

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Biphasisches Insulinaspart 70 (BIAsp 70, NovoMix(R) 70) in der intensivierten konventionellen Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes:

Eine österreichische Anwendungsbeobachtung

Francesconi C, Ebenbichler C, Benesch M, Prager R, Asimi T

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (2), 34-39

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

Biphasisches Insulinaspart 70 (BIAsp 70, NovoMix® 70) in der intensivierten konventionellen Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes: Eine österreichische Anwendungsbeobachtung

C. Francesconi¹, C. Ebenbichler², M. Benesch³, R. Prager⁴, T. Asimi⁵

Kurzfassung: Insulin NovoMix® 70 ist ein modernes biphasisches Insulin. Durch eine neue Zusammensetzung des kurz- und langwirksamen Anteils (70 % schnellwirksames Insulin und 30 % langwirkende Insulinaspart-Protamin-Kristalle) ist es nun möglich, eine bereits existierende Insulin-Therapie zu intensivieren oder eine moderne Mischinsulin-Therapie patientengerecht anzupassen.

Die Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien und bisherige klinische Erfahrungen stellen folgende therapeutische Vorteile von NovoMix® 70 in den Vordergrund:

- Einfache Intensivierung der Insulintherapie.
- Vergleichbare Wirksamkeit wie unter Basis-Bolus-Therapie beim Typ-2-Diabetes [1, 2].
- Individuelle Therapie (Monotherapie oder in Kombination mit NovoMix® 30 [2] bzw. in Kombination mit Metformin).
- Physiologische Zusammensetzung der schnellwirkenden und langsamen Insulinanteile (Bolus- und Basis-Insulin in einem Insulinprodukt).

- Gute Wirksamkeit bezogen auf postprandiale Blutzuckeranstiege [1].
- Mahlzeitbezogene Injektion (unmittelbar davor, während oder nach der Hauptmahlzeit).
- Kein Bedarf für Zwischenmahlzeiten – bessere Gewichtskontrolle möglich.
- Verabreichung mit NovoPen® 4.
- Kostengünstige und effiziente Insulintherapie.

Die NovoMix® 70-Anwendungsbeobachtung ist eine Beobachtungsstudie (Anwendungsbeobachtung nach § 2 des österreichischen Arzneimittelgesetzes) mit dem Ziel, das Konzept der modernen konventionellen Insulintherapie mit NovoMix® 70 Penfill® (mit NovoPen® 4) bei Typ-2-Diabetikern im klinischen Alltag zu untersuchen. Neben den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsparametern wurde der Therapieerfolg, beurteilt durch Arzt und Patient, untersucht.

Insgesamt nahmen während einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 91 Tagen 619 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 teil. 48,1 % der Teilnehmer waren männlich und 51,1 % weiblich (0,8% ohne Geschlechtsan-

gabe). Die Teilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 63,4 Jahren, eine Diabetesdauer von 12,8 Jahren und einen mittleren HbA_{1c} von 9,3 %.

Abstract: Biphasic Insulin Aspart 70 (BIAsp 70, NovoMix® 70) in Intensified Conventional Therapy in Patients with Type-2-Diabetes: an Austrian Observational Study. Insulin treatment in patients with type-2-diabetes mellitus is often initiated with once (OD) or twice daily (BID) injections of premixed insulin or long-acting basal insulin. When glucose control fails to meet recommended targets, treatment should be intensified using basal/bolus or premixed insulin therapy. The development of modern premixed insulin analogue formulations, notably biphasic insulinaspart 70 (BIAsp 70) (70 % soluble insulinaspart/30 % protaminated insulinaspart) offers the opportunity to closely mimic physiological insulin secretion with the benefit of a simple regimen for patients. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (2): 34–9.**

Insulin treatment in patients with type-2-diabetes mellitus is often initiated with once (OD) or twice daily (BID) injections of premixed insulin or long-acting basal insulin. When glucose control fails to meet recommended targets, treatment should be intensified using basal/bolus or premixed insulin therapy. The development of modern premixed insulin analogue formulations, notably biphasic insulinaspart 70 (BIAsp 70) (70 % soluble insulinaspart/30 % protaminated insulinaspart) offers the opportunity to closely mimic physiological insulin secretion with the benefit of a simple regimen for patients. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (2): 34–9.**

■ Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 ist charakterisiert durch Hyperglykämie, die einerseits durch die Insulinresistenz und andererseits durch den progressiven Rückgang der Insulinsekretion verursacht wird. Somit steht am Beginn der Manifestation eines Typ-2-Diabetes eine Störung der postprandialen Insulinausschüttung im Vordergrund, welche es zu kontrollieren gilt [3]. Da sowohl der Nüchternblutzucker (NBZ) als auch der postprandiale Blutzucker (ppBZ) zum Wert des HbA_{1c} beitragen, ist eine suboptimale glykämische Kontrolle nicht wünschenswert und erhöht das Risiko der mikrovaskulären Mortalität [4–7]. Die DECODE Study Group zeigt, dass makrovaskuläre Erkrankungen stärker mit der postprandialen als mit Nüchtern-Hyperglykämie assoziiert sind [8]. Daher erscheint es sinnvoll, sowohl den postprandialen als auch den Nüchternblutzucker in die Behandlung des Typ-2-Diabetes einzubeziehen, um die optimale Kontrolle zu erzielen.

Eine Insulintherapie ist beim Typ-2-Diabetiker nötig, wenn durch das Fortschreiten des Beta-Zell-Verfalls, eine Therapie

Aus der ¹Diabetes- und Stoffwechselordination Purkersdorf, der ²Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, von ³Ask for Solutions, Benesch & Mittermayr GmbH, Pressbaum, aus der ⁴3. Med. Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, KH Lainz, Wien, und von ⁵Novo Nordisk Pharma GmbH Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. med. Tina Asimi, Novo Nordisk Pharma GmbH, A-1010 Wien, Opernring 3, E-Mail: tiai@novonordisk.com

mit Diät und oralen Antidiabetika (OAD) nicht mehr ausreicht, um die glykämische Kontrolle zu gewährleisten. Häufig wird eine Insulintherapie mit ein- oder zweimal täglicher Gabe eines Mischinsulins oder eines einmal täglichen Basis-Insulins begonnen. Sobald damit aber keine optimale diabetische Einstellung mehr erzielt werden kann, sollte diese Behandlung entweder mit einer Intensivierung der Mischinsulin-Therapie oder einer Basis-Bolus-Therapie weitergeführt werden.

Da eine Basis-Bolus-Therapie sehr aufwendig und außerdem nicht von allen Patienten durchführbar ist, bietet die intensivierte konventionelle Insulin-Therapie mit einem modernen Mischinsulin die Möglichkeit, eine annähernd physiologische Blutzuckerkontrolle zu erzielen [2]:

- Kein Bedarf für Zwischenmahlzeiten – höhere Flexibilität, bessere Gewichtskontrolle möglich
- Verabreichung mit NovoPen® 4
- Kostengünstige und effiziente Insulintherapie

■ Zielsetzung

Anwendungsbeobachtungen sind eine wesentliche Ergänzung der empirischen Datenbasis eines Medikaments. Sie zeigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit unter praxisnahen Bedingungen und ohne die Selektionseffekte, die häufig bei klinischen Studien beobachtet werden.

Moderne Mischinsuline können durch ihre verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle einen Vorteil in der Behand-

lung des Typ-2-Diabetes bieten. Das Ziel dieser Anwendungsbeobachtung war, die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoMix® 70 im klinischen Alltag zu untersuchen.

Es sollten insbesondere Informationen zur Verträglichkeit und Sicherheit (Erfassung der Hypoglykämien und Arzneimittelnebenwirkungen) und der Behandlungsmodalität (Dokumentation der Dosierung und der Einnahmefrequenz inklusive Begleitmedikation) gewonnen werden. Außerdem sollten die Erkenntnisse über die Blutzuckereinstellung (beurteilt durch HbA_{1c}-Bestimmung und die Senkung des Nüchternblutzuckers und des Blutzuckertagesprofils), sowie Daten zur Gewichtsentwicklung gewonnen werden. Diese Ergebnisse sollten die verfügbaren klinischen Studiendaten durch Daten aus der Praxis weiter ergänzen und absichern.

Zudem sollte untersucht werden, welche Patienten vornehmlich auf NovoMix® 70 eingestellt werden und in welchen Modalitäten (Applikationshäufigkeit, Dosierung und Kombinationen mit anderen Insulinen), um darauf beruhend praktische Titrier-Richtlinien entwickeln zu können.

Die Beobachtungsstudie wurde nach den Bestimmungen des österreichischen Arzneimittelgesetzes durchgeführt.

Methoden

Design/Patienten

Diese offene, prospektive Beobachtung und Dokumentation der Anwendung von NovoMix® 70 Penfill® wurde auf österreichweiter Basis multizentrisch (119 niedergelassene Ärzte bzw. Diabeteszentren) durchgeführt und umfasst 619 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Die Dokumentation der Daten erfolgte bei Beginn der Anwendungsbeobachtung und nach einer Beobachtungsdauer von 91 Tagen.

Ausschlusskriterien für die Beobachtungsstudie waren Typ-1-Diabetes, Schwangerschaft und Stillzeit, Patienten, die bisher eine Basis-Bolus-Therapie erhalten haben und Patienten unter 18 Jahren. Patientencharakteristika am Studienbeginn sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Die anamnestische Erhebung der Begleiterkrankungen/Begleitmedikationen zeigt das typische Bild des Typ-2-Diabetes in der fortgeschrittenen Krankheitsphase (Abb. 1).

Als die drei häufigsten Begleiterkrankungen zu Beginn der Therapie mit NovoMix® 70 wurden Hypertonie mit 85,2 % genannt, gefolgt von Hyperlipidämie mit 82,2 % sowie an dritter Stelle „andere Erkrankungen“ mit 45,3 % (z. B. PAVK, COPD, Vorhofflimmern).

