

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

**„Gentle Insulinisation“: Insulin bei Typ-2 Diabetes –
patientengerecht, einfach, effektiv**

Wascher TC

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (3), 110-112*

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

„Gentle Insulinisation“: Insulin bei Typ-2 Diabetes – patientengerecht, einfach, effektiv

T. C. Wascher

Patienten mit Typ-2-Diabetes werden bei Erstmanifestation der Erkrankung auch in Österreich immer jünger. Da ja der kontinuierliche Verlust der Betazellfunktion die eigentlich treibende Kraft der Krankheitsprogression darstellt, ist es umso wahrscheinlicher, dass die meisten Patienten mit oralen Antidiabetika (OAD) nicht nachhaltig und ausreichend therapiert werden können. Damit besteht – früher oder später – bei den meisten Betroffenen die Notwendigkeit einer Insulintherapie, um die individuellen HbA_{1c}-Ziele zu erreichen.

■ Individuelles HbA_{1c}-Ziel im Laufe der Erkrankung

Aus den vorhandenen Studiendaten (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) lässt sich zusammenfassen, dass hinsichtlich der antihyperglykämischen Therapie klar gilt: Je früher der Patient gut eingestellt ist (HbA_{1c} < 6,5 %) und je länger er dieses Therapieziel einhalten kann, desto höher sein langfristiger Benefit im Hinblick auf die Atherosklerose und ihre Komplikationen. Insbesondere wenn bereits makrovaskuläre Komplikationen eingetreten sind oder aber eine Erkrankungsdauer von > 15 Jahren vorliegt, kann durch eine intensive antihyperglykämische Therapie dahingehend kein Benefit mehr erreicht werden und ein höheres HbA_{1c} (z. B. 7,5 %) kann als Therapieziel akzeptiert werden. In Bezug auf die mikrovaskuläre Komponente der Komplikationen ist ja bei einem HbA_{1c} von < 7,5 % bereits der überwiegende Anteil der möglichen Prävention erreicht.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Intensivierung jedweder antidiabetischen Therapie nicht über Gebühr verzögert wird. Kann das individuelle HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht werden, so sollte nach 3 bis längstens 6 Monaten die Therapie intensiviert werden (siehe auch Leitlinien der ÖDG oder ADA/EASD-Positionspapier) [1, 2]. Nur durch eine konsequente Intensivierung der Therapie kann verhindert werden, dass sich Patienten in einem HbA_{1c}-Bereich befinden, in dem das Risiko für eine Progredienz vaskulärer Komplikationen deutlich erhöht ist.

■ Wann Insulin?

Die Frage, wann für einen Patienten im Laufe seiner Erkrankung der richtige Zeitpunkt für eine Insulinisierung gegeben ist, lässt sich pragmatisch beantworten: „Rechtzeitig – nicht frühzeitig oder zu spät.“ Das bedeutet: Immer wenn das individuelle HbA_{1c}-Ziel unter Ausschöpfung oraler Therapiestrategien (mit oder ohne GLP-1-Analoga) nicht erreicht werden kann und keine interkurrenten Situationen vorliegen, die zu einer transienten Verschlechterung der Glukosekontrolle führen (z. B. Infektionen), sollte mit einer Insulintherapie begonnen werden.

■ Welche Therapiestrategie?

In Österreich werden Patienten mit Typ-2-Diabetes eher spät mit Insulin behandelt. Als Resultat sind diese Patienten sehr häufig über einen längeren Zeitraum bei weitem nicht in ihrem glykämischen Zielbereich. Die Gründe dafür sind sicherlich bei beiden Beteiligten des Verhandlungsprozesses „Therapieentscheidung“ zu suchen. Ein wichtiger Grund mag sein, dass sich Patienten von der Aussicht, mehrfach täglich Insulin spritzen zu müssen, überfordert fühlen und andererseits Ärzte außerhalb von Diabeteszentren den Einstieg in die Insulintherapie mit mehrfach täglicher Applikation zu komplex finden. Ein solches Hindernis kann sicherlich durch einen möglichst niederschweligen Beginn der Therapie überwunden werden. Trotzdem sollte bereits der Einstieg in die Therapie ein durchgängiges, effektives Therapiekonzept ermöglichen. In der Praxis bedeutet das, dass – wenn möglich – mit einer 1 × täglichen Insulintherapie begonnen werden sollte. Die Erweiterung bzw. Intensivierung dieser Therapie sollte dann ohne grundsätzliche Änderung der Strategie möglich sein. Jede initiale Insulinisierung sollte darüber hinaus unbedingt einen „treat-to-target“-Zugang erlauben.

Wird nun die Insulintherapie mit einer 1 × täglichen Insulinapplikation zusätzlich zu den oralen Antidiabetika gestartet, so existieren zwei grundsätzliche Möglichkeiten: BOT (Basalinsulin-unterstützte orale Therapie) oder MOT (Mischinsulin-unterstützte orale Therapie).

