

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Aktuelles: Prandial erweiterte
Basalinsulintherapie – „BOT plus“
im internistischen Alltag**

Schwaiger E, Mihaljevic R

Journal für Kardiologie - Austrian

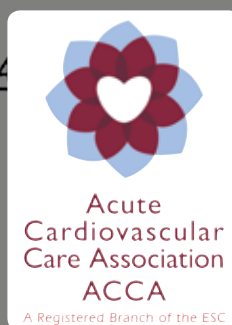
Journal of Cardiology 2019; 26

(1-2), 42-44

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Prandial erweiterte Basalinsulintherapie – „BOT plus“ im internistischen Alltag

E. Schwaiger, R. Mihaljevic

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) steht eine personalisierte Blutzuckereinstellung bei möglichst geringem Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahmen im Vordergrund. Die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) bildet die Grundlage für einen gut eingestellten Nüchternblutzucker (NBZ). Oftmals reicht die alleinige Verabreichung eines langwirksamen, modernen Basalinsulins nicht aus, um die Spitzen nach den Mahlzeiten auszugleichen. Eine bedarfsgerechte Intensivierung durch Injektion eines schnellwirksamen Insulins zur Haupt- oder Problemmahlzeit, die sogenannte BOT plus, verbessert die postprandialen Blutzuckerwerte zusätzlich. Die gute Blutzuckerkontrolle über den ganzen Tag und die Nacht hilft, kardiovaskulären mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen vorzubeugen.

Der HbA_{1c}-Wert – guter, aussagekräftiger Überblick oder kompensatorischer Wert?

Der HbA_{1c}-Wert ist nach wie vor der von den europäischen und amerikanischen und Diabetesgesellschaften (EASD und ADA) empfohlene Wert zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des T2DM [1, 2]. Er bietet einen guten Überblick über die glykämische Kontrolle der letzten 2–3 Monate und gilt somit auch als Indikator für Langzeit-Komplikationen [3]. Als Mittelwert zeigt der HbA_{1c}-Wert allerdings seine Schwäche bei extrem schwankenden Blutzuckerwerten, da diese nicht abgebildet werden bzw. zu hohe oder zu niedrige Werte sogar kompensatorisch sind [4].

Gemeinhin stellen Hypoglykämien die größte und häufigste Akutkomplikation dar und stellen seitens der Patienten als auch der Ärzte, das größte Hindernis für die Einleitung einer Insulintherapie dar. Tatsächlich führen Hyperglykämien langfristig zu diabetischen Komplikationen primär aufgrund irreparabler, atherosklerotischer Veränderungen kleiner Gefäße (Mikroangiopathien); typischerweise sind Augen, Niere und das autonome Nervensystem betroffen. Deshalb sind die wichtigsten Maßnahmen, sowohl Unterzuckerungen als auch Blutzuckerspitzen zu erkennen und dementsprechend die Therapie anzupassen, bzw. diese zu intensivieren oder abzuändern.

Time in Range – genaueres Abbild des Blutzuckerverlaufs?

Die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) mithilfe eines Sensors im interstitiellen Gewebe als sinnvolle Ergänzung zur Messung des HbA_{1c}-Wertes, überwindet dessen Limitationen, indem der aktuelle Blutzuckerwert in gewissen zeitlichen Abständen, quasi in Echtzeit, bestimmt und aufgezeichnet wird. Die CGM-Messung macht es daher möglich, zu hohe und zu niedrige Blutzuckerwerte aufzuzeigen und (Regelmäßigkeiten) festzuhalten. Zudem bietet die CGM-Analyse im Gegensatz zur HbA_{1c}-Messung verlässliche Werte für Patienten mit Anämie und Hämoglobinopathien. Im 2017 verfassten internationalen Konsensus zur CGM wird deren sinnvoller Ergänzung Bedeutung geschenkt, ein standardisierter Test zur Auswertung der Daten ist jedoch ausständig. Darüber hinaus bleibt eine Aufnahme dieses Wertes in die Leitlinien abzuwarten [4].

Therapieziele: Die BOT plus-Therapie als nicht nur sinnvolle, sondern notwendige Intensivierung

Der erste Schritt, die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT), gilt als einfacher und leitlinienkonformer Einstieg in die Insulintherapie [1, 5] und bietet eine starke HbA_{1c}-Senkung über mehr als 24 Stunden bei guter Sicherheit be-

züglich der Hypoglykämien [6]. Die Basalinsulinanaloga der zweiten Generation, Insulin degludec (Tresiba® [7], NovoNordisk, Dänemark, zugelassen in der EU in 2013) und Insulin Glargin 300 E/mL (Toujeo® [8], sanofi-aventis, Paris, zugelassen in der EU in 2015), zeigen im Vergleich zu anderen Basalinsulinen signifikante Vorteile hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien sowohl in klinischen Studien [9] als auch in Analysen mit großer Anzahl an Versicherungsdaten [10].

Die BOT beruht auf der Erkenntnis, dass nach Versagen oraler Antidiabetika primär der Nüchternblutzucker (im Ausmaß von ca. 80 %) für den pathologisch hohen HbA_{1c}-Wert verantwortlich ist. Als logische Konsequenz ist daher zuerst der NBZ durch Gabe eines Basalinsulins zu senken („Fix Fasting First“) [11–14].

Wenn der Nüchternblutzucker unter 130 mg/dL (ideal < 110 mg/dL [1, 13]) liegt und somit laut der gültigen Leitlinien [1, 13] gut eingestellt ist, doch das individuelle HbA_{1c}-Ziel (meistens mit < 7,0 % definiert [1, 13]) trotzdem nicht erreicht wird, ist meist der postprandiale Blutzuckeranstieg noch zu verbessern. Dieser Anstieg nach den Mahlzeiten trägt wesentlich zur Hyperglykämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes – vor allem bei verhältnismäßig niedrigem HbA_{1c} (zwischen 7 % und 8 %) bei [14, 15]. In diesen Fällen kann mit einer stufenweisen Zugabe eines kurz wirksamen Insulins wie z. B. Insulin Glulisin (Apidra®, [16], sanofi-aventis, Paris, zugelassen in der EU in 2004) auf einfache und individuelle Weise eine verbesserte Blutzuckereinstellung erreicht werden [15, 17, 18]. Zunächst reicht meist eine 1× tägliche prandiale Injektion zur Hauptmahlzeit aus. Diese sogenannte BOT plus-Strategie (Abb. 1) ist gut verträglich und mit einer signifikanten Verbesserung des HbA_{1c}-Werts, niedrigen Hypoglykämieraten und limitierter Gewichtszunahme verbunden. Die Gleichwertigkeit einer BOT plus-Therapie gegenüber der Basis-Bolus-Therapie

(3× täglich schnell wirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten) hat sich für Typ-2-Diabetes-Patienten in Vergleichsstudien erwiesen [17, 18].

Diese Therapieform bietet deutliche Vorteile mit weniger Hypoglykämien verglichen mit der 2× täglichen Mischinsulingabe [18] und findet sich auch so in den rezenten Leitlinien der europäischen und amerikanischen Diabetesgesellschaften aus 2018 wieder [2].

■ Verfügbare kurzwirksame Insuline

Die subkutane Gabe kurzwirksamer Insulinanaloga bewirkt im Vergleich zu humanem Normalinsulin einen schnelleren Eintritt und eine kürzere Dauer der Wirkung, da sie schneller resorbiert werden – und das bei gleicher Potenz.

Studien an Probanden – Typ-1- und Typ-2-Diabetikern – zeigen, dass die maximalen Blutkonzentrationen von kurzwirksamen Insulinanaloga nach subkutaner Gabe höher sind und schneller erreicht werden als mit humanen Normalinsulinen. Dies hat zur Folge, dass die glukodynamische Wirkung schneller eintritt und kürzer andauert, sodass der stärkste Effekt auf den Glukoseabbau näher am Zeitpunkt der Injektion liegt, d. h., kein Spritz-Ess-Abstand notwendig ist. Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften sind kurzwirksame Insulinanaloga zur Kontrolle postprandialer Blutzuckerexkursionen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern besser geeignet als kurzwirksame Humaninsuline [15, 17].

Zudem ist es weder erforderlich, Brot-einheiten bzw. die Zusammensetzung der Mahlzeit zu berechnen, noch Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien einzunehmen.

■ Der pragmatische Einstieg in die prandial ergänzte Insulintherapie – ein einfacher Leitfaden zur BOT plus

Prandiale kurzwirksame Insuline wie z. B. Insulin Glulisin (Apidra®) kommen zum Einsatz, wenn der NBZ im Bereich zwischen 90 und 130 mg/dL eingestellt ist, doch der HbA_{1c} über 7 % bleibt.

Ein einfacher Algorithmus (Abb. 1) kann zur Optimierung der Therapie verfolgt werden:

Die Basalinsulindosis wird beibehalten, wohingegen die oralen Antidiabetika (OAD) evaluiert werden: Metformin, als First-Line-Antidiabetikum [2], wird beibehalten, die Sulfonylharnstoffe und Gli-

nide werden abgesetzt. Um Blutzuckerexkursionen zu identifizieren, bestimmt der T2DM-Patient selbst (unter vorhergehender Anleitung) 3× täglich über 3 Tage hinweg jeweils 2 Stunden nach dem Frühstück, Mittag- und Abendessen den Blutzucker mit einem Tropfen Blut aus der Fingerbeere. Mithilfe einer einfachen Auswertung (Abb. 2) wird die Mahlzeit