Tabelle 1: Demographie des Patientenkollektives zu Beginn der Beobachtungsstudie (MW ± SD)

Gesamtzahl der Patienten (n)	619
Alter (Jahre)	63,39 ± 10,1
Geschlecht (weiblich/männlich; %)	51,1/48,1*
BMI (kg/m ²)	31,4 ± 6,2
Diabetesdauer (Jahre)	12,78 ± 8,2
Ausgangswert HbA _{1c} (%)	9,3 ± 1,6

* fehlende Angabe bei 0,8 % Patienten

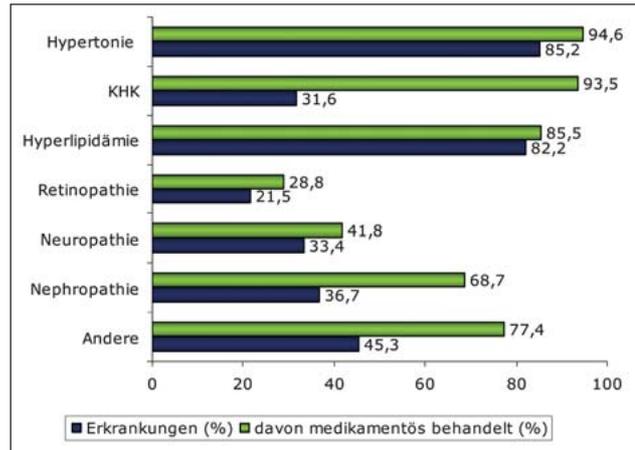


Abbildung 2: Begleiterkrankungen/Begleitmedikation der ITT- (Intention-to-Treat-) Population zu Beginn der NovoMix® 70-Anwendungsbeobachtung.

© Novo Nordisk

Nephropathie mit 36,7 %, koronare Herzkrankheit mit 31,6 %, Neuropathie mit 33,4 % und Retinopathie mit 21,5 % wurden ebenfalls als häufige und charakteristische Begleiterkrankungen bzw. Spätkomplikationen des Diabetes mellitus angegeben.

Die Häufigkeit derer, die medikamentös behandelt wurden, korrespondiert mit diesen Nennungen.

Als Hauptgrund für die Umstellung auf NovoMix® 70 wurde zu über 98 % ein HbA_{1c} ≥ 7 % genannt (Abb. 2).

Weitere häufige Umstellungsgründe waren (Mehrfachnennungen waren möglich):

- Zu hohe postprandiale Werte (96,4 %).
- Wunsch des Patienten nach Änderung der Therapie (78,2 %).
- Wegfall des Spritz-Ess-Abstandes (69,7 %).
- Vermehrte Hypoglykämien unter vorheriger Therapie (13,2 %).

Zum Zeitpunkt der Umstellung auf NovoMix® 70 haben die meisten Patienten Biguanide erhalten (61,7 %) (Abb. 3). Während der Beobachtungsstudie wurden bis auf Biguanide alle OAD drastisch reduziert (65 % der Patienten erhielten am Ende zusätzlich zur Insulintherapie Biguanide).

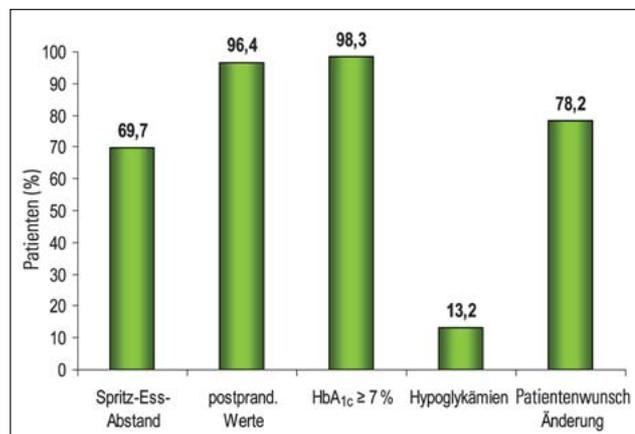


Abbildung 2: Gründe für Umstellung auf NovoMix® 70.

© Novo Nordisk

Von den Insulinen, welche bis zur Erstuntersuchung verabreicht wurden, waren 73,3 % Mischinsuline, 10,1 % Basisinsuline und 16,6 % andere Formen der Insulintherapie (z. B. Basis-Bolus, prandiale oder undefinierbare Therapieformen).

Den größten Anteil an Mischinsulinen machten mit 69,5 % die modernen aus. 17,8 % fielen auf humane Mischinsuline und 12,7 % erhielten diverse andere Insulintherapieformen (z. B. Basis-Bolus-Therapie, prandiale Therapien oder undefinierbare Therapieformen).

