

die

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES  
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN**PUNKTE****DIABETOLOGIE** 1/16

DFP-Beiträge publiziert im April 2016, gültig bis April 2019

**Insulin bei Typ-2-Diabetes:  
Was bedeutet zeitgerechte Insulinisierung?**

SEITE 3

Autor: Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, Fachbereich Diabetes,  
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien**2 PUNKTE****Planung der Insulintherapie  
nach dem Patientenbild**

SEITE 7

Autor: Prim. Univ.-Doz. Dr. Harald Stingl, Abteilung für Innere Medizin,  
Landeskrankenhaus Melk**2 PUNKTE****Moderne Mischinsulintherapie: Einsatz-  
möglichkeiten und praktische Umsetzung**

SEITE 12

Autor: Prim. Dr. Goran Tomašec, Rehabilitationszentrum Hallein GmbH, Hallein

**2 PUNKTE**

## Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

**D**as Online-DFP-Literaturstudium erfreut sich stetig steigender Beliebtheit bei Österreichs Ärztinnen und Ärzten. Längst hat sich E-Learning im Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) etabliert und eine zentrale Rolle auf dem Weg zum DFP-Diplom eingenommen. Knapp zwei Drittel der für das DFP-Diplom erforderlichen Punkte können Ärzte durch diese flexible Form des Lernens sammeln. Und das bequem von zu Hause aus und rund um die Uhr.

So wird im Durchschnitt bereits alle vier Minuten ein Literaturstudium auf *meindfp.at*, der Fortbildungsplattform der Akademie der Ärzte, absolviert! Neben der umfangreichen Sammlung an DFP-approbierten Artikeln ärztlicher Fachmedien haben Ärzte mit *meindfp.at* zudem ein starkes IT-Tool zur Verfügung, welches sie bei der Verbriefung ihres erworbenen Fachwissens unterstützt. Das Fortbildungskonto begleitet den Arzt über den gesamten Fortbildungszeitraum – von der Buchung der ersten DFP-Punkte über das unkomplizierte Erlangen von Fortbildungspunkten mit dem Literaturstudium bis zum Diplomantrag. Kurzum: Das Online-Fortbildungskonto ist ein verlässliches und vielseitiges Tool, dessen Qualitäten bereits mehr als 34.000 User zu schätzen wissen. Diese kontinuierlich wachsende Userzahl geht Hand in Hand mit der Entwicklung der gebuchten DFP-Punkte. Per Mitte Juli 2015 wurden bereits 12 Mio. DFP-Punkte auf Fortbildungskonten gebucht.

Spätestens seit der Änderung des Ärztegesetzes betreffend die aktive Glaubhaftmachung der DFP-Anforderungen ist das Erlangen von DFP-Punkten noch wichtiger geworden. Heuer müssen erstmals alle österreichischen Ärzte nachweisen, fortgebildet zu sein. Obwohl diese Vorgabe allgemein leicht zu erfüllen sein wird, bedeutet das im Einzelfall dennoch: Achten Sie auf Ihren DFP-Punktstand! Behalten Sie die notwendigen Fristen im Auge! Und ganz wichtig: Holen Sie sich rechtzeitig Ihr DFP-Diplom!

Die Empfehlung lautet daher: Informieren Sie sich rechtzeitig auf [www.arztakademie.at](http://www.arztakademie.at) bzw. beantragen Sie Ihr DFP-Diplom über [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at).



Dr. Peter  
Niedermoser

Ihr Dr. Peter Niedermoser  
Präsident des wissenschaftlichen Beirats  
der Akademie der Ärzte GmbH



## Fortbildungsnachweis 2016

**K**urze Innovationszyklen und Technologiesprünge verlangen besonders im Bereich der Medizin kontinuierliche Weiterbildung. Während es bislang genügte, die Bestätigungen absolvierter Fortbildungen in der Schublade zu verwahren, muss die Erfüllung der DFP-Anforderungen in Zukunft aktiv nachgewiesen werden. Zum Stichtag 1. September 2016 kontrolliert die Österreichische Ärztekammer erstmals flächendeckend, welche Ärzte über ein aktuelles DFP-Diplom verfügen oder mindestens 150 DFP-Punkte auf ihrem elektronischen Fortbildungskonto gebucht haben.

Mit dem Fortbildungsnachweis bestätigt ein Arzt, dass er seiner gesetzlichen Fortbildungspflicht nachgekommen ist und sich im Umfang eines DFP-Diploms fortgebildet hat. Dies erfolgt durch:

- Sammeln von mindestens 150 DFP-Punkten in den vergangenen drei Jahren; gültig sind dabei alle Einträge auf dem *meindfp*-Fortbildungskonto oder Papierbestätigungen über DFP-Punkte bzw. internationale CME-Punkte
- Nachweis über (davon) mindestens 50 DFP-Punkte aus Präsenzfortbildungen
- Nachweis über (davon) mindestens 120 absolvierte fachspezifische Fortbildungspunkte, d.h. medizinisch-fachlich approbierte Fortbildungen aus allen Fächern

Wer die oben genannten Voraussetzungen zum Stichtag 1. September 2016 nicht erfüllt, wird innerhalb einer angemessenen Frist zum Nachweis der Fortbildungen aufgefordert. Bei Nichterfüllung ist mit disziplinarrechtlichen Konsequenzen zu rechnen.

