versuch, durch immunsuppressive Therapeutika die Restfunktion der ß-Zellen zu erhalten und die Insulintherapie herauszuschieben, ist bisher nicht wirklich gelungen (Plasmapherese, Ciclosporin, Golimumab) (23). Kürzlich wurden zwei klinische Studien veröffentlicht, die als primären Endpunkt leider nur den Erhalt der C-Peptid-Konzentration als Surrogatparameter der ß-Zellfunktion adressierten.

23 Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI, Li Y, Xia Y et al. Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383(21):2007–17. doi: 10.1056/NEJMoa2006136.

Baricitinib

Die Gabe des JAK-Kinase-Inhibitors Baricitinib täglich über 48 Wochen führte in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Typ-1-Diabetes (Baricitinib n = 61, Placebo n = 31, Alter 10 bis 30 Jahre) zu einer gewissen Stabilisierung der ß-Zellfunktion (gemessen an der C-Peptid-Konzentration) (24). Die kontinuierliche Glukoseüberwachung zeigte eine geringere Variabilität der Glukosekonzentration und stabilere Blutzuckerwerte über 48 Wochen in der Baricitinib-Gruppe als in der Placebogruppe. Der Bedarf an Basis- und Kurzzeitinsulin war in der Baricitinib-Gruppe etwas geringer (0,41 U vs. 0,52 U pro kg und Tag). Alle bis auf drei Patienten in der Baricitinib-Gruppe benötigten bis zum Ende des Behandlungszeitraums eine exogene Insulinsubstitutionstherapie. Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studiengruppen ähnlich. So wurden in dieser kleinen Kohorte keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

24 Waibel M, Wentworth JM, So M, Couper JJ, Cameron FJ, MacIsaac RJ et al. Baricitinib and β-Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2023; 389(23):2140–50. doi: 10.1056/NEJMoa2306691.

Teplizumab

Die zweimalige Gabe von Teplizumab, einem monoklonalen Anti-CD3-Antikörper, über je zwölf Tage führte bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes (Teplizumab n = 217, Placebo n = 111, Alter 8 bis 17 Jahre) zu einer Stabilisierung C-Peptid-Konzentrationen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 78 (25). Dieser Surrogatparameter spricht für eine Erhaltung der ß-Zellfunktion. Zwischen den Vergleichsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die sekundären klinischen Endpunkte (Insulindosis, HbA_{1c}, Hypoglykämien).

Unter Teplizumab traten unerwünschte Ereignisse auf wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Hautausschlag, Lymphopenie und ein leichtes Zytokin-Release-Syndrom. Zwei Patienten hatten ein schweres Zytokin-Release-Syndrom, das zum Abbruch der Behandlung führte.

Die Resultate zeigen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nur eine eingeschränkte klinische Relevanz. Nur der primäre Endpunkt, die C-Peptid-Konzentration als Surrogatparameter war signifikant.

25 Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A et al. Teplizumab and β-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2023; 389(23):2151–61. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher