

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Aktuelles: Insulintherapie bei
Patienten mit Typ-2-Diabetes und
koronarer Herzkrankheit –
Praktische Überlegungen**

Schernthaner GH

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2015; 22

(11-12), 298-300

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Aktuelles: Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit – Praktische Überlegungen

G.-H. Schernthaner

Vorhandene vaskuläre Komplikationen sind ein wichtiger Aspekt für die Festlegung einer Behandlungsstrategie, welche den Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die Erreichung ihrer individuellen HbA_{1c}-Ziele ermöglicht, ohne dabei die vorhandene Gefäß-Risikosituation zu verschlechtern. Aus praktischer Sicht ist dabei wesentlich jene Insulinstrategie auszuwählen, welche das niedrigste Hypoglykämie-Risiko zeigt, einfach anzuwenden und besonders gut mit oralen Antidiabetika kombinierbar ist. In diesem Kontext bietet die BOT (Basalinsulinunterstützende Orale Therapie) mit Insulin glargin (Lantus®, Toujeo®) eine optimale Option, welche durch die kardiovaskuläre Endpunktstudie ORIGIN die erforderliche Sicherheit (kardiovaskuläre und karzinombezogene Mortalität) erwiesen hat.

Bei der Therapieplanung kardial vorbelasteter Typ-2-Diabetiker sind folgende grundlegende Aspekte von besonderer Bedeutung:

- Kardiologische Diagnose/Status: Akuter Myokardinfarkt – Akutes Koronarsyndrom (ICU)?
- Sekundärprävention nach Myokardinfarkt?
- Welcher individuelle HbA_{1c}- bzw. Blutzucker-Zielwert?
- Ist eine Monotherapie (meist mit Metformin) zur Erreichung des Zielwertes ausreichend oder ist eine Kombinationstherapie mit zwei (oder drei) Antidiabetika notwendig?
- Reicht eine (Kombinations-)Therapie mit oralen Antidiabetika aus, oder ist eine Injektionstherapie mit Insulin und/oder GLP1-Rezeptor-Agonisten erforderlich?

Die gültigen ADA/EASD-Therapieempfehlungen [1] diskutieren ausführlich die individuellen Ziele und damit verbundene Abstufung der Intensität eingeleiteter Pharmakotherapie nach folgenden Kriterien:

- Besteht ein potenzielles Risiko für Hypoglykämien bzw. für andere Nebenwirkungen?
- Krankheitsdauer (und Progression des Typ-2-Diabetes bzw. vorhandene Insulinsekretionskapazität)
- Lebenserwartung
- Bestehende Komorbiditäten
- Bestehende vaskuläre Komplikationen
- Motivation und kognitive Fähigkeit des Patienten und voraussichtliches Engagement in der Therapie
- Ressourcen, soziale Unterstützung und Umfeld, gesundheitssystembezogene Aspekte

All diese potenziell modifizierbaren und auch nicht veränderbaren Faktoren tragen bei, das optimale HbA_{1c}-Ziel individuell festzulegen und gemeinsam mit dem Patienten anzugehen.

Schwere Hypoglykämien sind mit schweren Arrhythmien assoziiert – Wichtige Erkenntnis für die antidiabetische Therapie

Bei einem Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulärer Komplikation bzw. einem KHK-Patienten mit Typ-2-Diabetes muss besonders die potenzielle Gefahr der Unterzuckerung mit damit verbundenen Herzrhythmusstörungen beleuchtet werden, da gerade diese Patientenpopulation ein hohes Risiko für den plötzlichen Herztod darstellt. In einer rezent publizierten Studie wurde die Assoziation schwerer Hypoglykämien (Glukose < 56 mg/dl) mit schweren ventrikulären Arrhythmien anhand der kontinuierlichen Gewebsglukosemessung (CGMS) und Langzeit-EKG (LT-ECG) eindeutig demonstriert. Die gefährdete Patientengruppe erhielt Insulin und Sulfonylharnstoff im Gegensatz zu Vergleichsgruppe, welche mit der Kombination Metformin und DPP-4-Hemmer therapiert wurde [2].

Darüber hinaus sind weitere Überlegungen nützlich:

- Eine extrem strikte DiabetesEinstellung sollte vermieden werden (HbA_{1c}-Zielwert 7,0–7,5 %, Blutzuckerwerte 120–160 mg/dl)
- Bevorzugung von Medikamenten, die keine Hypoglykämien induzieren (Metformin, DPP-4-Hemmer, Pioglitazon, SGLT-2-Hemmer, GLP-1 Rezeptor-Agonisten, α -Glukosidase-Hemmer) (Tab. 1).
- Bei Sulfonylharnstoffen sollte bei KHK Gliclazid bevorzugt werden (geringstes Hypoglykämierisiko laut ADVANCE-Studie [3]).