Bei der klassischen BOT bleiben zunächst alle OAD weiter als Therapie erhalten. Die Patienten spritzen zusätzlich abends ein Basalinsulin (NPH-Insulin oder langwirksames Analogon), um den Nüchternblutzucker zu verbessern. Die Intensivierung dieser Therapie wäre dann die zusätzliche Gabe von Bolusinsulin (Analogon) zu einer oder mehreren Hauptmahlzeiten (siehe weiter unten).

MOT, so genannt in Analogie zur BOT, bedeutet, dass die Patienten zum Abendessen ein Mischinsulin mit ca. 30 % Bolusanteil applizieren. Ziel ist es wiederum, den Nüchternblutzucker zu verbessern, aber auch die postprandiale Glukoseexkursion nach dem Abendessen zu reduzieren. Wie bei der BOT bleiben zunächst alle OAD weiter als Therapie bestehen. Wird diese Therapie erweitert, so folgen Mischinsulinapplikationen auch vor dem Frühstück und gegebenenfalls dem Mittagessen (siehe weiter unten). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass MOT einer BOT zumindest gleichwertig ist, was die initiale Verbesserung des HbA_{1c} angeht [3].

Zu klären bleibt also: Welcher Patient sollte mit welcher Therapieform starten – BOT oder MOT? Der dabei wichtigste

Punkt ist meines Erachtens die Frage, wie viel Flexibilität die Patienten hinsichtlich ihrer Mahlzeiten brauchen, wenn die Therapie intensiviert werden soll. BOT ist grundsätzlich bis zu einer vollwertigen Basis-Bolus-Therapie inklusive an die Kohlenhydratmenge adaptierter Bolusgabe ausbaubar. Damit wäre das eine Therapieform für jene Patienten, die eine höhere Flexibilität benötigen. MOT ist bei Intensivierung daran gebunden, dass die Patienten reproduzierbare Ernährungsgewohnheiten haben und wenig Flexibilität benötigen. Eine weitere Voraussetzung ist natürlich, dass am Abend auch Kohlenhydrate gegessen werden, da sonst die Mischinsulinapplikation abends zu Hypoglykämien führen könnte.

■ „Treat to target“ als Therapieprinzip

„Treat to target“ bedeutet, dass für das Ziel der jeweiligen Insulintherapie ein individueller Blutzuckerbereich definiert wird, in den der Patient letztendlich kommen sollte. Bei der 1 × täglichen Gabe eines Verzögerungsinsulins oder der Gabe eines Mischinsulins zum Abendessen wäre das der Nüchternblutzucker am nächsten Morgen. Als zweiter Schritt muss es nun einen Algorithmus geben, nach dem der Patient (oder sein Arzt) die Insulindosis nach regelmäßig wiederkehrenden Intervallen anpasst – je nachdem, ob sich der Zielblutzucker im Zielbereich, darüber oder darunter befindet. Dieses System bleibt auch dann weiter aktiv, wenn der Patient bereits seinen Zielbereich erreicht hat. So kommt es im Rahmen einer „Treat-to-target“-Therapie zu einer kontinuierlichen, Feedback-gesteuerten Überprüfung der Insulindosis, die notwendig ist, um das jeweilige Therapieziel zu erreichen.

■ Sequentielle Intensivierung

Ein großer Vorteil der beschriebenen Insulinisierungen liegt in der Tatsache, dass die Patienten mit der minimalst möglichen Therapieintensität – 1 × spritzen, 1 × messen zur Therapiekontrolle – die Grundlagen der Insulintherapie sowie des „Treat to target“ lernen können. Wird jedoch trotz ausreichend kontrolliertem Nüchternblutzucker das HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht bzw. zeigt sich bei strukturierten Blutzuckertagesprofilen tagsüber ein kontinuierlicher Anstieg des Blutzuckers, vermittelt durch die Mahlzeiten, so sollte die Insulintherapie intensiviert werden. Dies kann sinnvollerweise sequentiell geschehen (Abbildung 1). So kann der Patient immer in die Lage versetzt werden, sein Therapieziel auf die einfachste mögliche Art zu erreichen.

Im Rahmen einer BOT würde dann daher ein Bolusinsulin zusätzlich zum Einsatz kommen. Wichtig ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt Sulfonylharnstoffe und Glinide unbedingt abgesetzt werden. DPP-4-Hemmer hingegen scheinen in Kombination mit Insulin ein wesentlich geringeres Potential für Hypoglykämien aufzuweisen und könnten daher im Therapieregime belassen werden.