**Anmerkung:** Im September 2013 wurde das „DFP-Diplom neu“ eingeführt, für das 250 DFP-Punkte in fünf Jahren vorzuweisen sind; davor waren es 150 DFP-Punkte in drei Jahren.

Die Übergangsfrist, in der beide DFP-Diplomvarianten zur Auswahl stehen, endet Mitte 2017.

Ein persönliches Fortbildungskonto kann jederzeit auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) eröffnet werden. Benötigt werden dazu lediglich die ÖÄK-Arzt Nummer und die Eröffnungskennung (zu erfragen unter 01/512 63 83-33 oder *E-Mail: support@meindfp.at*).

**Lehrziel:**

- Verstehen der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes und der daraus resultierenden Umsetzung leitlinienkonformer Therapiestrategien
- Identifizieren absoluter und relativer Indikationen für das Einleiten einer Insulintherapie

# Insulin bei Typ-2-Diabetes: Was bedeutet zeitgerechte Insulinisierung?

## Pathophysiologische Grundlagen der Therapie

In der Pathogenese des Typ-2-Diabetes spielen zwei Entitäten eine zentrale Rolle: einerseits die Insulinresistenz und andererseits der Betazell-Defekt mit der daraus konsekutiv resultierenden gestörten Insulinsekretion.

Grundlage für das Ausmaß der Insulinresistenz ist der jeweilige genetische Hintergrund, die genetische Prädisposition. Auf dieser Basis kann durch Adipositas und Bewegungsmangel – also durch den Lebensstil – eine weitere deutliche Verschlechterung der Insulinresistenz erfolgen. Allerdings wird nicht jeder insulinresistente Mensch und auch nicht jeder



**AUTOR**

**Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher**  
 Fachbereich Diabetologie  
 1. Medizinische Abteilung  
 Hanusch-Krankenhaus der WGKK

Adipöse zwangsläufig zum Diabetiker. Erst wenn die sekretorische Reservekapazität der Betazellen nicht mehr ausreicht, um die Insulinresistenz auszugleichen und eine Normoglykämie aufrechtzuerhalten, kommt es zur Manifestation eines Typ-2-Diabetes. Das bedeutet also, dass zur Manifestation eines Typ-2-Diabetes der Betazell-Defekt zwingend notwendig ist. Ein relativer Insulinmangel (trotz meist deutlich erhöhter Insulinspiegel) ist aber auch bereits am Beginn der Erkrankung vorhanden.

**Abbildung 1** zeigt den hyperbolischen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Betazell-Funktion in unterschiedlichen Populationen. Evident daraus wird der ausgeprägte Sekretionsdefekt bei manifestem Typ-2-Diabetes.

Während die Insulinresistenz kausal therapierbar ist, fehlen solche kausalen Therapieansätze für den Betazell-Defekt. Die Verbesserung der Insulinresistenz stellt daher den initialen therapeutischen Zugang dar. Dies umso mehr, als konsekutiv die Therapieintensität jeder Betazell-orientierten Therapie weniger Intensität benötigt.

## Antidiabetische Kombinationstherapien in den aktuellen Leitlinien

Primäres Ziel der antihyperglykämischen Therapie ist das Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Ziels. Als erster Schritt und eigentlich unabdingbare Grundlage muss dabei die Lebensstil- ▶

**Abb. 1: Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Betazell-Funktion zur Aufrechterhaltung der Normoglykämie**

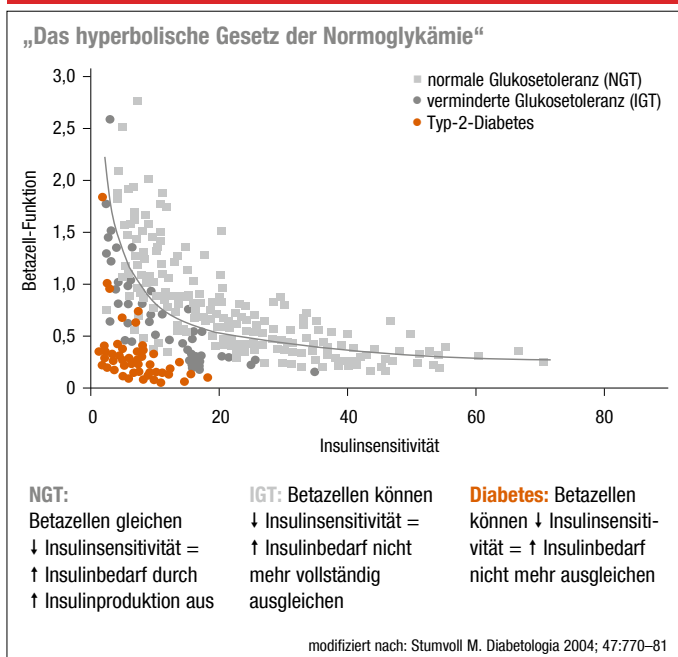


Abb. 2: Update 2015: Management der Hyperglykämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes



intervention angesehen werden. Das bedeutet einerseits meist eine qualitative (mehr komplexe, weniger einfache Kohlenhydrate, mehr Ballaststoffe) wie auch – bei manifester Adipositas oder Übergewicht – quantitative Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, andererseits aber auch meist eine Änderung des Bewegungsmusters im Sinne einer Steigerung der Bewegungsintensität im Alltag sowie moderates Ausdauertraining. Wenn diese Intervention nicht ausreicht, um das HbA<sub>1c</sub>-Ziel zu erreichen, oder der Patient nicht in der Lage ist, sie ausreichend intensiv umzusetzen, stellt Metformin die unum-

strittene First-Line-Therapie dar. In weiterer Folge, wenn eine Kombinationstherapie notwendig wird, ist es – auf Basis der aktuellen Evidenz – nicht möglich, eine Kombination speziell zu favorisieren. Das bedeutet, dass alle antidiabetischen Zweifach-, Dreifach-, aber auch Vierfachkombinationen (Letztere nicht im Positionspapier explizit dargestellt) nach Maßgabe der individuellen Situation des betroffenen Patienten möglich sind. **Abbildung 2** zeigt das Stufenschema der antidiabetischen Kombinationstherapien des ADA/EASD-Positionspapiers zur antidiabetischen Therapie.

## Individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziele

Aus den vorhandenen Studiendaten (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) lässt sich zusammenfassen, dass hinsichtlich der antihyperglykämischen Therapie klar gilt: Je früher nach der Manifestation der Patient gut eingestellt ist (HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %) und je länger er dieses Therapieziel halten kann, desto höher ist sein langfristiger Benefit im Hinblick auf die Entwicklung einer Atherosklerose und deren Komplikationen, wie etwa Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Insbesondere wenn aber bereits makrovaskuläre Komplikationen eingetreten sind oder eine längere Erkrankungsdauer von > 15 Jahren vorliegt, kann durch eine intensive antihyperglykämische Therapie dahingehend meist kein Benefit mehr erreicht werden. Daher kann unter diesen Voraussetzungen ein höheres HbA<sub>1c</sub> (z. B. 7,5 %) als Therapieziel akzeptiert werden. Ähnliches gilt auch, wenn der Patient bereits ein hohes Alter erreicht hat oder andere schwere Erkrankungen vorliegen, welche die Lebenserwartung limitieren. Weiters ist auch das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien ein Grund, ein höheres HbA<sub>1c</sub>-Ziel zu akzeptieren. **Abbildung 3** zeigt die aktuelle Entscheidungsmatrix des ADA/EASD-Positionspapiers zu diesem Thema. Grundsätzlich ist auch zu bedenken, dass das makrovaskuläre Risiko des Typ-2-Diabetikers nur durch einen multifaktoriellen Therapiezugang ausreichend kontrolliert werden kann. Dabei spielt die Hyperglykämie mit zunehmender Krankheitsdauer offenbar im Verhältnis zum LDL-Cholesterin oder zum Blutdruck eine immer weniger ausgeprägte Rolle.

In Bezug auf die mikrovaskuläre Komponente der durch die Hyperglykämie verursachten Komplikationen ist bei einem HbA<sub>1c</sub> von < 7,5 % bereits der überwiegende Anteil der möglichen Prävention erreicht. Erst darüber kommt es durch den nicht-linearen Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub> und mikrovaskulären Komplikationen zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz. In dem Moment, wenn für den individuellen Patienten präventive Überlegungen keine Rolle mehr spielen und Symptomfreiheit bzw. Komaprophylaxe im Vordergrund stehen, können auch HbA<sub>1c</sub>-Ziele von 8 % und darüber akzeptiert werden.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Intensivierung jedweder antidiabetischen Therapie nicht über Gebühr verzögert wird. Kann das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel nicht erreicht werden, so sollte nach 3 bis längstens 6 Monaten die Therapie intensiviert werden (siehe auch Leitlinien der ÖDG oder ADA). Nur durch eine konsequente Intensivierung der Therapie – vor allem am Beginn der Erkrankung – kann verhindert werden, dass sich Patienten in einem HbA<sub>1c</sub>-Bereich befinden, in dem das Risiko für eine Progredienz vaskulärer Komplikationen deutlich erhöht ist.