Tabelle 1: Antidiabetische Pharmakotherapie und Hypoglykämie-Risiko

Risiko	Substanzgruppe
Hoch	Mischinsulin/PreMix Prandiales (schnellwirkendes) Insulin vor allem in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (APOLLO, 4-T-Studie)
Mittel	Sulfonylharnstoffe Glinide
Gering	Basal-Insulin-Analoga vor allem in Kombination mit Metformin oder Pioglitazon
Kein Risiko	Metformin Pioglitazon DPP-4 Hemmer (Gliptine)* α -Glukosidase-Hemmer (Acarbose, Voglibose, Miglitol) GLP-1-Rezeptor-Agonisten* SGLT2-Hemmer (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin)

* in Kombination mit Sulfonylharnstoff geht das positive Hypoglykämie-Profil verloren

Ereignis	Standardtherapie HR (95%-CI)	Glargin HR (95%-CI)	Standardtherapie vs. Glargin HR (95%-CI)	P- Wert
CV-Tod, nicht-fataler MI oder Schlaganfall	2,39 (1,55–3,70)	1,38 (1,03–1,85)	1,70 (1,01–2,87)	0,047
Mortalität	3,13 (2,20–4,46)	1,34 (1,00–1,79)	2,31 (1,47–3,64)	<0,001
CV-Tod	2,89 (1,80–4,65)	1,37 (0,94–2,00)	2,09 (1,15–3,82)	0,016
Tod durch Arrhythmien	3,66 (1,99–6,76)	1,24 (0,71–2,16)	2,94 (1,29–6,70)	0,010

Abbildung 1: ORIGIN-Studie: Beziehung zwischen Hypoglykämie und CV-Ereignissen. Mod. nach [6]. Obwohl schwere Hypoglykämien häufiger bei den mit Glargin behandelten Patienten beobachtet wurden, war das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, mit signifikant höherem Risiko für CV-Ereignisse assoziiert. © sanofi-aventis

Tabelle 2: Vereinfachte Dosisadaption mit Insulin glargin

- Beginn mit 10 E Basalinsulin*, Beibehalten der oralen Therapie
- Selbstkontrolle: 1x Nüchternblutzucker tägl.
- Dosistitration alle 3–5 Tage in Abhängigkeit vom erreichten Nüchternblutzucker (Mittelwert aus den letzten 3 Messungen), langsame Dosissteigerung
- (Morgendlicher) Ziel-Nüchtern-Blutzucker: individuell; bei kardio-logischen Patienten meistens 100–130 mg/dl

BZ-Werte nüchtern (mg/dl)*	Lantus®-Dosisanpassung (U)**
< 80	–2
100–130	0
> 130	+2

* Alle angegebenen Werte sind als Orientierung zu sehen, die exakte Einstellung muss individuell ermittelt werden.

** Vereinfachtes Titrationsschema. Mod. nach [7].

- Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder bei hohen proBNP-Werten sollten Pioglitazon und DPP-4-Hemmer nicht verwendet werden.
- Bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion muss die eGFR bei der antidiabetischen Therapie berücksichtigt werden.
- Wenn Insulin erforderlich sein sollte, muss die Kombination mit Sulfonylharnstoffen unbedingt vermieden werden.

ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) – Einzige Insulin-Endpunktstudie [4]

An der ORIGIN-Studie nahmen 12.537 Patienten (mittleres Alter 63,5 Jahre, Diabetesdauer 5 Jahre) mit kardiovaskulären Risikofaktoren (60 % hatten einen kardiovaskulären Endpunkt bereits bei Einschluss in die Studie gehabt) und gestörtem Nüchternblutzucker, gestörter Glukosetoleranz oder Typ-2-Diabetes (88 %) teil. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod sowie Revaskularisation oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Insulin glargin oder eine Standardtherapie. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 6,2 Jahren fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des primären Endpunktes.

Folgende Ergebnisse der weiteren Analysen sind jedoch interessant:

1. Unter Lantus® konnte der Nüchternblutzuckerwert über 6 Jahre < 95 mg/dl gehalten werden, HbA_{1c} 6,3 %. Insulin

glargin reduzierte signifikant den HbA_{1c}-Wert um 0,65 Prozentpunkte und die Inzidenz der zusammengesetzten mikrovaskulären Endpunkte für die Studienteilnehmer mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von $\geq 6,4$ % (46,4 mmol/mol; HR 0,90 [95%-CI: 0,81, 0,99]) [5].

2. Die Häufigkeit der Hypoglykämien war unter Lantus® signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Bei Auswertung aller nicht-schweren Hypoglykämien findet man keinen Unterschied beider Kollektive in Bezug auf den kardiovaskulären Endpunkt. Bei der Analyse schwerer Hypoglykämien ergibt sich allerdings eine stärkere Assoziation der oralen Antidiabetika mit allen vier Komponenten des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, CV-Tod oder nicht-fataler Hirnschlag, tödliche Herzrhythmusstörung (Abb. 1) [6].

BOT: Insulinstrategie der Wahl bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärem Risiko

In der Betrachtung des für den kardiologischen Patienten besonders gefährlichen Hypoglykämierisikos einerseits und des progressiven Verlaufs des Typ-2-Diabetes mit Notwendigkeit einer Insulingabe andererseits erscheint eine BOT (Basalinsulinunterstützte Orale Therapie) als besonders gut geeignete Therapieoption. Aufgrund seiner 15-jährigen Erfahrung und breitem Einsatz hat sich Insulin glargin in dieser Insulinoption als Goldstandard etabliert:

1. gute Kombinierbarkeit mit allen oralen Antidiabetika und mit den meisten GLP-1-Rezeptoragonisten,
2. einfache Gabe (1x täglich) und einfache Überwachung (1x tägliche Selbstmessung des Nüchternblutzuckers) (Tab. 2).