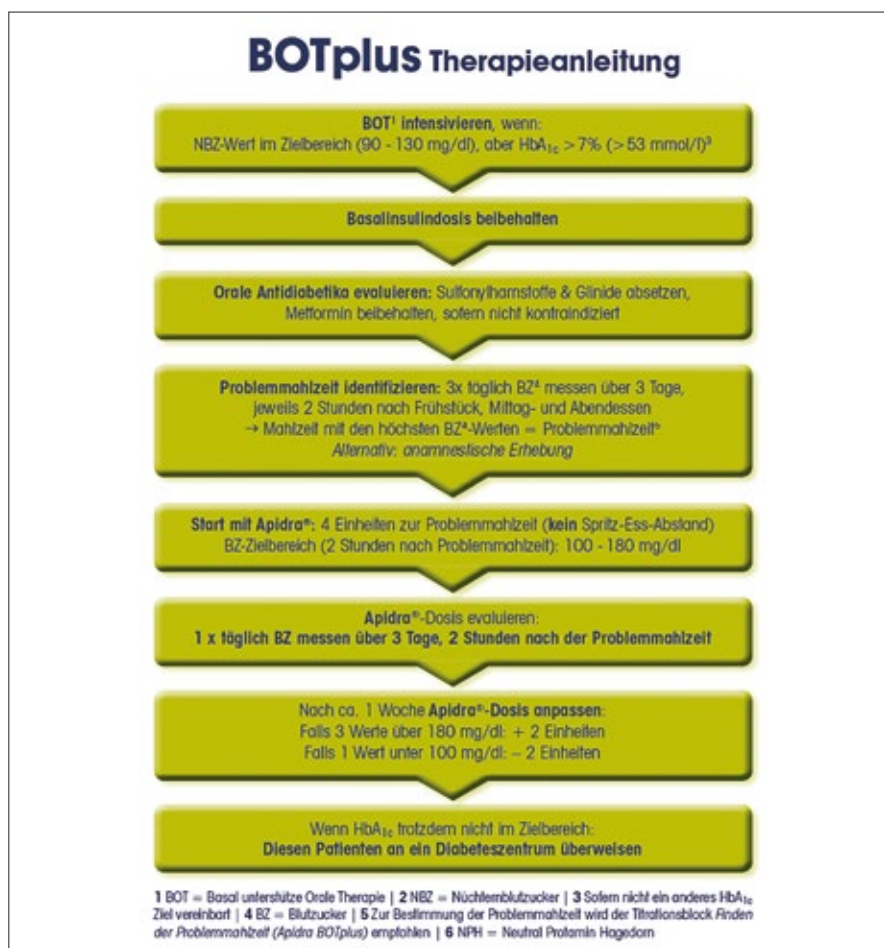


Abbildung 1: Therapieleitfaden zur BOT plus-Therapie. Aus [12]. © Sanofi

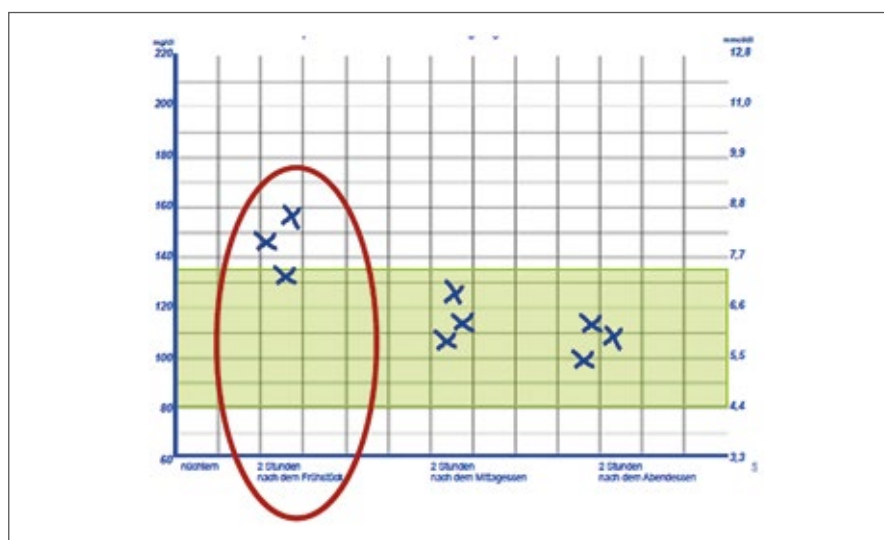


Abbildung 2: Identifizieren der Problemzeitpunkt und dazu paralleler Einsatz eines kurzwirksamen Mahlzeiteninsulins. Aus [12]. © Sanofi.

mit den höchsten Blutzuckerwerten als die „Problemahlzeit“ eingestuft und ist somit als der notwendige Zeitpunkt zur Intensivierung der Insulintherapie (in Abb. 2. das Frühstück) [12] entlarvt.