## Wann soll mit Insulin begonnen werden?

Die Frage, wann für einen Patienten im Laufe seiner Erkrankung der richtige Zeitpunkt für eine Insulinisierung gegeben ist, lässt sich pragmatisch beantworten: „**Rechtzeitig – nicht frühzeitig oder zu spät.**“

Wie oben ausgeführt, zeigt jeder Mensch, der an Typ-2-Diabetes leidet, zumindest einen relativen Insulinmangel bei jedoch teilweise sehr hohen Insulinspiegeln (Hyperinsulinämie). Im Laufe der Erkrankung kommt es häufig zu einer progredienten Verschlechterung der Sekretionskapazität und die Insulinspiegel beginnen zu sinken. Diese fortschreitende Betazell-Dysfunktion ist für die zunehmend notwendige Intensivierung der antidiabetischen Therapie verantwortlich. Dabei kann jedoch die Geschwindigkeit dieses Prozesses nicht vorhergesagt werden. Es sollte daher immer dann, wenn das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel unter Ausschöpfung oraler Therapiestrategien und GLP-1-Analoga nicht erreicht werden kann, mit einer Insulintherapie begonnen werden. In der ORIGIN-Studie wurde zwar eine frühe Insulinisierung als kardiovaskulär sicher befunden – allerdings auf Kosten der Hypoglykämierate. Jedenfalls ist natürlich die Insulintherapie für die Patienten die aufwendigste Form einer antihyperglykämischen Therapie. Diese Argumente sprechen – auch wenn der Algorithmus in **Abbildung 2** Insulin bereits in der Zweifachkombination als möglich sieht – gegen eine frühzeitige Insulinisierung.

Gegen eine zu späte Insulinisierung spricht natürlich alles, was bereits zum Thema vaskuläre Prävention weiter oben angeführt wurde. Klinisch-praktisch spricht dagegen, dass, je größer der Abstand zwischen aktuellem HbA<sub>1c</sub> und HbA<sub>1c</sub>-Ziel ist, umso höhere Insulindosierungen notwendig sind, um dieses zu erreichen. Das bedeutet mehr Aufwand für den Patienten und, nachdem die Nebenwirkungen der Insulintherapie auch eine Assoziation zur verabreichten Dosis aufweisen, mehr Hypoglykämien und mehr Gewichtszunahme.

Natürlich gibt es auch zwingende Gründe für das Einleiten einer Insulintherapie. Auch Menschen mit Typ-2-Diabetes können einen absoluten Insulinmangel erleiden und damit katabol werden (Gewichtsverlust, Ketose, Polyurie). Häufig wird dies durch interkurrente Erkrankungen, wie z. B. Infektionen, oder auch postoperativ nach größeren Eingriffen beobachtet. In solchen Fällen soll mit einer Insulintherapie unverzüglich begonnen werden.

Ein wichtiges Patientenkollektiv stellen Personen mit LADA-Diabetes dar. Diese häufig eher schlanke Subgruppe zeichnet sich dadurch aus, dass auf Basis des bestehenden Insulinmangels eine Insulinisierung aus klinischen Gründen eher frühzeitig notwendig ist.

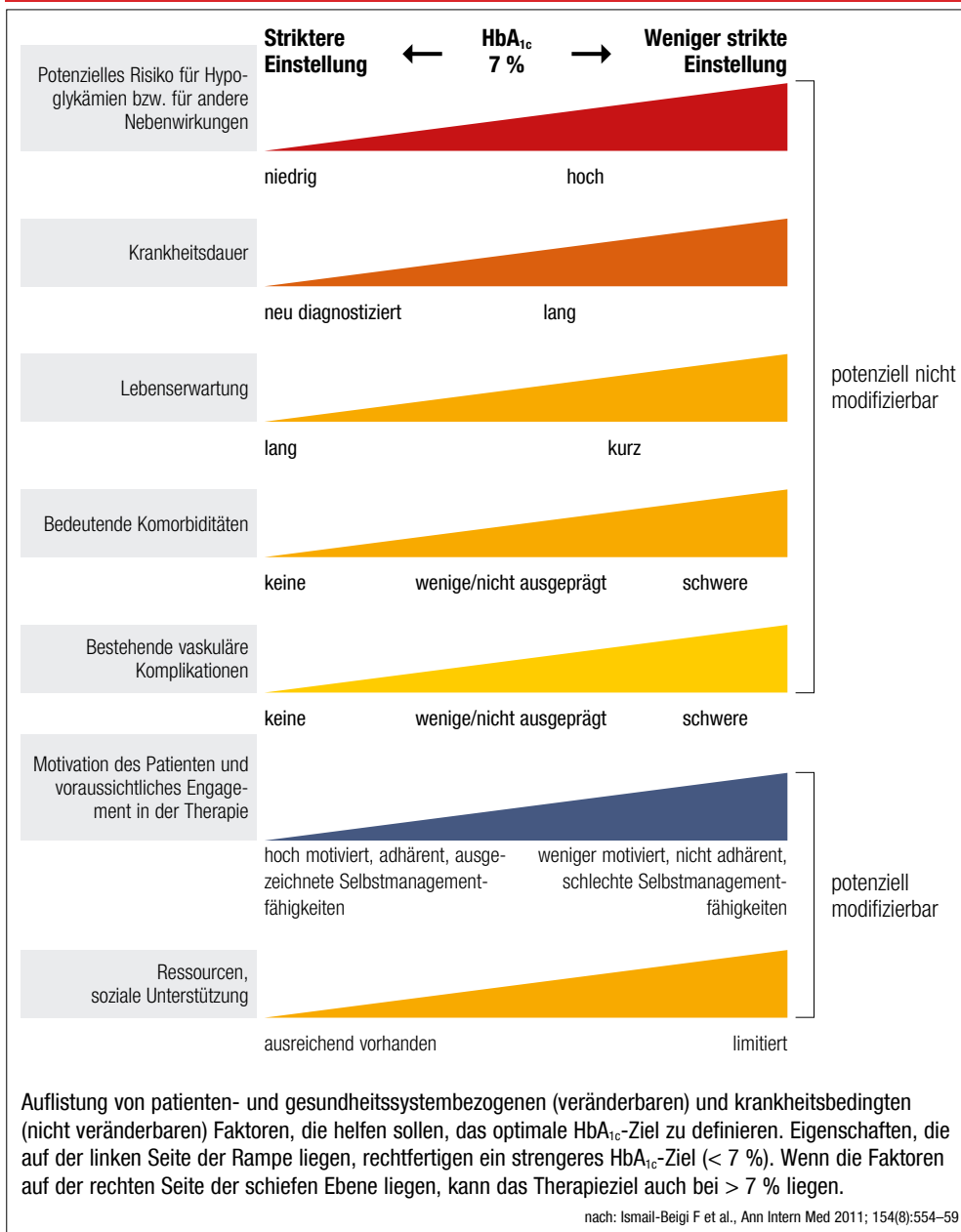
Nicht eingegangen wird hier auf transiente Insulinisierungen von Patienten etwa im Setting eines stationären Aufenthalts wegen akuter Erkrankungen oder einer Therapie mit Kortikosteroiden.

