

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

**Aktuelles: Geführte (Selbst-) Titration der Insulindosis bei
Typ-2-Diabetes: „Treat to target“ zwischen 2 Arztbesuchen**

Tatschl C

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (3), 45-46*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Aktuelles: Geführte (Selbst-) Titration der Insulindosis bei Typ-2-Diabetes: „Treat to target“ zwischen 2 Arztbesuchen

C. Tatschl

Für engagierte Patienten mit Typ-2-Diabetes, die aktiv an der Erarbeitung ihrer individuell notwendigen Insulindosis mitwirken möchten, hat Novo Nordisk Österreich gemeinsam mit Diabetologen und Diabetesberatern einfache Hilfsmittel zur Dosisanpassung nach dem „Treat-to-Target“-Prinzip entwickelt.

Riddle et al. veröffentlichten 2003 die Ergebnisse der „Treat-to-Target“-Studie, in der bei Typ-2-Diabetikern die Insulindosis einem vorgegebenen Algorithmus folgend systematisch titriert wurde, um ein definiertes Blutzuckerziel zu erreichen [1]. War damals die Anwendung eines einheitlichen Algorithmus zur Dosisanpassung noch ein sehr innovativer Zugang, ist das „Treat-to-Target“-Konzept heute Standard in klinischen Studien zur Evaluierung von Insulinstrategien bzw. neuen Insulinen [2]. Die Verwendung von zielgerichteten Behandlungsalgorithmen wird auch von der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft als zentraler Parameter für den erfolgreichen Einsatz von Insulin angesehen [3]. Die Erfahrungen aus den „Treat-to-Target“-Studien liefern auch die Grundlage für die Anpassung der Insulindosis durch den Patienten selbst (Selbsttitration) [2], die sowohl in der „Global Guideline for Type 2 Diabetes“ der International Diabetes Federation (IDF) [4] als auch im gemeinsamen Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) [5] als Möglichkeit zur Optimierung der Insulinbehandlung bei Typ-2-Diabetes verankert ist.

■ Geführte Titration oder Selbsttitration?

Um das gesamte Potenzial des „Treat-to-Target“-Zugangs nutzen zu können, ist es notwendig, die Dosisanpassung regelmäßig und in kürzeren Abständen durchzuführen – eine Voraussetzung, die in der klinischen Praxis oft schwierig zu erfüllen ist [2]. Während bei seltenerem Patientenkontakt und hohen Blutzuckerspiegeln größere Veränderungen der Insulindosis notwendig sind, können Personen mit Typ-2-Diabetes, die das Prinzip der Dosisanpassung verstanden haben und aktiv mitarbeiten möchten, die Titrationsschritte wesentlich häufiger durchführen. So sind kleinere Titrationsschritte ausreichend [6] und die Zeit zwischen den Arztbesuchen wird effektiv genutzt. Effektivität, Umsetzbarkeit und Sicherheit der Selbsttitration wurden in klinischen Studien sowohl für Basal- als auch für Mischinsulinanaloga belegt [6, 7]. Bei genauer Betrachtung der Methodik dieser Studien zeigt sich jedoch, dass es sich in den meisten Fällen nicht um eine echte Selbsttitration handelt: Zwar wurden die Patienten auf den Titrationalgorithmus geschult, die Dosisanpassung erfolgte jedoch nur bis zu einem gewissen Grad selbstständig. Die Patienten standen regelmäßig mit den Betreuungsteams in Verbindung (Telefon, persönlicher Kontakt). Nur in der

Abbildung 1: Beispiel einer Titrationshilfe für die 2× tägliche Applikation von NovoMix® (weniger strenges Blutzuckerziel: 110–130 mg/dl; Titration 1× pro Woche am Sonntag).

INSIGHT-Studie [8] und bei einem Teil der Patienten in der GOAL-A1C-Studie [9] titrierten die Patienten nach der Einschulung für bis zu 6 Wochen wirklich selbstständig. Daher müsste man hier wahrscheinlich korrekter von „geführter Titration“ als von „Selbsttitration“ sprechen.

■ Individuelles Ziel, sanfter Algorithmus

Des Weiteren kann nur der Arzt entscheiden, ob bei nur mehr geringem glykämischem Benefit trotz Titration die Dosis weiter gesteigert oder aber das Therapieregime überdacht werden sollte (z. B. durch Zugabe einer prandialen Komponente bei Basalinsulintherapie). Daher sind die von Novo Nordisk Österreich gemeinsam mit Diabetologen und Diabetesberatern entwickelten neuen Titrationshilfen (Abb. 1) für die Phase zwischen den Kontakten mit den Betreuern gedacht, wenn diese Kontakte in nicht zu langen Abständen möglich sind. Der Algorithmus dieser Titrationshilfen ist sehr einfach gehalten und orientiert sich an den Vorgaben von IDF und ADA/EASD (Dosisanpassung um bis zu 2 E bis zu 2× pro Woche). Die Vorgehensweise ist bei allen Titrationshilfen gleich: Die jeweilige Insulindosis wird anhand des dazugehörigen präprandialen Referenzblutzuckers (z. B. Nüchternblutzucker für die Abenddosis) angepasst (Abb. 1):

- Blutzucker über Ziel: +2 E
- Blutzucker im Ziel: Dosis bleibt gleich
- Blutzucker unter Ziel: –2 E
- Blutzucker < 70 mg/dl: –4 E

