

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

**Aktuelles: Insulintherapie – 360°-Blick auf den Patienten**

Woisetschläger C

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (3), 90-92*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://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: Insulintherapie – 360°-Blick auf den Patienten

Ch. Woisetschläger, Wien

Die individuelle Wahl eines bestimmten Insulinregimes unter Berücksichtigung der Lebensumstände des Patienten setzt voraus, dass diese hinsichtlich ihrer blutzuckersenkenden Wirkung vergleichbar sind. Zwei rezente Studien zeigen, dass bei Insulin-naiven und bei mit Basalinsulin vorbehandelten Patienten der Einstieg beziehungsweise die Intensivierung der Therapie mit einem Mischinsulin jenem mit einer getrennten Gabe eines prandialen Insulins mit einem Basalinsulin klinisch vergleichbar ist.

Die Pathogenese des Typ-2-Diabetes hat eine starke genetische Komponente und wird maßgeblich durch Faktoren wie Alter, Schwangerschaft und Adipositas mitbestimmt [1]. Eine Beeinflussung der zugrunde liegenden Mechanismen ist schwierig und durch die fortschreitende Verschlechterung der Betazellfunktion steigt im Laufe der Erkrankung auch der Bedarf an potenten blutzuckersenkenden Therapien. Sind die therapeutischen Möglichkeiten von oralen Antidiabetika (OADs) ausgeschöpft, ist der Beginn einer Insulintherapie indiziert [2]. Die Entscheidung, welcher HbA<sub>1c</sub>-Zielwert anzustreben ist, richtet sich nach individuellen Erfordernissen des Patienten. Dabei spielen Aspekte wie Risiko für Hypoglykämien, Erkrankungsdauer, Lebenserwartung, Komorbiditäten, bereits bestehende vaskuläre Schädigungen, aber auch Präferenzen und Erwartungen des Patienten eine Rolle [2].

Basalinsulin als Einstieg ist leicht zu dosieren, erfordert weniger Injektionen und die insulininduzierte Gewichtszunahme hält sich in Grenzen. Die Effektivität ist limitiert, da ein progredienter Verlust der Betazellfunktion früher oder später die zusätzliche Gabe eines prandialen Insulins erfordert [3]. Mischinsulin ist ein einfacher Zugang, wenn zusätzlich ein prandiales Insulin benötigt wird. Dies erfordert allerdings einen regelmäßigen Tagesablauf in Hinblick auf Ernährung und Bewegung und bietet weniger Flexibilität bei einer Dosisanpassung der einzelnen Komponenten [3]. Im Folgen-

den werden zwei rezente Studien mit Insulin lispro vorgestellt, welches bei Patienten mit unterschiedlichen Vortherapien und in verschiedenen Insulinregimes eingesetzt wurde.

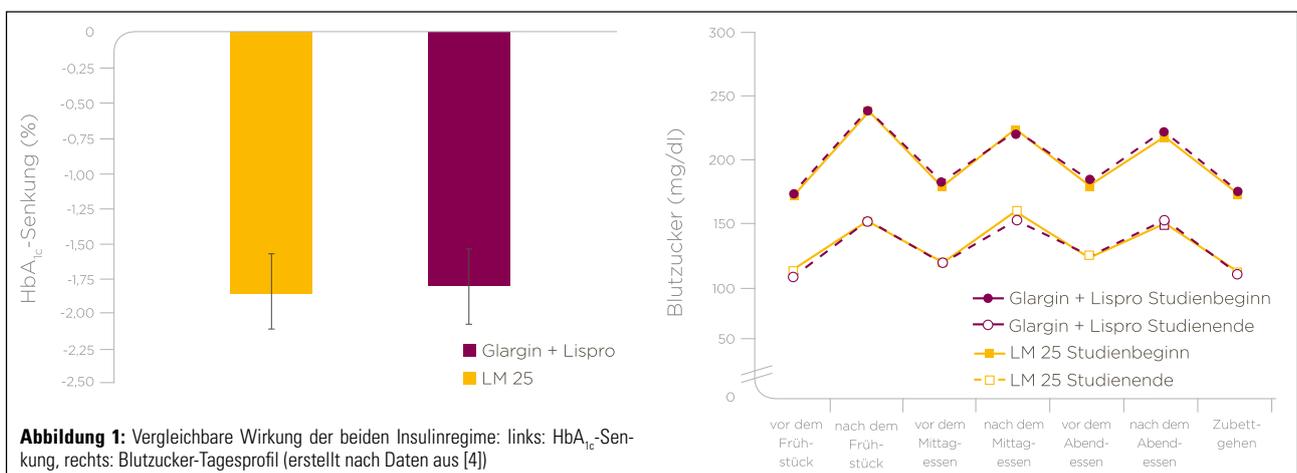
## ■ Einstieg und Intensivierung bei Insulin-naiven Patienten

