

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Welche Aspekte sind in der Entscheidungsfindung einer effizienten Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit von besonderer praktischer Bedeutung?

Schernthaner GH

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2017; 24 (5-6), 127-129

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

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: Welche Aspekte sind in der Entscheidungsfindung einer effizienten Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit von besonderer praktischer Bedeutung?

G.-H. Schernthaner

Das gleichzeitige Vorliegen eines kardiovaskulären Krankheitsbildes und eines Typ-2-Diabetes mit oft vollständig ausgeprägter Komplexität eines metabolischen Syndroms mit assoziierter Gefäß-Risikosituation stellt sowohl für den Therapeuten als auch für den Betroffenen eine große Herausforderung dar. Multimorbidität bedeutet zwangsläufig Anwendung verschiedener Pharmakotherapien, welche zum einen eine höchstmögliche Therapieadhärenz ermöglichen sollten, zum anderen eine maximale Effizienz mit vorhersagbarer Wirkung, bewiesener Langzeitsicherheit (im Sinne kardiovaskulärer Langzeitstudie und Auftreten maligner Erkrankungen) und guter Verträglichkeit in der chronischen Gabe zeigen. Die gültigen Therapieempfehlungen [1, 2] diverser diabetologischer Fachgesellschaften stellen Grundkriterien für die Festlegung einer individuellen Pharmakotherapie fest; wichtig in diesem Kontext ist die Bestätigung der postulierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien aus dem Alltag. Im Hinblick auf die Insulintherapie als einzige Therapieoption bei einem Insulinmangel-Diabetes ermöglicht die BOT (Basal-Insulinunterstützende Orale Therapie) mit Insulin glargin den einfachsten Einstieg in die Insulinbehandlung. Die Ergebnisse der rezenten Untersuchungen mit Insulin glargin U300 (Toujeo®) bestätigen diesbezügliche Therapieempfehlungen.

Die Therapieplanung kardial vorbelasteter Typ-2-Diabetiker sowie die Betrachtung des Hypoglykämie-Risikos im Rahmen einer BOT wurden in diesem Journal bereits ausführlich diskutiert [3]. Trotzdem soll auch an dieser Stelle der Zusammenhang der Unterzuckerung und der schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen mit hohem Ri-

siko für den plötzlichen Herztod hervorgehoben werden [4]. Eine wesentliche Erkenntnis der ORIGIN-Studie (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) [5], welche an 12.537 Patienten (mittleres Alter 63,5 Jahre, Diabetesdauer 5 Jahre, 60 % hatten einen kardiovaskulären Endpunkt beim Studienbeginn) die kardiovaskuläre und karzinombezogene Langzeitsicherheit (Beobachtungsdauer 6,2 Jahre) für Insulin glargin U100 (Lantus®) und U300 (Toujeo®) bewiesen hat, liegt gerade in genauer Betrachtung der Hypoglykämien:

Trotz höherer Prävalenz aller erfassten Hypoglykämien unter Insulin glargin versus Vergleichsgruppe (Standard of Care: orale Antidiabetika) (Abb. 1) ergab die Analyse schwerer Hypoglykämien allerdings eine stärkere Assoziation der oralen Antidiabetika mit allen 4 Komponenten des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, CV-Tod oder nicht fataler Hirnschlag sowie tödliche Herzrhythmusstörung (Abb. 1) [6]. Dies wird vor allem den verwendeten Sulphonylharnstoffen mit höherem Hypoglykämierisi-

ko in der Standard of Care-Gruppe geschuldet sein.

