

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Einstieg in die Insulintherapie – pragmatischer Ansatz im internistischen Alltag

Schwaiger E, Mihaljevic R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2018; 25

(9-10), 267-270

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

Veranstungskalender

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

Einstieg in die Insulintherapie – pragmatischer Ansatz im internistischen Alltag

E. Schwaiger, R. Mihaljevic

Insulintherapie ist eine lebenslang erforderliche Behandlungsmaßnahme für die Mehrheit der Menschen mit Diabetes. Trotz zunehmender Einfachheit in der Anwendung durch moderne Insulinpräparate und Applikationsgeräte (wie Fertipens) ist diese Art der pharmakologischen Intervention mit zahlreichen alltäglichen Herausforderungen verbunden. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit, der hohen Effektivität in verschiedenen Patientenkollektiven, und bewiesenen Sicherheit in der Langzeitüberwachung ist die BOT (Basalinsulin-unterstützte orale Therapie) mit modernen Basalinsulinanaloga ein logischer und pragmatischer Einstieg in die Insulintherapie des Alltags.

Die weltweit pandemische Entwicklung der sogenannten Zivilisationskrankheiten, insbesondere Diabetes und Adipositas, stellt Ärzte und Gesundheitssysteme durch die stetig steigende Multimorbidität der alternden Gesellschaft vor große Probleme [1]. Auch hierzulande geht man mittlerweile davon aus, dass mindestens jeder zehnte im Warteraum einer Ordination sitzende Mensch einen Diabetes oder eine Störung der Glukoseregulation („Prädiabetes“) hat [1]. Zusätzlich ist der Diabetes sehr häufig mit anderen Erkrankungen (wie z. B. Hypertonie) oder einer Stoffwechselstörung (wie z. B. Hyperlipidämie) – oft im Rahmen eines „metabolischen Syndroms“ – assoziiert. Diese Patienten mit multifaktoriellen Störungen benötigen eine vielschichtige medikamentöse Intervention, neben der konstant begleitenden Lebensstiloptimierung [2, 3].

In der Auswahl der Pharmakotherapie werden fast automatisch, primär wegen der Patientenakzeptanz, orale Darreichungsformen bevorzugt, so auch im Diabetesmanagement [3, 4]. Selbst wenn Tabletten aufgrund der Krankheitsprogression nicht mehr ausreichend wirken, werden sie oft in höchsten Dosen verabreicht, mit oft folgeschwerer Konsequenz: einer Verschlechterung der Diabeteseinstellung (HbA_{1c} -Wert $>7\%$) [5].

Therapieziele: Wann Insulinisieren?

Ziel des Diabetes-Managements ist es, eine gute Einstellung des HbA_{1c} -Wertes unter Berücksichtigung der individuellen Voraussetzungen und Bedürfnisse

der Patienten, bei gleichzeitig bestmöglicher Sicherheit zu erreichen [2, 3].

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine gute Blutzuckereinstellung insbesondere zur Prävention von Spätkomplikationen maßgeblich. Diese können makrovaskulär zu einem Herz- oder Gehirnfarkt führen, aber auch mikrovaskuläre Schädigungen, wie die Retinopathie und Albuminurie, gilt es zu verhindern [2].

Die Österreichische Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien aus 2016, einen HbA_{1c} -Wert zwischen 6,0 und 6,5 % bei kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung anzustreben, wohingegen für die meisten (älteren) Patienten ein HbA_{1c} -Ziel $<7,0\%$ als ausreichender mikro- und makrovaskulären Schutz erachtet wird. Nüchternblutzuckerwerte $<130\text{ mg/dL}$ (ideal $<110\text{ mg/dL}$) und ein postprandiales Blutzuckerziel 2 Stunden nach einer Mahlzeit $<180\text{ mg/dL}$ sind als sekundäre Zielgrößen angeführt [3, 6].

Trotz breiten Einsatzes oraler Antidiabetika schafft nur die Hälfte aller Diabetespazienten, ihr individuelles HbA_{1c} -Ziel zu erreichen [7]. Für den zögerlichen Start einer Insulintherapie sind folgende Aspekte federführend:

- Patientenwiderstand: Angst vor der Injektion, vor Unterzuckerung, vor Gewichtszunahme.
- Psychologische Belastung des Betroffenen: Das Vorliegen einer chronischen Erkrankung (schwer, unheilbar) wird als Versagen des eigenen Körpers interpretiert.

- Unklare Symptomatik des Insulinmangels (Gewichtsverlust mehrerer Kilos innerhalb weniger Wochen ohne diätetische Maßnahme und/oder Veränderung der Bewegungsmuster bei gleichzeitiger Verschlechterung der Blutzuckerwerte).
- Keine Betrachtung der Diabetesdauer, obwohl sich der HbA_{1c} -Wert mit Fortschreiten der Krankheit stetig verschlechtert: Die UK Prospective Diabetes Study zeigte, dass ein Insulinmangel durchschnittlich ca. 7 Jahre nach Diagnosestellung vorliegt [8].