Toujeo® – Weiterentwicklung des Insulin glargin

Der Unterschied zwischen Lantus® und dem weiterentwickelten Toujeo® ist nicht der Wirkstoff, sondern dessen Konzentration: Mit Toujeo® wurde nun eine Formulierung verfügbar, die pro Milliliter 300 statt 100 Einheiten Insulin glargin enthält [8]. Dies bedeutet, dass das zu injizierende Volumen bei derselben Insulindosis um 2/3 reduziert ist. Das dadurch kompaktere Depot an der Injektionsstelle mit einer reduzierten Oberfläche hat eine entscheidende Veränderung der Pharmakokinetik zur Folge:

- eine langsamere, länger anhaltende Wirkung über mehr als 24 Stunden [9],
- weniger Blutzuckerschwankungen im Tagesprofil [10],
- flexibles Zeitfenster für die Injektion von ± 3 Stunden [8].

Von klinischer Bedeutung ist der sehr eindeutige Nachweis reduzierter Hypoglykämien, welche als Meta-Analyse der 12-Monatsdaten der drei Zulassungsstudien (EDITION-Studien I, II und III mit insgesamt 2496 Typ-2-Diabetiker) beim EASD-Kongress 2015 (European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, September 2015) präsentiert wurde [11]:

- HbA_{1c}-Wert unter Insulin glargin U300 war im Vergleich zu Insulin glargin U100 um 0,1 Prozentpunkte niedriger (–0,18 bis –0,02; $p = 0,0174$).
- Hypoglykämien: 25 % niedrigere Rate an nächtlichen bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l) oder schweren Unterzuckerungen im Vergleich zu Insulin glargin U100 (RR 0,75; 95%-CI: 0,68–0,83). Bestätigte und schwere Hypoglykämien über 24 Stunden traten im gleichen Behandlungszeitraum um 9 % weniger häufig auf (RR 0,91; 95%-CI: 0,87–0,96).
- Die Gewichtszunahme unter Insulin glargin U300 war geringer als unter Insulin glargin U100 (mittlerer Unterschied bei der Veränderung nach einem Jahr bezogen auf den Ausgangswert: 0,40 kg; $p = 0,0117$).

Vor- und Nachteile verschiedener Insulintherapien-Schemata bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und bekannter kardiovaskulärer Erkrankung. Zusammengestellt von Univ.-Prof. Dr. G.-H. Schernthaner.

	BOT	KIT	BBT
Kontrolle der Blutglukose	NBZ	NBZ+ppBZ	NBZ+ppBZ
Anzahl der Injektionen	1	2–3	3–5
Anzahl der Blutzuckermessungen	1	2–3	4–6
Kontrolle des HbA _{1c}	+	++	++
Langdauernde Diabeteskontrolle	–	+	++
Gewicht	+	–	–
Milde Hypoglykämien	++	+	–
Schwere Hypoglykämien	+	+	–
Sicherheitsdaten bei kardiovaskulärer Erkrankung (nur bei Insulin glargin [4])	+	–	–

BOT: Basalinsulinunterstützte Orale Therapie; KIT: Konventionelle Insulintherapie; BBT: Basis-Bolus-Therapie; NBZ: Nüchternblutzucker; ppBZ: postprandialer Blutzucker

Literatur:

1. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.
2. Stahn A, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care* 2014; 37: 516–20.
3. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
4. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
5. ORIGIN Trial investigators. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia* 2014; 57: 1325–31.
6. ORIGIN Trial investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 3137–44.
7. Riddle MC et al. 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.
8. Toujeo® Fachinformation, Stand April 2015
9. Becker RHA, et al. New insulin glargine 300 Units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL-1. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43.
10. Becker RHA et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 261–7.
11. Ritzel et al. Patient-level meta-analysis of 1y phase 3a EDITION type 2 diabetes mellitus studies: glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) vs glargine 100 U/ml (Gla-100). Posterpräsentation Nr. 975. 51. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 14.–18.9.2015, Stockholm, Schweden.

Fazit für die Praxis

- BOT ist der einfachste und sicherste Einstieg in die Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiolgischem Risikoprofil bzw. einer kardiovaskulären Erkrankung.
- Insulin glargin zeigt ein gutes Wirkungsprofil, einfache Therapieanpassung in der Praxis und kardiovaskuläre Neutralität/Sicherheit als einziges Endpunktstudien überprüfte Insulinpräparat (ORIGIN-Studie!).
- Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) ist eine Weiterentwicklung des Insulin-glargin-Moleküls und hinsichtlich Hypoglykämiehäufigkeit dem Goldstandard Lantus® (Insulin glargin U100, 100 E/ml) überlegen.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerit-Holger Schernthaner
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: gerit.schernthaner@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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