Statistik

Die Auswertung erfolgte durch ein von Novo Nordisk Pharma GmbH unabhängiges Statistikinstitut (Ask for Solutions, Pressbaum) mit SPSS 15 nach einem detaillierten prospektiven Analyseplan deskriptiv und unter Heranziehung von Vorher-Nachher-Vergleichen sowie nach Subgruppen, die praxisrelevante Aussagen für die Medizin erlauben. Alle Datenelemente wurden zumindest deskriptiv analysiert. Die statistische Analyse basiert auf dem „Intention-to-Treat“-Prinzip.

Das wesentliche Kriterium für die Auswertung eines Patienten war die Verabreichung von zumindest einer einzigen Dosis NovoMix® 70.

Ergebnisse

Allgemeine Angaben

Die statistische Analysedatenbank enthält die Daten von 619 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zwischen Mai 2008 und November 2008 erhoben wurden. In dieser Zeit erfolgte ein erster Besuch zur Erhebung der Baseline-Charakteristika und der Einstellung auf NovoMix® 70 der Patienten und ein Abschlussbesuch ca. 12 Wochen danach.

Insgesamt beteiligten sich 119 niedergelassene Ärzte bzw. Spitalsambulanzen an dieser Studie.

In der untersuchten Population findet man einen Anteil von 48,1 % männlichen und 51,1 % weiblichen Patienten (0,8 %

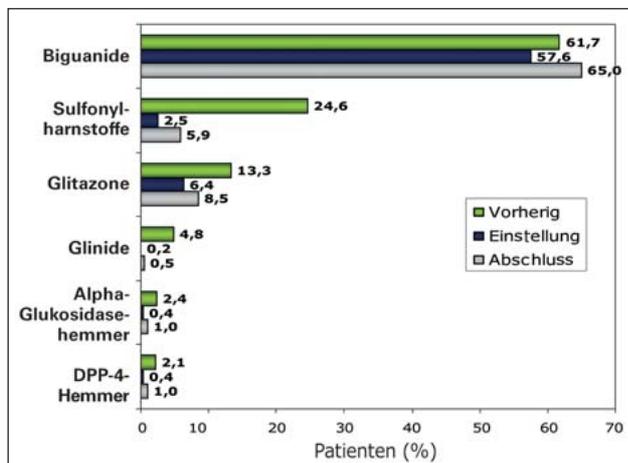


Abbildung 3: OAD-Vortherapie im Verlauf der NovoMix® 70-Anwendungsbeobachtung.

© Novo Nordisk

ohne Angabe), ein mittleres Alter von 63,4 Jahren und einen mittleren BMI (Body-Mass-Index) von 31,4 kg/m² bei Studienbeginn.

Bei der Einstellung (Erstuntersuchung) wurden zunächst 50,6 E NovoMix® 70 verabreicht, im Studienverlauf erhöhte sich die Insulindosis auf 56,6 E täglich.

Eine Therapie mit NovoMix® 70 bietet die Möglichkeit der individuellen Anpassung sowohl der Anzahl der Insulininjektionen (einmal, zweimal oder dreimal täglich), als auch der jeweiligen Insulindosis. Ebenso besteht die Möglichkeit der zusätzlichen Applikation von NovoMix® 30 abends, wenn der Nüchternblutzucker zu hoch ist.

Gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation kann die Dosierung vom Arzt individuell gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt werden. Somit erhielten am Beginn der Behandlung 8,6 % der Patienten NovoMix® 70 einmal täglich, 39,8 % zweimal täglich und 50,9 % dreimal täglich. Am Ende der Behandlung erhielten 8,3 % der Patienten NovoMix® 70 einmal, 46,4 % zweimal und 45,3 % dreimal (Abb. 4).

In den meisten Fällen wurde die Frage nach den zusätzlichen Präparaten bei einmaliger oder zweimaliger NovoMix® 70-Dosis nicht beantwortet. Dennoch zeichnet sich ein Trend in Richtung Insulatard® als Zusatztherapie ab.

Der Prozentsatz derer, die abends zusätzlich NovoMix® 30 erhielten, und eine Abschlussuntersuchung hatten, blieb mit 27,7 % sowohl zu Beginn als auch am Ende gleich.

Tagesdosis Insulin

Als häufigster Grund für die Umstellung auf NovoMix® 70 wurde bei 98,3 % der Teilnehmer ein HbA_{1c} ≥ 7 % genannt. Insgesamt erhielten 78,2 % der Patienten in irgendeiner Form Insulin in der Vortherapie.

An oralen Antidiabetika wurden Biguanide vor der Therapie mit NovoMix® 70, gefolgt von Sulfonylharnstoffen, sowohl bei der Einstellung als auch im Rahmen der Abschlussuntersuchung am häufigsten verabreicht.