## Barrieren für eine rechtzeitige Insulinisierung

Österreich ist ein Land, in dem eher spät – oft zu spät – mit einer Insulintherapie begonnen wird – sehr häufig im Kontext einer Arzt-Patienten-Kommunikation, in welcher der Patient verstanden hat oder auch verstehen wollte, dass er persönlich niemals Insulin als Therapie benötigen wird. Bei allem oben Gesagten ist dies jedoch eher die Ausnahme denn die ▶



**Abb. 3: Abstufung der Intensität der antidiabetischen Therapie bei Typ-2-Diabetikern**



Regel. Alle Patienten sollten von Beginn der Erkrankung an erfahren, dass eine Insulintherapie bei lang dauernder Erkrankung die notwendige Konsequenz des Krankheitsverlaufs darstellt und weder positiv noch negativ zu besetzen ist.

Barrieren, die eine rechtzeitige Insulinisierung be- oder auch verhindern, existieren in Österreich in 3 Dimensionen: 1) beim behandelnden Arzt, der oft aus Gründen fehlender Zeit und Ressourcen im niedergelassenen Bereich eine Insulintherapie nicht einleiten möchte, 2) beim Patienten, der Insulin oft als letzte Strategie einer weit fortgeschrittenen, schweren Erkrankung sieht, und 3) zu guter Letzt auch in unserem Gesundheitssystem, das keinerlei Strukturen vorsieht, in denen eine rechtzeitige Insulinisierung außerhalb der chronisch überlaufenen Diabetes-Schwerpunkteinrichtungen erlaubt ist.

**Zusammenfassung:** Zeitgerechte Insulinisierung bedeutet, dass die Entscheidung für die Einleitung einer Therapie auf Basis des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Ziels getroffen wird. Kann das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel nicht erreicht werden, sollte nach 3 bis längstens 6 Monaten die Therapie intensiviert werden. Entscheidend für den zeitlichen Ablauf ist dabei die Geschwindigkeit, mit der die Betazell-Dysfunktion und damit der Sekretionsdefekt fortschreitet.

**ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:**

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien

**LECTURE BOARD:**

Prim. OA Dr. Claudia Francesconi  
Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

**Lehrziel:**

Ziel des folgenden Artikels ist es, die Vor- und Nachteile verschiedener Konzepte der Insulintherapie zum Vorteil des individuellen Patienten auszunützen. Dazu werden einfache Entscheidungshilfen schon vor Beginn einer Insulintherapie erörtert, die es ermöglichen, schon ab der ersten Insulindosis ein möglichst durchgängiges Therapiekonzept zu entwickeln.