■ Augenmerk auf Hypoglykämievermeidung

Blutzuckerzielwert und Titrationfrequenz werden vom behandelnden Arzt für jeden Patienten individuell festgelegt. Die Titration erfolgt anhand des niedrigsten Referenzblutzuckerwertes der vorangegangenen 3 Tage. Somit muss der Patient keine Durchschnittswerte berechnen, außerdem soll so auch dem Auftreten von Hypoglykämien entgegengewirkt

werden: Titriert wird nur, wenn auch der niedrigste Wert über dem individuell festgelegten Ziel liegt. Zudem wird bei Auftreten von Blutzuckerwerten < 70 mg/dl nicht um 2 E, sondern um 4 E reduziert und von dieser reduzierten Dosis weg erneut titriert; 70 mg/dl entspricht dem „alert value“ der ADA für Hypoglykämie [10]. Das Festlegen moderaterer Blutzuckerziele (z. B. 110–130 mg/dl) am Anfang des Titrationsprozesses kann zur Verringerung des Hypoglykämierisikos beitragen [6].

■ Mit Experten entwickelt

Die Titrationshilfen wurden unter medizinisch-wissenschaftlicher Beratung von Prof. Thomas Wascher, Prim. Heidemarie Abrahamian, Doz. Harald Stingl und Doz. Raimund Weitgasser entwickelt. Sie sind so angelegt, dass sie weitgehend selbsterklärend sind und die Rückseite auch zur Schulung genutzt werden kann. Die Titrationshilfen wurden von > 30 Ärzten und Diabetesberatern bei geeigneten Patienten getestet. Die Erfahrungswerte bezüglich grafischer Darstellung und textlicher Verständlichkeit wurden eingearbeitet. Diesen ersten Erfahrungen nach werden die Titrationshilfen von den Patienten gut verstanden und gerne angenommen. Es scheint auch so zu sein, dass sich die Patienten möglicherweise durch das Titrieren intensiver mit ihren gemessenen Blutzuckerwerten auseinandersetzen, da sie diese für die Dosisanpassung regelmäßig mit den vom Arzt vorgegebenen Zielwerten in Bezug setzen müssen. Es kann auch zielführend sein, den Patienten zunächst nur eine Dosis (zuerst die Abenddosis, um den Nüchternblutzucker zu optimieren) titrieren zu lassen, bis er das Prinzip verinnerlicht hat. Derzeit entwickeln wir ein Protokoll für eine klinische Studie, um die notwendige Schulungsdauer, Art und Häufigkeit von Fehlern sowie die Effektivität bezüglich der Blutzuckeroptimierung zu evaluieren. Aktuell gibt es Titrationshilfen für Insulatard® (1× tgl.) sowie für NovoMix® (1×, 2× und 3× tgl.).

Literatur:

1. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–6.
2. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 2013 [Epub ahead of print].
3. Clodi M, Abrahamian HE, Drexel H, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2]. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (Suppl 2): 10–6.
4. International Diabetes Federation. 2010; www.idf.org/webdata/docs/IDFGT2D.pdf
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia

in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.

6. Strange P. Treat-to-target insulin titration algorithms when initiating long or intermediate acting insulin in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 540–8.

7. Khunti K, Caputo S, Damci T, et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 1129–36.

8. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin

and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006; 23: 736–42.

9. Kennedy L, Herman WH, Strange P, et al. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA_{1c} on

glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1–8.

10. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95.

Korrespondenzadresse:

Novo Nordisk Pharma GmbH

Dr. med. Christian Tatschl

A-1010 Wien, Opernring 3

Tel.: +43/1/4051501-58

E-Mail: citc@novonordisk.com

■ Kommentar

Thomas C. Wascher, Wien

„Treat to target“ als Prinzip

Betrachtet man Studien zur Insulintherapie des Typ-2-Diabetes, die in den 1980er- und 1990er-Jahren durchgeführt wurden, im Vergleich zu vielen aktuellen Studien, so fällt auf, dass heute wesentlich stärkere Reduktionen des HbA_{1c} beobachtet werden. Dies, obwohl das Ausgangs-HbA_{1c} zu Beginn der Studien heute meist wesentlich niedriger liegt. Wenn auch moderne Insulinanaloga gegenüber herkömmlichem Humaninsulin durchaus pharmakologische Vorteile bieten, ist dies nicht der Grund für diese Beobachtung. Der Grund liegt vielmehr in den substanziellen Unterschieden im Bezug auf die Dosisfindung und -anpassung der jeweiligen Insulintherapie. In den „historischen“ Studien wurden die Startdosis und auch die Steigerung der Insulindosis vom behandelnden Arzt quasi freihändig auf Basis der eigenen klinischen Erfahrung festgelegt, Dosissteigerungen fanden meist in größeren Intervallen statt. Die neueren Studien andererseits waren durchwegs nach dem „Treat-to-target“-Prinzip aufgesetzt. Ganz klar zeigt sich dabei, dass das prospektive Erarbeiten einer individuell passenden Insulindosis nach einem festgelegten Algorithmus eine effizientere Therapiestrategie darstellt. Die Übersetzung dieser wissenschaftlichen Evidenz in Hilfsmittel für den täglichen klinischen Alltag stellt daher einen wichtigen Schritt zur Verbesserung der Betreuungsqualität insulinbehandelter Patienten mit Typ-2-Diabetes dar.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher

1. Medizinische Abteilung

Hanusch-Krankenhaus

A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30

E-Mail: thomas.wascher@medunigraz.at

thomas.wascher@wgkk.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)