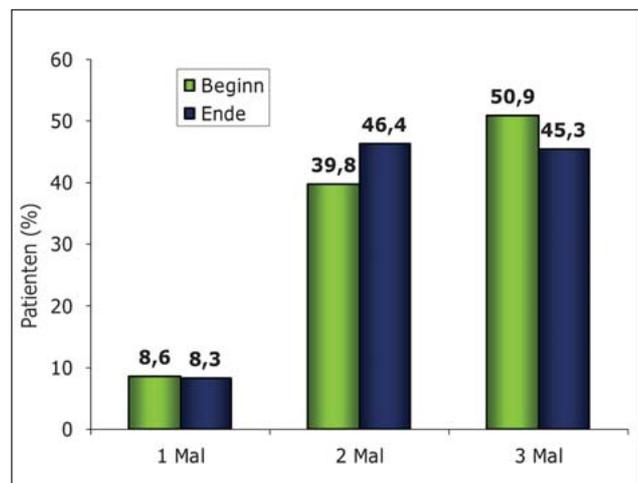


Abbildung 4: Erhalt von NovoMix® 70 einmal, zweimal oder dreimal täglich.

© Novo Nordisk

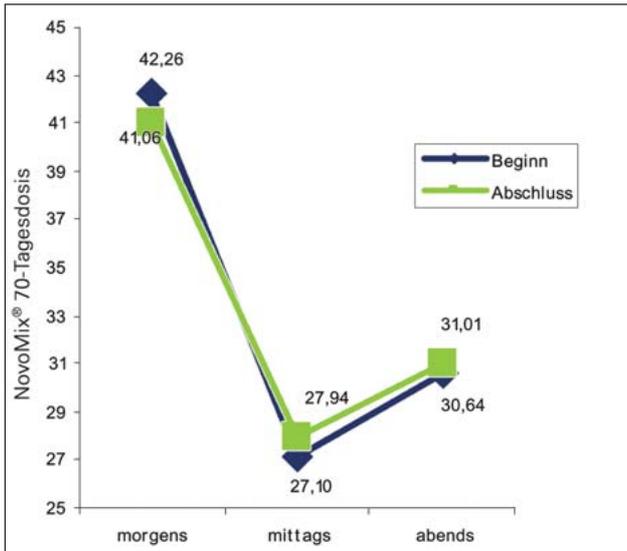


Abbildung 5: Prozentuelle Verteilung der NovoMix® 70-Tagesdosis. © Novo Nordisk

Die verabreichte NovoMix® 70-Tagesdosis wurde zu den drei Mahlzeiten (morgens, mittags, abends) im Mittel nach oben verändert: Betrug die durchschnittliche Dosis zu Beginn der Beobachtungsstudie 50,6 E, so waren es am Ende 56,6 E.

Prozentuell gesehen entsprach die Verteilung der NovoMix® 70-Tagesdosis im Groben sowohl zu Beginn als auch bei der Abschlussuntersuchung dem empfohlenen Therapieschema 40 %–30 %–30 % (Abb. 5).

Körpergewicht

Das Gewicht zeigte über die gesamte Behandlungsdauer keine statistisch nennenswerten Veränderungen. So betrug der mittlere BMI für die Gesamtstichprobe am Beginn 31,4 kg/m² und am Ende 31,3 kg/m² (Abb. 6).

Ebenso zeigt sich bei der geschlechterspezifischen Betrachtung des mittleren Körpergewichts bzw. BMI keine statistisch signifikante Veränderung. So wiesen Frauen sowohl zu Beginn als auch bei der Abschlussuntersuchung einen BMI von 32,1 kg/m² auf und Männer einen mittleren BMI von 30,6 kg/m² zu Studienbeginn und 30,4 kg/m² zu Studienende.

Wirksamkeit

Bezüglich der Wirksamkeit der Therapie mit NovoMix® 70 zeichnete sich im Vergleich zur Ausgangslage eine statistisch signifikante ($p < 0,001$) und klinisch relevante Besserung aller untersuchten Parameter ab (Tab. 2).

Nach der Umstellung auf NovoMix® 70 und einer Beobachtungsdauer von 91 Tagen reduzierte sich das Durchschnitts-HbA_{1c} von $9,3 \pm 1,6$ % auf $7,9 \pm 1,1$ % (Differenz von 1,4 %). 18,6 % der Patienten erreichten einen HbA_{1c} < 7 %, was gemäß den österreichischen Leitlinien einer guten Diabeseinstellung entspricht.

30 % der Patienten erreichten den individuell mit dem Arzt vereinbarten Ziel-HbA_{1c}. Der Nüchternblutzucker wurde aus-