# Planung der Insulintherapie nach dem Patientenbild

## Jeder Patient ist ein Individuum

Wer häufig Diabetiker in Ambulanzen oder Ordinationen betreut, sieht Patienten mit unterschiedlichen Fähigkeiten, Wünschen und Ängsten, Komorbiditäten und Einschränkungen. Wenn die notwendige Therapie über das reine Tablettenschlucken hinausgeht und die Entscheidung für eine Insulintherapie gefallen ist, sind die Zugänge dazu sowohl beim Arzt als auch beim Patienten ganz unterschiedlich. Natürlich ist es möglich, sich aus der Fülle an möglichen Therapieformen eine einzige herauszusuchen und diese jedem Patienten zu empfehlen. Diese „One fits for all“-Variante mag zu Beginn (bei ein paar wenigen Einheiten Insulin) durchaus funktionieren – jedes Insulin senkt den Blutzucker. Sie berücksichtigt jedoch nicht die spezifischen Bedürfnisse des individuellen Patienten und führt dazu, dass spätestens bei einer Therapieintensivierung unter Umständen eine komplette Änderung des Regimes nötig ist.

Nicht nur der Insulintyp (Mischinsulin, getrenntes Basis- und Bolusinsulin) und die Anzahl der notwendigen täglichen Injektionen spielen hier eine Rolle, sondern auch die Zahl der aktuell und auch später einmal notwendigen Blutzuckermessungen. Für manche Patienten ist zwar die Benützung mehrerer Insulinpens und Blutzuckermessgeräte kein Problem, doch die richtige Reaktion auf einen bestimmten Blutzuckerwert ist unter Umständen trotz Schulung eine (zu) große Herausforderung.

Wir sind als Ärzte manchmal ein wenig „stolz“ darauf, „unsere“ Patienten gut zu kennen. Genau darin liegt das Potenzial, gemeinsam mit dem Patienten eine Einschätzung darüber zu treffen, in welche Richtung sich die notwendige Therapie in den nächsten Monaten entwickeln könnte. Auf eine exakte Prognose kommt es hierbei weniger an (in die Zukunft schauen können wir nicht) als auf das Bemühen, eine für den Patienten sinnvolle individuelle Lösung zu finden. Dies könnte im Idealfall seine Motivation und Compliance unterstützen und das Arzt-Patienten-Verhältnis stärken.

**Prim. Doz. Dr. Harald Stingl**  
Vorstand der Abteilung Innere Medizin  
Landeskrankenhaus Melk, Krankenhausstraße 11  
A-3390 Melk  
T: +43/2752/9004-5101  
F: +43/2752/9004-5108  
E: harald.stingl@melk.lknoe.at oder  
harald.stingl@meduniwien.ac.at



**AUTOR**

## Welche Möglichkeiten gibt es?

Beim Typ-2-Diabetes ist in den meisten Fällen die Betazell-Funktion teilweise noch erhalten, sodass bei ungenügender Glykämiekontrolle ein langsamer, schrittweiser Einstieg in die Insulintherapie möglich ist. Es gibt daher mehrere Möglichkeiten zur Initiierung und – falls nötig – nachfolgenden Intensivierung.

Die **Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT)** beginnt mit einem Basalinsulin meist abends und wird durch die Zugabe von Bolusinjektionen zu einer oder zwei Mahlzeiten intensiviert. Als Abkürzung hat sich hier in den letzten Jahren „BOTplus“ etabliert. Eine weitere Intensivierung würde dann einer **Basis-Bolus-Therapie (BBT)**; jede Mahlzeit mit Bolusinsulin) und danach schließlich einer **funktionellen Insulintherapie (FIT)** entsprechen.

Die **Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT)** folgt dem gleichen Prinzip des Beginns mit einer einmal täglichen Insulininjektion, hier allerdings als Mischinsulin vor dem Abendessen. Eine Intensivierung erfolgt dann durch die Zugabe dieses Mischinsulins zu einer weiteren Mahlzeit (meist morgens) bis hin zur dreizeitigen Mischinsulintherapie, unter Umständen mit zwei verschiedenen Mischungsverhältnissen. In beiden Fällen ist der Therapiezugang durch die nur einmal tägliche Injektion niederschwellig, auch die Zahl der benötigten Blutzuckermessungen kann hier noch gering gehalten werden, da im Wesentlichen der Nüchternblutzucker als Grund- ▶

lage für die Dosisfindung ausreicht. Keine dieser verschiedenen Varianten hat in kontrollierten Studien allgemein gültige klinische Vorteile gezeigt – stärkeren HbA<sub>1c</sub>-Senkungen stehen oft stärkere Gewichtszunahme, erhöhtes Hypoglykämierisiko oder höhere Komplexität gegenüber. Zudem sind manche der erreichten Unterschiede in den Endpunkten zwar von statistischer Signifikanz, aber von limitierter klinischer Relevanz (Wu et al., Diabetes Ther 2015; Mosenzon, Diabetes Care 2013).