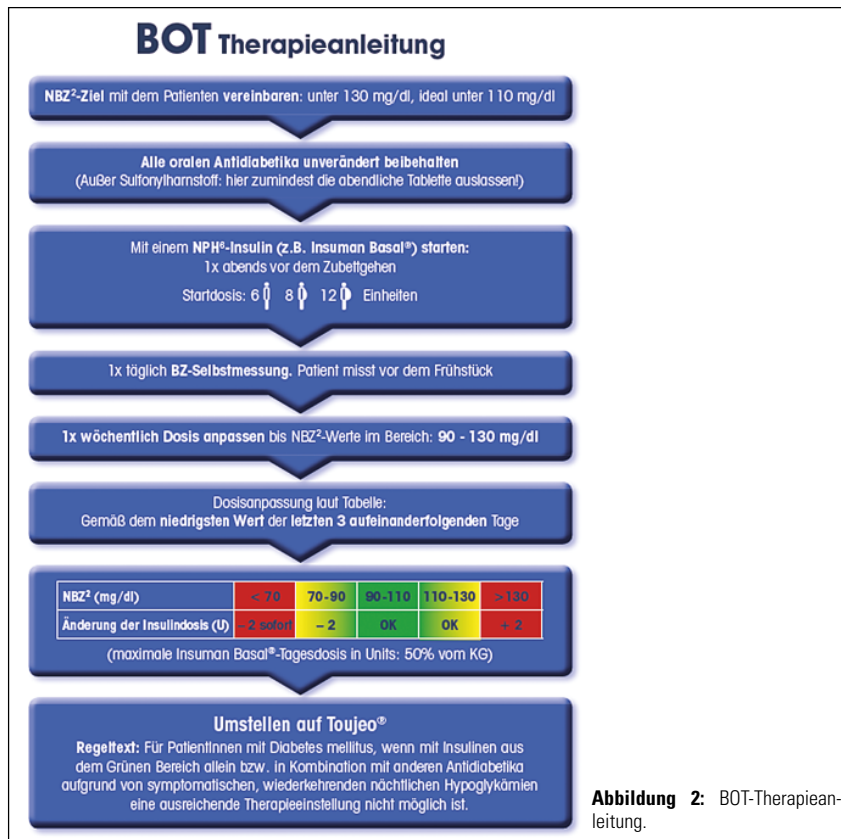
■ BOT: eine praxismgerechte Insulinstrategie

Dieser besondere Sicherheitsaspekt verbunden mit der Therapieeinfachheit (1× spritzen, 1× messen) einer BOT bietet sich besonders für den kardiovaskulären Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Therapie der Wahl an. Eine 1× tägl. verabreichte Insulininjektion, welche die hepatische Glukoseproduktion erfolgreich über den gesamten Tagesverlauf kontrollieren kann, ist dabei das Grundprinzip einer BOT, welche mit der Entwicklung von Insulin glargin vor 17 Jahren etabliert wurde.

Der damit gelegte Meilenstein der Insulintherapie liegt primär darin, dass im Gegensatz zum davor breit eingesetzten NPH-Insulin das Treat-to-Target als Ideal einer Insulinsubstitution erfüllt werden konnte [7]. Die Möglichkeit der schrittweisen Insulindosisanpassung seitens des Patienten war ein wesentlicher Schritt in der Richtung der perso-

Ereignis	Standardtherapie HR (95% CI)	Glargin HR (95% CI)	Standardtherapie vs. Glargin HR (95% CI)	P value
CV Tod, nicht-fatal 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.



nalisierten, von den Patienten eigenständig gestalteten Insulintherapie und wurde durch Ergebnisse der AT.LANTUS-Studie eindrucksvoll demonstriert: Typ-2-Patienten konnten mit Selbsttitration sogar bessere Zuckereinstellung erreichen als jene unter ärztlicher Anweisung [8].

Der einfache Algorithmus zur Einleitung einer BOT ist in Abbildung 2 dargelegt.

■ Insulin glargin U300 (Toujeo[®]): relevante klinische Vorteile mit bewährtem Molekül

Insulin glargin 300 E/ml ist ein 1x tägl. Basalinsulin der nächsten Generation. Es ist vereinfacht gesagt eine „dichtere“ Formulierung von Insulin glargin, dessen Nutzen-Risiko-Profil gut bekannt ist [5]. Sein kompaktes subkutan Depot führt zu stabileren und verlängerten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen (PK/PD) Profilen [9, 10].

Klinische Vorteile verglichen mit dem bisherigem Goldstandard Lantus[®] (Insulin glargin U100) wurden im Rahmen des klinischen Studienprogramms EDI-

TION mit insgesamt 2496 Typ-2-Diabetikern deutlich demonstriert und umfassen:

- eine langsamere, länger anhaltende Wirkung über > 24 Stunden [11],
- weniger Blutzuckerschwankungen im Tagesprofil [10],
- flexibles Zeitfenster für die Injektion von ± 3 Stunden [11].

Zentraler Punkt ist der eindeutige Nachweis reduzierter Hypoglykämien (relative Risikoreduktion versus Lantus[®] von 31 % der nächtlichen Hypoglykämien und 14 % aller beobachteten Unterzuckerungen) [12].

■ DELIVER 1 & 2 – Studien unter Alltagsbedingungen

Während randomisierte klinische Studien für das höchste Maß an Evidenz sorgen, können vergleichende Daten aus Real-World-Beobachtungsstudien für Kostenträger und andere Organisationen relevant sein, da sie so Ergebnisse klinischer Studien im klinischen Alltag interpretieren lassen.