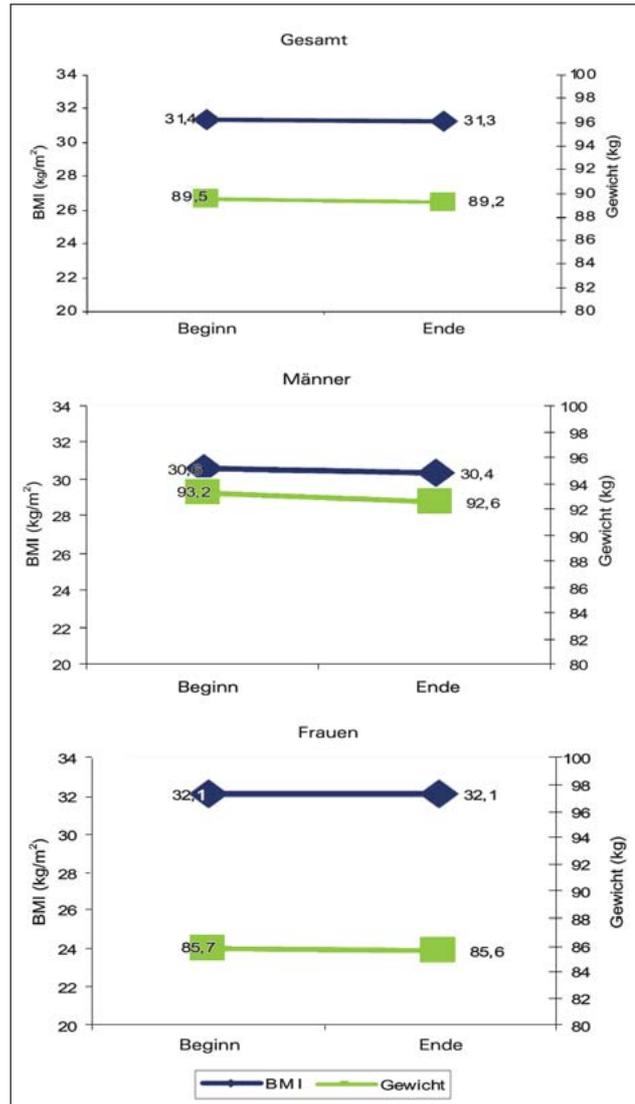


Abbildung 6: Entwicklung von Körpergewicht und BMI. © Novo Nordisk

Tabelle 2: Wirksamkeitsparameter am Ende der NovoMix® 70-Anwendungsbeobachtung (Mittelwert ± Standardabweichung).

Parameter	Beginn	Ende	p
HbA _{1c} (%)	9,3 ± 1,6	7,9 ± 1,1	< 0,001
BZ nüchtern (mg/dl)	196,6 ± 64,6	148 ± 44,9	< 0,001
BZ postprandial (mg/dl)	218,7	161,1	< 0,001

gehend von $196,6 \pm 64,6$ mg/dl um 48,6 mg/dl auf durchschnittliche $148 \pm 44,9$ mg/dl gesenkt.

Ebenso zeigte das Blutzucker-Tagesprofil eine signifikante und klinisch relevante Reduktion (Abb. 7), womit die hohe Effizienz des dualen Wirkprinzips von NovoMix® 70 (Substitution von prandialem sowie basalem Insulinbedarf) bestätigt wird. Auffallend ist auch die anhaltende Stabilität des Blutzucker-Tagesprofils mit NovoMix® 70 am Studienende, wo kaum Schwankungen der einzelnen Werte zu beobachten sind.

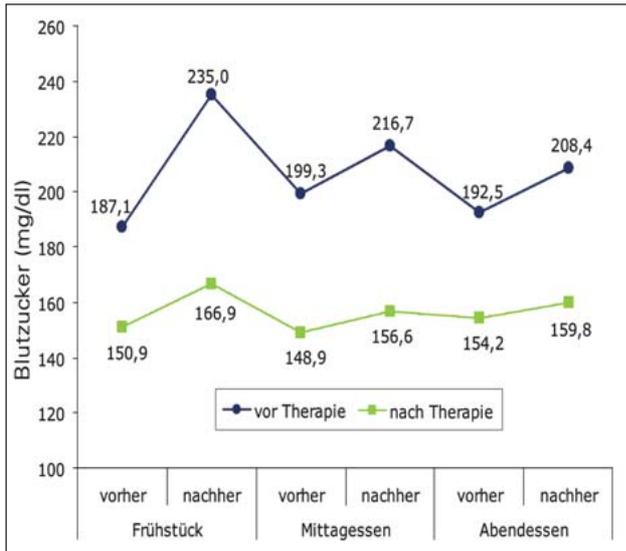


Abbildung 7: Blutzuckertagesprofil vor und nach Therapie mit NovoMix® 70. © Novo Nordisk

Sicherheit und Verträglichkeit

Hypoglykämien

Unter der Vortherapie gaben von 479 Patienten 13,2 % (63 Patienten) Hypoglykämien als Begleiteffekt der pharmakologischen Diabetesbehandlung an. Von diesen wurden bei 30 Patienten nächtliche Hypoglykämien dokumentiert und bei 39 tagsüber. Insgesamt wurde bei 12 Patienten das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen sowohl tagsüber als auch nachts dokumentiert.

Am Studienende wurde bei 143 von 593 Patienten (24,1 %), bei denen Angaben dazu vorhanden waren, leichte Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen vor der Abschlussuntersuchung dokumentiert. Die mediane Anzahl dieser Hypoglykämien lag bei jeweils zwei Ereignissen tagsüber bzw. nachts.

Während der gesamten 91-tägigen Beobachtungsdauer wurde eine schwere Hypoglykämie registriert, bei der Fremdhilfe erforderlich war.