Initial wird mit 4 Einheiten des kurz-wirksamen Mahlzeiteninsulins ohne Spritz-Ess-Abstand zur „Problemahlzeit“ begonnen, wobei sich der Blutzucker 2 Stunden nach der Problemahlzeit bei 100–180 mg/dL einpendeln sollte. Zur Dosis-Evaluation misst der Patient lediglich 1× täglich für 3 Tage 2 Stunden nach der Problemahlzeit den Blutzucker mit einem Tropfen Blut aus der Fingerbeere. Nach ca. 1 Woche wird bei 3 Werten über 180 mg/dL die Dosis des Mahlzeiteninsulins um 2 Einheiten erhöht, bei nur 1 Wert unter 100 mg/dL hingegen um 2 Einheiten reduziert. Wird der Zielwert immer noch nicht erreicht, ist die Überweisung in ein Diabetiszentrum empfohlen [12].

■ Der Stellenwert und Einsatz der Insuline gemäß dem rezenten EASD/ADA Konsensus-Report aus 2018

Aufgrund der neuen kardiovaskulären Endpunktdaten zu den oralen Antidiabetika der Klasse der SGLT2-Inhibitoren, sowie für injizierbare Medikamente der GLP1-Rezeptor-Agonisten-Klasse haben diese bei kardiovaskulär vorerkrankten sowie bei niereninsuffizienten Patienten Vorrang gegenüber den anderen OADs und Insulinen [2].

Prandiales Insulin hat als sinnvolle Ergänzung zu den vorhandenen Antidia-

betika mit anderer Wirkweise nach wie vor einen wichtigen Stellenwert [2].

■ Fazit

Ziel einer personalisierten Insulintherapie ist es, die physiologische Insulinsekretion so gut als möglich nachzubilden und den Patienten in seinem Alltag nicht zu limitieren, was für eine hohe Therapieadhärenz besonders wichtig ist.

Im Rahmen einer BOT plus wird der Nüchternblutzucker durch Gabe eines – im optimalen Fall – modernen Basalinsulinanalog in Kombination mit oralen Antidiabetika nach individuellen Werten angepasst. Zusätzlich wird der postprandiale Blutzucker durch die Gabe eines kurzwirksamen Insulins zur Mahlzeit mit den größten Blutzuckerexkursionen optimiert. Für den praktischen Einsatz kann ein einfacher Therapieleitfaden Hilfe bieten (BOT plus Therapieanleitung, Abb. 1).

Literatur:

1. Diabetes AA. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41: 2045–7.
2. Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
3. Sherwani SI, et al. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights* 2016; 11: 95–104.
4. Danne T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631–40.
5. 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.
6. Schwaiger E, Mihaljevic, R. Aktuelles: Einstieg in die Insulintherapie – pragmatischer Ansatz im internistischen Alltag. *J Kardiologie* 2018; 25: 268–70.
7. Fachkurzinformation Tresiba®. Stand: 11/2018. <https://media.gelbe-liste.de/documents/fachinformation-tresiba.pdf> (zuletzt gesehen: 09.01.2019)
8. Fachkurzinformation Toujeo®. Stand: 02/2018. <https://mein.sanofi.de/produkte/Toujeo/Downloads?id=77c6ca77-9bdb-45e6-a563-776f33dd72e1> (zuletzt gesehen: 09.01.2019)
9. Roussel R, et al. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300U/mL vs glargine 100U/mL in T2DM. *Diabetes Metab* 2018; 44: 402–9.
10. Meneghini L, et al. Hypoglycemia risk associated with basal insulin use in type 2 diabetes (T2DM): the LIGHTNING study. Poster #094. ATTD 2018, 14–17. Februar 2018, Wien.
11. Riddle M, 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.
12. Karuza T, Mihaljevic R. Aktuelles: BOT und BOT plus bei Diabetes mellitus Typ-2 – Praxis-Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie. *J Klin Endokrinol Metab* 2017; 10: 17–9.
13. Clodi M, et al. Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S45–53.
14. Monnier L, et al. 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.
15. Owens DR, et al. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1020–7.
16. Fachkurzinformation Apidra®. Stand: 04/2018. <https://mein.sanofi.de/produkte/Apidra/Downloads?id=fc2ade96-c102-4f12-a71e-84fffaea40d1> (zuletzt gesehen: 03.01.2019).
17. Davidson MB, et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011; 17: 395–403.
18. Riddle MC, et al. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 396–402.

Korrespondenzadresse:

Dr.rer.nat. Elisabeth Schwaiger
sanofi-aventis GmbH Österreich
Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung
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 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](#)