Zu Toujeo[®] wurden 2 derartige Studien präsentiert:

Die DELIVER-1-Studie [13] zeigt eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im HbA1c (0,64 %-Punkte; $p < 0,0001$) mit einer Kostenersparnis von 116,41 USD/Patient/Jahr bei 881 Patienten, auf Basis elektronischer Aufzeichnungen medizinischer Daten bis zu 6 Monate nach der Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Toujeo[®].

Die Beobachtungsstudie DELIVER-2 [14] analysierte die elektronischen medizinischen Daten von 1894 Patienten der US-amerikanischen Datenbank Predictive Health Intelligence Environment (PHIE) in 2 gematchten Kohorten. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ein Basalinsulin nutzen und für die Daten über 12 Monate vor (Baseline) und 6 Monate nach (Follow-up) der Umstellung auf Insulin glargin 300 E/ml oder ein anderes Basalinsulin-Analogon (Insulin glargin 100 E/ml, Insulin detemir und Insulin degludec) vorlagen. Die vergleichende Studie erhob HbA1c-Veränderungen, Auftreten von Hypoglykämien (identifiziert mit ICD-9-CM/ICD-10-CM und/oder Plasmaglukosespiegel ≤ 70 mg/dl [$\leq 3,9$ mmol/l]) sowie hypoglykämische Ereignisse verbunden mit Hospitalisierung oder Aufsuchen einer Notfallambulanz.

Ergebnisse nach 6 Monaten

- Vergleichbare Verbesserung der Diabeteseinstellung in beiden Kohorten (HbA1c-Reduktion unter Toujeo[®] um 0,47 %-Punkte und im Vergleichskollektiv um 0,41 %-Punkte; jeweils $p < 0,01$).
- Ein signifikant geringeres Hypoglykämie-Risiko unter Toujeo[®] bezüglich:
 - hypoglykämischer Ereignisse (relative Risikoreduktion [RRR] = 33 %; Ereignisrate pro 100 Patientenmonaten: 5,32 vs. 7,98 Monate, $p < 0,01$) im Vergleich zu jenen, die auf andere Basalinsuline umgestellt wurden (Unterschied: –2,67 Ereignisse pro 100 Patientenmonate; $p < 0,01$)
 - Hypoglykämien, die mit einer Hospitalisierung oder Nutzung einer Notfallambulanz verbunden waren (relative Risikoreduktion [RRR] = 48 %; Ereignisrate pro 100 Patientenmonate 1,97 vs. 3,82; $p < 0,01$).

■ Fazit für die Praxis

1. Hypoglykämien sind ein großes Hindernis für die (oft notwendige) Insulintherapie im Management des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.
2. BOT mit Insulin glargin ist eine hypoglykämiearme Insulinstrategie, welche durch einfachste Anwendbarkeit (1× tägl. spritzen und 1× tägl. Nüchternblutzucker bestimmen) für multimorbide Patienten mit kardiovaskulären Risikoprofil bzw. einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung besonders gut geeignet ist.
3. Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) zeigt eine in Real-World-Beobachtungsstudien mit großer Patientenzahl signifikant niedrigere beobachtete Rate an hypoglykämischen Ereignissen (verbunden mit Hospitalisierung) oder dem Aufsuchen einer Notfallambulanz im Vergleich zu anderen modernen Basalinsulinen.

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. Clodi M, et al. Austrian Lipid Consensus 2016. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl. 2): 37–228.
3. Schernthaner GH. Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit – Praktische Überlegungen. *J Kardiologie* 2015; 22: 298–300.
4. Stahn A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care* 2014; 37: 16–20.
5. ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
6. ORIGIN Trial Investigators, et al. 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. Davies M, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282–8.
9. Steinauer A, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes, Obes Metab* 2014; 16: 873–6.
10. 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.
11. Toujeo® Fachinformation. Stand: April 2015.
12. Ritzel R, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 859–67.
13. Ye F, et al. Real-World Assessment of Patient Characteristics and Clinical Outcomes of Early Users of the New Insulin Glargine 300U/mL. Posterpräsentation 943-P, 76. Jahrestagung der American Diabetes Association, New Orleans, Louisiana, USA, 11. 6. 2016.
14. Zhou FL, et al. Lower Risk of Hypoglycemia after Switch to Insulin Glargine 300 U/MI (Gla-300) Vs Other Basal Insulins in Patients with Type 2 Diabetes (T2D) on Basal Insulin in Real-World Clinical Settings (DELIVER 2 study). Posterpräsentation LB SUN 81, Jahrestagung der Endocrine Society 2017 (ENDO 2017), Orlando, Florida, USA, 1.–4.4.2017

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](#)