Die direkte Vergleichsstudie PARADIGM sollte klären, ob die Behandlungsstrategie mit zwei bis dreimal täglich injiziertem Mischinsulin (LM25, 25 %iger Anteil an rasch wirksamem Insulin lispro) ebenso effektiv ist wie ein Basal-Bolus-Regime mit Insulin glargin plus ein bis drei Injektionen von Insulin lispro [4]. In dieser prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie wurde bei 426 Patienten, bei denen mit OADs keine ausreichende glykämische Kontrolle erzielt werden konnte, eine entsprechende Insulintherapie eingeleitet. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Nach 48 Wochen zeigte sich, dass LM25 den HbA<sub>1c</sub>-Wert ebenso gut senkt wie Insulin glargin plus Insulin lispro (IGL) (Abb. 1). So wurde der HbA<sub>1c</sub>-Wert nach 48 Wochen in der LM25-Gruppe um 1,91 % auf einen Wert von 7,1 % und in der IGL-Gruppe um 1,87 % auf 7,3 % gesenkt. Die Insulindosen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch bezüglich des Anteils an Patienten, die nach Woche 48 einen Ziel-HbA<sub>1c</sub>-Wert von < 7 % erreichten, bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (40 % vs. 39,1 %).

Die Gewichtszunahme bei Studienende war mit +2,78 kg unter LM25 und +2,92 kg unter Insulin glargin/lispro in beiden Gruppen vergleichbar, ebenso wie die Rate an Hypoglykämien (1,71/30 Tagen vs. 1,96/30 Tagen).

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass bei Typ-2-Diabetikern, die mit OADs keine zufriedenstellende glykämische



Kontrolle erzielt hatten, der Einstieg und die Intensivierung mit einem Mischinsulin einer Basis-Bolus-Therapie klinisch gleichwertig ist.

### ■ Intensivierung bei Patienten mit Basalinsulin

In einer randomisierten Phase-IV-Studie wurden Typ-2-Diabetiker untersucht, die mit Basalinsulin glargin plus Metformin und/oder Pioglitazon keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht hatten [5]. Dabei wurde an insgesamt 476 Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten zwischen 7,5 % und 10,5 % zwei Intensivierungsstrategien – LM25 zweimal täglich versus Insulin glargin plus einmal täglich Insulin lispro (IGL) – verglichen.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit bezüglich der HbA<sub>1c</sub>-Senkung nach 24 Wochen von LM25 in der Per-Protocol-Analyse und dessen Überlegenheit in der Intention-to-Treat-Analyse. Es konnte gezeigt werden, dass nach 24 Wochen LM 25 in der PP-Analyse dem Basis-Bolus-Regime nicht unterlegen und in der ITT-Analyse signifikant überlegen ist ( $p = 0,010$ ). Die HbA<sub>1c</sub>-Senkung in der ITT-Population betrug in der LM25-Gruppe -1,30 % und in der Vergleichsgruppe -1,08 %, wobei die tägliche Insulindosis zu Studienende 53,1 IE in der LM25-Gruppe und 50,8 IE in der IGL-Gruppe betrug.

Bezüglich hypoglykämischer Ereignisse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen – 61,0 % der Patienten unter LM25 und 62,5 % unter IGL erlitten während des Studienzeitraums zumindest eine Hypoglykämie. In der LM25-Gruppe nahmen die Patienten während der 24 Wochen der Studie durchschnittlich 1,13 kg und in der IGL-Gruppe 0,5 kg zu ( $p = 0,018$ ).

### ■ Individuelle Auswahl der Insulintherapie

Im klinischen Alltag stellt die Erreichung einer guten glykämischen Kontrolle nach Initiierung und oder Intensivierung einer Insulintherapie eine Herausforderung dar. Maßnahmen die zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz der Patienten führen sind daher zu befürworten.

Die Lebensumstände der Patienten sollten daher nicht nur bei der Festlegung des HbA<sub>1c</sub>-Zieles, sondern auch bei der Auswahl des Insulinregimes eine Rolle spielen. Im Idealfall wird das Insulinregime an die Lebensumstände des Patienten und nicht die Lebensumstände an das Insulinregime angepasst. Hierbei sollten unter anderem die Essgewohnheiten des Patienten, Beruf, kognitive Fähigkeiten und die körperliche Aktivität Berücksichtigung finden.

#### Literatur:

1. Ashcroft FM et al. Diabetes mellitus and the  $\beta$  cell: the last ten years. *Cell* 2012; 148: 1160–71.
2. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–9.
3. Home P et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014; 37: 1499–508.

4. Bowering K et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabetes Med* 2012; 29: e263–272.
5. Tinahones FJ et al. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diab Obes Metab* 2014; 16: 963–70.

Fachkurzinformation siehe Seite 99

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Woisetschläger  
 Facharzt für Innere Medizin  
 A-1080 Wien, Piaristengasse 35/9  
 E-mail: christian.woisetschlaeger@oss.at

ATHMG00143, August 2015

## Kasuistik

S. Kaser, Innsbruck

### ■ Fallbeschreibung

62-jährige Pensionistin, Vorerkrankungen: DM II seit 14 a, chronische Niereninsuffizienz Std. IIIb, KHK, ischämische CMP (NYHA II), Steatosis hepatis, arterielle Hypertonie, 50 %ige Stenose der A. carotis interna.

Status: BMI 26,4 kg/m<sup>2</sup> (KG: 68 kg), RR 135/89 mmHg, milde Beinödeme, ansonsten internistischer Status im Wesentlichen unauffällig.

Labor: HbA<sub>1c</sub> 8,9 %, eGFR 32 ml/min, GOT, GPT moderat erhöht, LDL-C 68 mg/dl, HDL 43 mg/dl, Triglyzeride 310 mg/dl.

Prämedikation: Metformin 1000 mg 0-0-1, Gliclazid 30 mg MR 2-0-0.

Blutzuckertagesprofil: NBZ meist zwischen 180 und 200 mg/dl, postprandiale BZ Werte bis 300 mg/dl

### ■ Procedere

Ein HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich von etwa 7,5 % erscheint bei der Patientin angemessen. Es besteht bereits eine lange Diabetesdauer, zudem liegen signifikante Komorbiditäten vor. Gegen einen deutlich höheren HbA<sub>1c</sub>-Zielwert würde vermutlich das Alter der Patientin sprechen.

Therapeutisch sollte aufgrund der Niereninsuffizienz laut ÖDG-Leitlinien Metformin abgesetzt werden. Kritisch zu hinterfragen ist auch eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff bei der Patientin: Einerseits besteht bei der Patientin eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit entsprechend erhöhtem Hypoglykämierisiko, andererseits sollten Hypoglykämie-

en gerade aufgrund der kardialen Vorerkrankung vermieden werden.

Von Seiten der oralen Antidiabetika wäre daher lediglich die Gabe eines DPP-IV-Hemmers möglich, SGLT-2-Hemmer verbieten sich aufgrund der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz, Pioglitazon aufgrund der ischämischen Kardiomyopathie. Eine Insulintherapie ist daher bei der Patientin unumgänglich. In Frage kommen einerseits der Beginn einer basal-unterstützten Insulintherapie bei gleichzeitiger Gabe eines DPP-IV-Hemmers oder der Beginn einer konventionellen Insulintherapie. Für die zweite Alternative spricht vor allem die unter Sulfonylharnstoffen beobachtete sehr ausgeprägte postprandiale Hyperglykämie. Da die Patientin einen sehr regelmäßigen Tagesablauf mit einem ausgiebigen Frühstück und einer Hauptmahlzeit abends beschreibt, wäre der Beginn einer Mischinsulintherapie mit entsprechenden Anpassungen der Dosis in Abhängigkeit vom präprandialen Blutzuckerwert mit In-

jektionen unmittelbar vor dem Frühstück und vor dem Abendessen sinnvoll. Nach Absetzen aller oralen Antidiabetika kann eine anfängliche Tagesinsulindosis von bis zu 0,5 E/kg KG kalkuliert werden, die Dosis kann dann initial auf 2 Injektionen morgens und abends in einem Verhältnis von 2/3 morgens und 1/3 abends oder jeweils zur Hälfte morgens und abends aufgeteilt werden (z. B. Mischinsulin mit 25 % kurzwirksamen Insulinanalogaanteil 16E-0-12E).