Nebenwirkungen

Bei einem Patienten wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ein Myokardinfarkt registriert. Der Patient war zu

diesem Zeitpunkt bereits multimorbid und ein direkter Zusammenhang mit der NovoMix® 70-Gabe wurde vom behandelnden Arzt als unwahrscheinlich angegeben.

Als weiteres, nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde bei einem Patienten ein „allgemein ungutes Gefühl“ sowie „Taubheit der Zungenspitze und Lippen“ vermerkt. Ein Zusammenhang mit NovoMix® 70 konnte auch hier ausgeschlossen werden und die Symptome waren eher auf eine Hyperglykämie aufgrund nicht applizierten Insulins (NovoPen® 4 war unbenutzt) zurückzuführen.

Studienabbruch

Insgesamt hatten 64 Personen (10,3 %) keine Abschlussuntersuchung. Gründe dafür wurden keine angegeben.

Therapiefortführung

Bei 94,9 % der rekrutierten Patienten (519/548 Teilnehmer) wurde die Absicht dokumentiert, die Therapie mit NovoMix® 70 fortzusetzen. Von den Patienten, welche eine Therapie mit NovoMix® 70 nicht fortführen wollten, wurden bei 5 Personen als Grund das Auftreten von Hypoglykämien angegeben, 3 Teilnehmer gaben andere Arzneimittelnebenwirkungen oder das Auftreten unerwünschter Ereignisse an.

Therapiezufriedenheit

Insgesamt waren bei rund 84 % der Patienten die behandelnden Ärzte „viel zufriedener“ oder „zufriedener“ mit der NovoMix® 70-Therapie im Vergleich zur vorherigen Therapie (Abb. 8).

Ebenso hoch war die Zufriedenheit der Patienten: rund 81 % waren mit der NovoMix® 70-Therapie „viel zufriedener“ oder „zufriedener“ (Abb. 9).

Diskussion

Bereits bei Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes liegt die Anzahl der insuffizienten Beta-Zellen bei 50 % und nimmt innerhalb der darauffolgenden Jahre soweit ab, dass eine Substitution mit Insulin unumgänglich wird [9].

Eine der physiologischen Insulinsekretion ähnliche Therapieform ist die funktionelle (FIT) oder Basis-Bolus-Insulintherapie (BBIT), die jedoch vor allem für ältere Patienten,

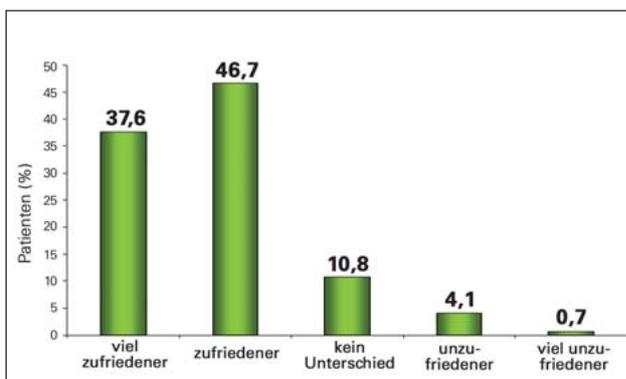


Abbildung 8: Therapiezufriedenheit der Ärzte. © Novo Nordisk

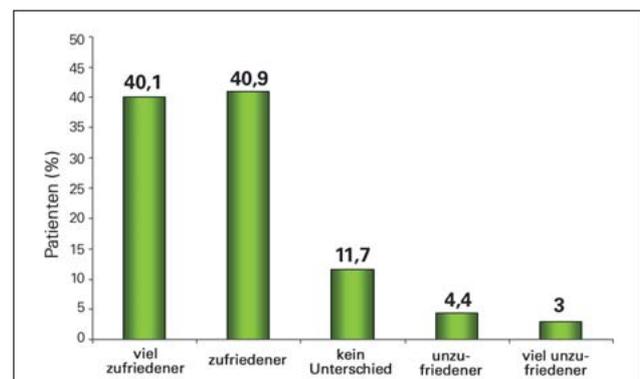


Abbildung 9: Therapiezufriedenheit der Patienten. © Novo Nordisk

welche den Großteil der Typ-2-Diabetiker ausmachen, aufgrund der Handhabung zu aufwendig ist. Somit ist die Therapie mit Mischinsulinen die in Österreich am weitesten verbreitete Form der Insulintherapie.

Seit November 2008 ist NovoMix® 70 in Österreich als einziges modernes Mischinsulin mit einem überwiegend (70 %) schnellwirksamen Anteil verfügbar, welches eine bereits existierende Insulin-Therapie zu intensivieren oder eine moderne Mischinsulin-Therapie patientengerecht anzupassen vermag. Vor allem Diabetiker mit erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten können von dieser Therapieform profitieren. Eine Therapie mit NovoMix® 70 ebenso wie mit NovoMix® 30 bietet durch den Wegfall des Spritz-Ess-Abstandes eine sehr hohe Flexibilität hinsichtlich der Mahlzeiten und ist darüber hinaus einfach in der Handhabung.