### Intensivierung sehr häufig notwendig

In der 4T-Studie (Holman, NEJM 2007) wurden 3 Therapie-regime miteinander verglichen: Beginn mit Insulin Detemir („BOT“), Beginn mit prandialem Insulin (Aspart) oder Beginn mit einer Mischinsulintherapie (BIAsp 30). In dieser Studie waren die HbA<sub>1c</sub>-Werte nach 3 Jahren sehr ähnlich, mit leichten Vorteilen der BOT (geringere Gewichtszunahme, höherer Anteil an Patienten mit HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %, weniger Hypoglykämien). Betrachtet man die Ergebnisse genauer, so benötigten 70–80 % der Patienten mit BOT oder prandialem Insulin jedoch innerhalb von 3 Jahren ein zweites Insulin. Die BOT wurde also durch ein prandiales Insulin ergänzt und die prandiale Therapie durch ein basales Insulin.

Dies zeigt, dass viele Patienten unter einer BOT eine Erweiterung der Insulintherapie benötigen. Analog dazu kommen die meisten Patienten unter einer Mischinsulintherapie nach wenigen Jahren auch nicht mehr mit der einmal täglichen Injektion aus. Die Entscheidung für eine Mischinsulintherapie oder eine Erweiterung mit getrenntem Basis- und Bolusinsulin muss somit vom Arzt unter Einbeziehung der Fähigkeiten und Wünsche des Patienten getroffen werden.

Voraussetzung für die Entscheidung ist einerseits das Gespräch, also das Befassen mit dem Patienten, andererseits das Vorliegen von Blutzuckerprofilen über zumindest einige Tage. Sogenannte 7-Punkte-Profile umfassen die prä- und postprandialen (2 Stunden) Blutzuckerwerte sowie einen Wert später am Abend vor dem Schlafengehen. Liegen Profile über mehrere Wochen vor, so können die 7-Punkte-Profile auch bei deutlich weniger Messungen pro Tag gut ersichtlich sein – nämlich wenn der Patient darin unterrichtet wurde, zu unterschiedlichen Zeiten (auch prä- und postprandial!) zu messen und dies in seinem Tagebuch so zu dokumentieren, dass die Zeitpunkte erkennbar sind. Einige der üblichen Blutzucker-Tagebücher weisen entsprechende Spalten auf.

### Welche Fragen helfen mir als Arzt bei der Entscheidung?

#### Wie (regelmäßig) ist der Lebensstil/die Lebenssituation des Patienten?

Dies ist die – aus meiner Sicht – wesentlichste Frage überhaupt. Wir erleben Patienten unterschiedlichster Altersgruppen, viele von ihnen auch in aktiver Erwerbstätigkeit und mit täglich wechselnden Bewegungsmustern und Mahlzeiteinnahmen, ebenso wie Menschen mit täglich ähnlichem Tagesablauf (beruflich oder privat), bei denen sich Größe und Zeitpunkt der Mahlzeiten von Tag zu Tag kaum ändern.

Alle beschriebenen Szenarien mit mahlzeitenbezogener Insulinapplikation (BOTplus, MOT, zweizeitige/dreizeitige Mischinsulintherapie) – egal, ob sie nach Schema oder nach Titration geführt werden – entsprechen einer konventionellen bzw. einer konventionell intensivierten Insulintherapie, die als Grundlage einen konstanten Tagesablauf mit regelmäßiger Mahlzeitenverteilung und -größe hat. Insbesondere der Zeitpunkt der Mahlzeiten kann entscheidend für die ärztlichen Überlegungen sein: Patienten, die fallweise Mahlzeiten auslassen oder stark wechselnde Uhrzeiten der regulären Mahlzeiten berichten, sind für eine Mischinsulintherapie ungeeignet. Bei diesen wäre ein Beginn mit einem Basisinsulin zu überlegen (BOT), welches dann durch Zugabe eines prandialem Insulins zur größten Mahlzeit erweitert wird (BOTplus).

In diesem Zusammenhang wird häufig auch die Intensivierung der Basalinsulintherapie übersehen: Das üblicherweise einmal täglich verwendete NPH-Insulin (Bedtime-Insulin) reicht bei Intensivierung aufgrund seiner Wirkdauer meist nicht aus, um auch untertags den Basalinsulinbedarf abzudecken. Es muss dann zweimal täglich appliziert werden. Für Menschen, die (z. B. berufsbedingt) sehr stark wechselnde Schlafzeiten haben oder nächtliche Hypoglykämien erleiden, ist ein Wechsel auf ein langwirksames Insulinanalogon sinnvoll.

Patienten, bei denen nicht nur der Zeitpunkt, sondern auch die Größe der Mahlzeiten flexibel gehalten werden soll, sind nur mit einer funktionellen Insulintherapie sinnvoll zu führen! Diese Betreuung findet üblicherweise nur in spezialisierten Abteilungen bzw. Schwerpunktordinationen statt, da diese Therapie nicht nur einen hohen Schulungsaufwand, sondern auch Erfahrung und Routine in der Patientenführung voraussetzt.

Bei einem großen Teil unserer Patienten sind jedoch Tagesablauf, Zeitpunkt und Größe der Mahlzeiten regelmäßig und vorhersagbar, mit nur kleinen Variationen. Für diese Fälle ist eine Mischinsulintherapie eine gut brauchbare Option, da der Aufwand geringer und Flexibilität nicht nötig ist. Die Therapieerfolge hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Senkung und Nebenwirkungen sind, wie oben beschrieben, vergleichbar.