Obwohl die Leitlinien der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaften die vorhandene Evidenz für einen erfolgreichen, frühen Einsatz von Insulin im Verlauf der Therapie bereits in der Zweifachkombination mit Metformin anführen [2, 4], wird die Insulintherapie oftmals sehr spät begonnen [5].

Als Grundgedanke gilt es, die vorhandene Glukosetoxizität so gut und so schnell wie möglich (ohne Hypoglykämien) durch Insulingabe als mächtigste Therapiewaffe zu reduzieren. Dabei kann der Patient bei zusätzlicher Umsetzung der begleitenden Lebensstiländerung (Gewichtsoptimierung, Bewegung, Raucher-karenz) und Diabetesschulung sogar von der Insulintherapie nach wenigen Monaten auf alleinige Tabletten-Gabe zurückkommen [9, 10]. Somit gilt nicht: „einmal Insulin – immer Insulin“!

Womit Insulinisieren: Warum BOT?

Die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) gilt als einfacher und leitlinienkonformer Einstieg in die Insulintherapie [2–4]. Die BOT beruht auf der Erkenntnis, dass nach Versagen oraler Antidiabetika primär der Nüchternblutzucker (NBZ, im Ausmaß von ca. 80 %) für den pathologisch hohen HbA_{1c} -Wert verantwortlich ist. Die logische Konsequenz ist daher, den NBZ zunächst durch Gabe eines Basalinsu-

lins zu senken („Fix Fasting First“) [11]. Mit der Entwicklung des Basalinsulin-analogs Insulin Glargin (Lantus® [12], sanofi-aventis, Paris) wurde erstmals das Treat-to-Target-Prinzip mit signifikant weniger Hypoglykämien als unter Neutral-Protamin-Hagedorn- (NPH-) Insulinen ermöglicht [13–15].

Das Treat-to-Target-Prinzip umfasst die folgenden Bausteine:

- Vereinbarung eines individuellen NBZ-Ziels mit dem Patienten,
- Einmal tägliche Verabreichung eines Basalinsulins (zusätzlich zur OAD-Medikation),
- Regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle,
- Selbständige Basalinsulin-Dosisanpassung seitens des Patienten auf Basis des gemessenen NBZ-Werts anhand eines vorgegebenen, einfachen Schemas (Abb. 1).

■ Warum BOT mit Insulinanaloga?

Gemäß der in Österreich geltenden Erstattungsregeln sollten zunächst NPH-Insuline zum Einsatz kommen [16]. In vielen Fällen ist jedoch eine Zielwerterreichung damit nicht möglich, u. a. aufgrund von gehäufteten nächtlichen Hypoglykämien und ausgeprägter intra- und interindividueller Variabilität des Blutzuckerverlaufs sowie kürzerer Wirkdauer [13].

■ Neue Daten zu Basalinsulinanaloga der 2. Generation

Zu den neuesten Entwicklungen auf dem Sektor der Insulintherapie zählen die ultralangwirksamen Insulinanaloga der 2. Generation – Insulin degludec (Tresiba® [17], NovoNordisk, Dänemark, zugelassen in der EU in 2013), und Insulin Glargin 300 E/mL (Toujeo® [18], sanofi-aventis, Paris, zugelassen in der EU in 2015). Beide Insuline beruhen auf einer galenischen Modifikation von Insulin Detemir (Levemir® [19, 20], NovoNordisk, Dänemark) bzw. Insulin Glargin 100 E/mL (Lantus® [12, 21–24], sanofi-aventis, Paris). Dadurch konnten die pharmakologischen Eigenschaften beider Insuline optimiert werden, sodass sich primär eine längere Wirkdauer (Insulin degludec rund 42 Stunden, Insulin Glargin 300 E/mL über 30 Stunden) mit noch weniger Blutzuckerschwankungen