Bereits in einer vorangegangenen doppelblinden, randomisierten Cross-over-Clamp-Studie konnte bewiesen werden, dass mit steigendem Anteil an löslichem Insulinaspart ein signifikant schnellerer Wirkeintritt und stärker ausgeprägter blutzuckersenkender Effekt in den ersten 4 Stunden nach Injektion erreicht wird [2].

In einer anderen Studie bei der Typ-2-Diabetes-Population wurde eine dreimal tägliche, mahlzeitenbezogene Insulintherapie mit modernem Mischinsulin mit hohem prandialen Anteil mit einer Basis-Bolus-Insulintherapie (BBIT) verglichen [2]. Es kam zu einer ähnlichen Verbesserung der glykämischen Kontrolle in beiden Gruppen (mittlerer HbA_{1c}-Abfall von 1,3 % vs. Ausgangswert) und das Auftreten von Nebenwirkungen und hypoglykämischen Episoden war vergleichbar. Des Weiteren zeigte sich, dass in beiden Gruppen die durchschnittliche Tagesgesamt-dosis in gleicher Weise anstieg und ebenso bei der Gewichtszunahme kein Unterschied zu beobachten war.

Auch im Vergleich mit biphasischem Humaninsulin 30 waren sowohl NovoMix® 30 als auch NovoMix® 70 überlegen [10]: die mittlere Differenz des HbA_{1c} betrug -0,32 % (95%-CI), der mittlere Blutglukosespiegel sank um 14,2 mg/dl (95%-CI) und obwohl es zu einem geringen Anstieg leichter Hypoglykämien in der biphasischen Insulinaspart-Gruppe kam (relatives Risiko von 1,58), blieb die Gesamtzahl leichter Hypoglykämien vergleichsweise niedrig.

Diese Ergebnisse werden durch die NovoMix® 70-Anwendungsbeobachtung bestätigt, die zeigt, dass eine Therapie mit NovoMix® 70 bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern eine deutliche Besserung der DiabetesEinstellung ohne Gewichtszunahme und Erhöhung der Hypoglykämien ermöglichen kann.

Sowohl HbA_{1c} als auch der Nüchternblutzucker und das Blutzuckertagesprofil konnten trotz der relativ kurzen Beobachtungszeit signifikant und klinisch relevant gesenkt werden.

Durch die kurze Studiendauer (91 Tage) kam es nur zu einer geringen Auftitrierung der NovoMix® 70-Dosis (im Schnitt lediglich um 7 Einheiten). Somit wurde sicher nicht das ganze Potenzial ausgeschöpft und es ist davon auszugehen, dass bei einer längeren Beobachtungszeit auch mehr Patienten einen HbA_{1c} < 7 % erreichen würden.

In einer nachfolgenden sechsmonatigen Nachbeobachtungsdauer an einigen Diabeteszentren soll dies noch unter Beweis gestellt werden.

Die guten Ergebnisse trotz einer bereits vorbestehenden Insulintherapie bei einem Großteil der Patienten sprechen für das Konzept des hohen prandialen Anteils von NovoMix® 70 und unterstreichen die Vorteile der modernen Insuline in der Therapie des Typ-2-Diabetes.

■ Relevanz für die Praxis

Die Einleitung einer konventionellen Insulintherapie mit modernem prandialem Mischinsulin NovoMix® 70 (verabreicht mit NovoPen® 4) an 619 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Rahmen der NovoMix® 70-Anwendungsbeobachtung zeigt deutlich, dass eine Intensivierung der Therapie mit NovoMix® 70 zu den Hauptmahlzeiten oder mit NovoMix® 30 abends eine effiziente und praxisnahe Behandlungsoption darstellt.

NovoMix® 70 mit einer mittleren Tagesdosis von 57 Einheiten über 3 Monate führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Besserung der DiabetesEinstellung:

- HbA_{1c}-Senkung von 9,3 % auf 7,9 % (-1,4 %)
- Deutliche Besserung des Blutzucker-Tagesprofils
- Keine Gewichtszunahme
- Geringe Zunahme leichter Hypoglykämien
- Hohe Zufriedenheit seitens der Ärzte und der Patienten mit der Therapie.

Literatur:

1. Clements MR, Titts J, Kinsley BT, Råstam J, Friberg HH, Ligthelm RJ. Improved glycaemic control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 229-37.
2. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, Landin-Olsson M, Fox C, le Devehat C, Romero E, Liebl A. 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.
3. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 263-9.
4. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-depend-
- ent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
7. Barrie AR, Ward AM. Questioning behaviour in general practice: a pragmatic study. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
8. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
9. 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: 1249-58.
10. Heise T, Eckers U, Kanc K, Nielsen JN, Nosek L. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: a randomized, glucose clamp, crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 479-85.

Dr. med. Claudia Francesconi

Fachärztin für Innere Medizin und Schwerpunkt Diabetes, Stoffwechsel und Gefäßkrankungen, Wahlärztin im Gesundheitszentrum Purkersdorf.



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](#)