Die Effektivität der sequentiellen Therapieintensivierung wurde von Rodbard et al. [4] rezent dokumentiert: Nach 32 Wochen war das HbA_{1c} in der sequentiell insulinisierten Gruppe nicht unterschiedlich zu jener Gruppe, die von Beginn an 3 × tgl. ein Bolusinsulin bekam. Allerdings erreichten 17 % das HbA_{1c}-Ziel mit 1 × tgl. und 27 % mit 2 × tgl. Gabe des Bolusinsulins. Meneghini et al. [5] dokumentierten, dass die Intensivierung einer BOT mit gleichem Effekt erfolgen kann, wenn die erste Bolusdosierung entweder zur größten Mahlzeit (meist das Mittagessen) oder zu jener mit der größten postprandialen Glukoseexkursion (meist das Frühstück) erfolgt. Eine weitere Studie [6] zeigte, dass die 1 × tgl. Bolusgabe bei BOT-Patienten hinsichtlich der HbA_{1c}-Verbesserung der 2 × oder 3 × tgl. Gabe vergleichbar ist, aber weniger schwere Hypoglykämien verursacht als die 3-malige Applikation. Je nach Notwendigkeit kann eine voll intensivierte Basis-Bolus-Therapie dann natürlich entweder mit Fixraten oder aber variablem Bolus durchgeführt werden.

Das Prinzip der sequentiellen Erweiterung einer MOT wurde von Garber et al. [7] bereits vor Jahren in einer Studie mit adipösen, insulinresistenten Typ-2-Diabetikern überzeugend dokumentiert: 41 % der Patienten erreichten das HbA_{1c}-Ziel von 7 % mit einer abendlichen Gabe eines Mischinsulins mit 30 % prandialem Anteil (BiAsp 30), weitere 29 % mit einer 2 × tgl. Applikation (morgens und abends). Strojek et al. [8] konnten demonstrieren, dass eine MOT einer BOT als initiale Insulinisierung sogar gering überlegen war, was die Verbesserung des HbA_{1c} anbelangt. Bleibt bei einer 3 × tgl. Mischinsulingabe noch ein besonders hoher postprandialer Blutzuckeranstieg – vor allem nach dem Frühstück oder Mittagessen –, so kann in Erwägung gezogen werden, zu diesem Zeitpunkt ein Mischinsulin mit höherem Bolusanteil (50 % bzw. 70 %) einzusetzen. Eine solche Therapie kann bei Typ-2-Diabetikern gleich effektiv sein wie eine Basis-Bolus-Therapie [9].

■ Zusammenfassung

BOT und MOT stellen einfache Therapiestrategien für eine initiale Insulintherapie dar. Beide Therapieformen lassen sich

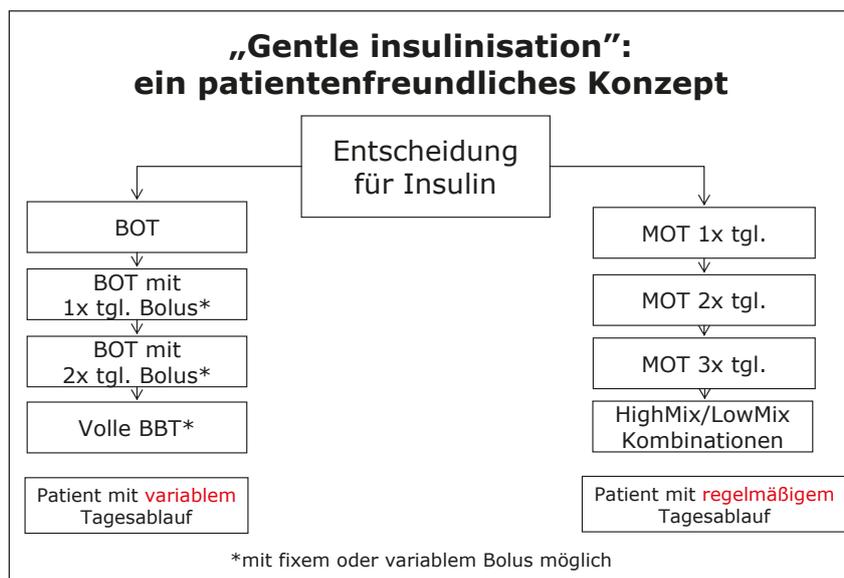


Abbildung 1: Ablaufdiagramm zur sequentiellen Insulinisierung

sicher und effektiv sequentiell intensivieren, wenn die individuelle Situation des Patienten dies verlangt.

Literatur:

1. Clodi M, Abrahamian H, Drexel H, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 10–6.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 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.
3. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2009; 52: 1990–2000.

4. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 30–7.
5. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, et al. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. Endocr Pract 2011; 17: 727–36.
6. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and

basal insulin treatment failure. Endocr Pract 2011; 17: 395–403.

7. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). Diabetes Obes Metab 2006; 8: 58–66.

8. Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients

with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2887–94.

9. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 511–9.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: thomas.wascher@wgkk.at*

Mit freundlicher Unterstützung
durch Novo Nordisk Pharma GmbH Wien

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](#)