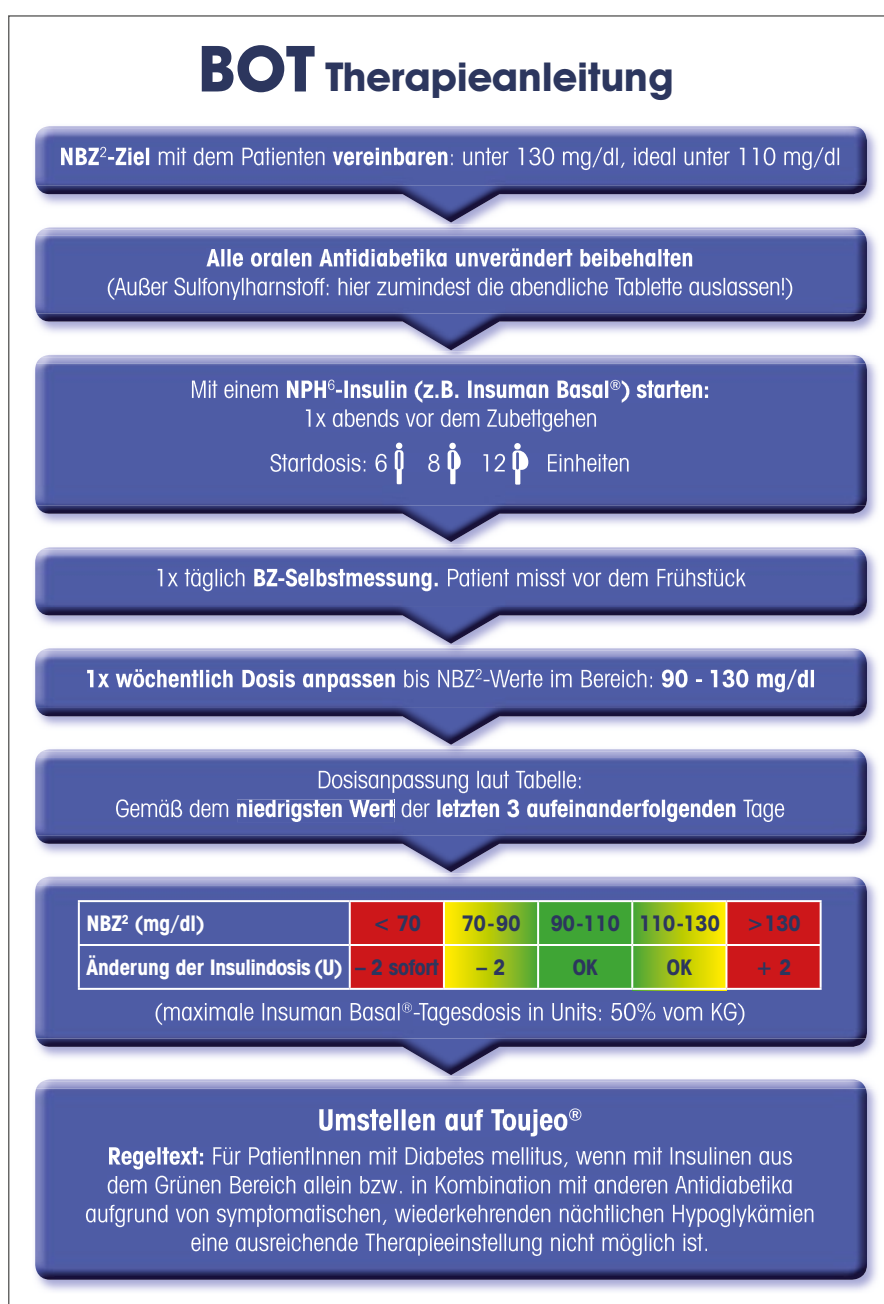


Abbildung 1: BOT-Therapieanleitung

im Tagesprofil ergibt [24, 25]. Verglichen mit dem bisher als Goldstandard bezeichnetem Insulin Glargin 100 E/mL zeigen beide modernen Basalinsulinanaloga bessere Hypoglykämie-Daten in den Zulassungsstudien: BEGIN-Programm für Insulin degludec [26], bzw. EDITION-Programm für Insulin Glargin 300 E/mL [27–31].

Die vor Kurzem veröffentlichte und bisher größte Real-World-Vergleichs-Studie im Bereich Diabetes, LIGHTNING, konnte dies an einer sehr großen Patientenpopulation unter alltäglichen Praxisbedingungen, sowohl im Vergleich mit Insulin Glargin 100 E/mL als auch mit Insulin detemir, bestätigen [32].

■ BRIGHT: Erste RCT Head-to-head-Studie mit den Basalinsulinanaloga der 2. Generation

In der BRIGHT-Studie wurden die beiden Insulinanaloga der 2. Generation, Insulin degludec (Tresiba®, NovoNordisk, Dänemark) und Insulin Glargin 300 E/mL (Toujeo®, sanofi-aventis, Paris) zum ersten Mal im direkten Vergleich prospektiv untersucht [33].

929 Erwachsene mit langjährigem Typ-2-Diabetes wurden entweder auf 1x täglich Insulin degludec 100 E/mL oder Insulin Glargin 300 E/mL randomisiert.