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. Susanne Kaser  
 Christian-Doppler-Labor für Insulinresistenz  
 Universitätsklinik für Innere Medizin I  
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35  
 E-mail: susanne.kaser@i-med.ac.at



## Kommentar

G. Schernthaner, Wien

### Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Qual der Wahl

Nach 8–10jähriger Diabetesdauer benötigt ein Großteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes – aufgrund des zunehmenden Betazellversagens – irgendeine Form der Insulinsubstitution. Startet man hingegen früher mit der Insulintherapie (z. B. nach 3–5jähriger Diabetesdauer), so kann man für einen gewissen Zeitraum auch mit einer einfachen Basisinsulintherapie recht gute Erfolge erzielen, vorausgesetzt dass noch eine postprandiale Insulinsekretion existiert und die Betazellen noch auf orale Antidiabetika (z. B. DPP-4-Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffe) ansprechen. Bei Progression der Betazell-dysfunktion ist dann eine komplexere Insulintherapie notwendig, wobei eine individualisierte Therapieplanung in Abhängigkeit von Patientenalter, Therapieziel und Komorbidität zu empfehlen ist.

Bei jüngeren Patienten mit langer Lebenserwartung können normnahe HbA<sub>1c</sub>-Werte nur mit einer Basis-Bolus-Insulintherapie (ev. auch mit Insulinpumpen) erreicht werden, wofür allerdings 4 Blutzuckermessungen sowie 4–5 Insulininjektionen (1–2 × basal sowie 3× präprandial) pro Tag erforderlich sind (Tabelle 1). Der große Vorteil dabei liegt in der liberalisierten Lebensform, d.h. Essensmengen und Essenszeiten können variabel gewählt werden, bestimmte Berufsarten (Schichtarbeit, Nachtdienste) sowie häufige Zeitverschiebungen (z.B. bei Langstreckenflügen) sind damit am ehesten zu bewältigen. Ein weniger aufwendiger aber oft recht erfolgreicher Kompromiss ist eine Basal-Plus Insulintherapie, wobei zusätzlich zur Basalinsulininjektion 1× pro Tag (ev. auch 2×) vor der größten Mahlzeit (meist abends) eine präprandiale Insulininjektion durchgeführt wird. Eine Therapie mit Mischinsulin-Analoga ist relativ einfach und wenig aufwendig und daher für ältere

**Tabelle 1:** Vor- und Nachteile verschiedener Insulintherapien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. (BOT = basalunterstützte orale Therapie, KIT = konventionelle Insulintherapie, BBT = Basis-Bolus-Therapie, NBZ = Nüchternblutzucker, ppBZ = postprandialer Blutzucker)

	BOT	KIT	BBT
Kontrolle der Blutglukose	NBZ	NBZ + ppBZ	NBZ + ppBZ
Anzahl der Injektionen	1–2	2 (3)	4–5
Anzahl der Blutzuckermessungen	1–2	2 (3)	4–5
Kontrolle des HbA <sub>1c</sub>	+	++	++
Langfristige glykämische HbA <sub>1c</sub> Kontrolle	–	+	+
Gewicht	+	–	–
Hypoglykämien (Mild)	+	–	–

Patienten mit weniger strikten Therapiezielen geeignet, ein relativ stabiler Lebensrhythmus ist aber die Voraussetzung. Eine Insulindosisanpassung ist bei der Mischinsulintherapie eher schwierig durchzuführen. Sehr häufig wird heute eine Insulintherapie mit Metformin kombiniert, auch zusätzliche Kombinationen mit SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor-Agonisten werden zunehmend eingesetzt, um die Insulindosis und die Gewichtszunahme möglichst gering zu halten.

**Korrespondenzadresse:**

Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner  
 A-1090 Wien, Garnisongasse 18  
 E-mail: guntram@schernthaner.eu



# 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](#)