Die Insulin-naïven Patienten hatten davor mit Tabletten (orale Antidiabetika, OADs), mit oder ohne Glucagon-like Peptide- (GLP-1-) Analoga, keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle erreicht. Die Wirksamkeit (HbA_{1c}-Senkung) und Sicherheit (Hypoglykämien) wurde über 24 Wochen im klinischen Setting (randomized controlled trial, RCT) untersucht [33].

Beide Insuline zeigen eine sehr gute Wirksamkeit in der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (–1,59 % HbA_{1c} unter Insulin degludec bzw. –1,64 % HbA_{1c} unter Insulin Glargin 300 E/mL) und demonstrieren somit nochmals die hohe Effektivität einer BOT als Einstiegstrategie in der Insulinisierung. Während der ersten 12 Wochen der Therapie (Titrationsphase) verminderte Insulin Glargin 300 E/mL im Vergleich mit Insulin degludec die Hypoglykämie-Inzidenz um 26 %, und die Hypoglykämie-Rate (Ereignisse/Patient/Jahr) um 23 % ($p < 0,05$). Während der darauffolgenden 12 Wochen (Behandlungswochen 13–24) zeigten beide Insuline eine vergleichbare Inzidenz und Rate an Hypoglykämien [33].

Fazit

Ziel einer personalisierten Insulintherapie ist es, die physiologische Insulinsekretion so gut als möglich nachzubilden. Zudem ist ein einfaches Therapieschema, welches den Patienten in seinem Alltag nicht limitiert, besonders wichtig für eine hohe Therapieadhärenz.

Im Rahmen einer BOT wird der Nüchternblutzucker durch Gabe eines – im optimalen Fall – modernen Basalinsulinanaloges in Kombination mit oralen Antidiabetika nach individuellen Werten angepasst. Für den praktischen Einsatz kann ein einfacher Therapieleitfaden Hilfe bieten (BOT-Therapieanleitung; Abb. 1).

Literatur:

- Han Cho N, et al. IDF DIABETES ATLAS, Eighth edition 2017. Brussels, 2017; 110–27. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (zuletzt gesehen: 10.09.2018).
- American Diabetes A. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1): S7–S12.
- Clodi M, et al. Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 (Suppl 2): S45–53.
- 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.
- Khunti K, et al. Study of Once Daily Levemir (SOLVE): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 654–61.
- Clodi M, et al. Antihyperglycemic Treatment Guidelines for diabetes mellitus type 2. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 10–6.
- Casagrande SS, CC Cowie, and JE Fradkin. Utility of the U.S. Preventive Services Task Force criteria for diabetes screening. Am J Prev Med 2013; 45(2): 167–74.
- UK Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes 1995; 44(11): 1249–58.
- Kramer CK, B Zinman, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 28–34.
- Ryan EA, S Imes, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1028–32.
- Riddle MC, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 2508–14.
- Lantus® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- 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.
- Yki-Jarvinen H, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia 2006; 49: 442–51.
- Bretzel RG, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1073–84.
- Erstattungskodex – EKO Stand: 1.Jänner 2018. 2018. <http://www.hauptverband.at/cdscontent/?contentid=10007.754453&portal=hvbportal&viewmode=content> (zuletzt gesehen: 10.09.2018)
- Tresiba® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- Toujeo® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- Levemir® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- Tambascia MA, Eliaschewitz FG. Degludec: the new ultra-long insulin analogue. Diabetol Metab Syndr 2015; 7: 57.
- Pettus J, et al. The past, present, and future of basal insulins. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32: 478–96.
- Sutton G, et al. U300, a novel long-acting insulin formulation. Expert Opin Biol Ther 2014; 14(12): 1849–60.
- Steintraesser 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.
- Becker RH, et al. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. Diabetes Care 2015; 38: 637–43.
- Heise T, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 859–64.
- Heller S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1489–97.
- Riddle MC, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care 2014; 37: 2755–62.
- Yki-Jarvinen H, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care 2014; 37: 3235–43.
- Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–94.
- Home PD, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care 2015; 38: 2217–25.
- Matsuhisa M, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). Diabetes Obes Metab 2016; 18: 375–83.
- Pettus J. Comparable rates of severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes (T2DM) at high risk of hypoglycemia switching to either insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) or insulin degludec (IDeg): the LIGHTNING real-world predictive modeling study. American Diabetes Association, June 2018, Orlando, Florida. Diabetes 2018; 67 (Supplement 1). DOI <https://doi.org/10.2337/db18-97-LB> (zuletzt gesehen: 10.09.2018)
- Rosenstock J, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care 2018; [Epub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Dr.rer.nat. Elisabeth Schwaiger
sanofi-aventis GmbH Österreich
A-1120 Wien,
Leonard-Bernstein Strasse 10
E-Mail: Elisabeth.Schwaiger@sanofi.com
www.sanofi.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](#)