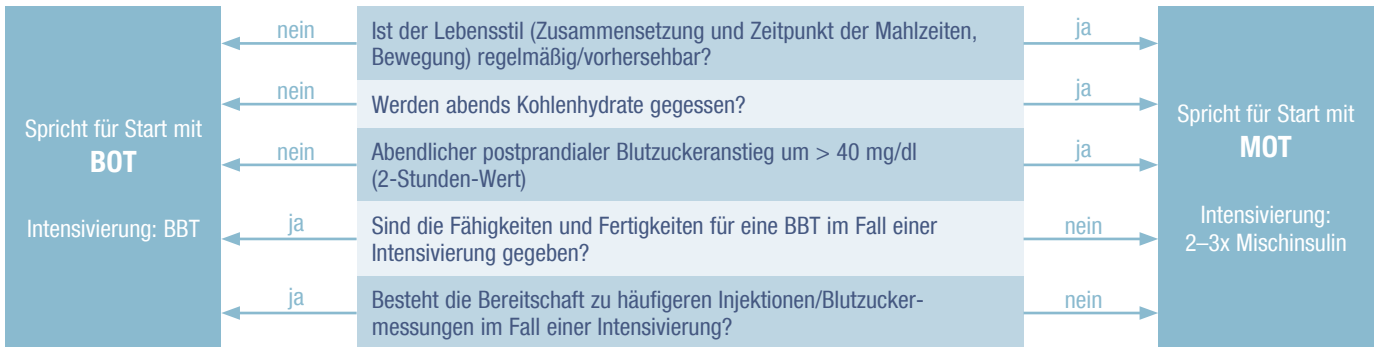
**Enthält das Abendessen Kohlenhydrate? Wann findet es statt?** Auch in Österreich – wo traditionell auch abends üppiges Essen eingenommen wird – wandelt sich das Essverhalten, insbesondere bei jenen Patienten, die „bewusster“ und „gesünder“ leben wollen. Immer wieder erleben wir Patienten, die als Abendessen eine kleine kohlenhydratfreie Mahlzeit zu sich nehmen oder dieses manchmal ganz weglassen. Selbst wenn diese Patienten aus anderen Gründen Kandidaten für eine Mischinsulintherapie (MOT) wären, sollte diese unbedingt vermieden werden. Die Gefahr einer Hypoglykämie in den Abendstunden wäre zu groß. Diese Patienten sind gut mit einer BOT versorgt und profitieren dann auch in der Intensivierung davon, dass ein prandiales Insulin nur bei den kohlenhydrathaltigen (bzw. kohlenhydratreichen) Mahlzeiten zugeführt wird.

Manche Patienten scheiden für eine MOT auch aus, weil sie das Abendessen traditionell als „Jause“ einnehmen, also



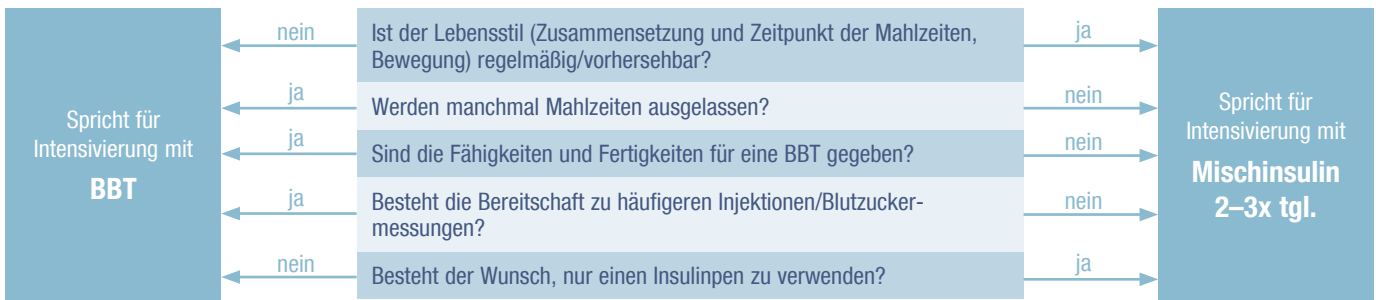
Abb.: Hilfreiche Fragen a) vor Initiierung und b) vor Intensivierung einer Insulintherapie

a) Überlegungen vor **Initiierung** einer Insulintherapie



BBT: getrennte Gabe von Basis- und Bolusinsulin im Sinne einer intensiviert-konventionellen Therapie  
 BOT: Basalinsulin-unterstützte orale Therapie  
 MOT: Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (1x tgl. Mischinsulin zum Abendessen)

b) Überlegungen vor **Intensivierung** einer bestehenden Insulintherapie



BBT: getrennte Gabe von Basis- und Bolusinsulin im Sinne einer intensiviert-konventionellen Therapie

deutlich vor 18.00 Uhr. In den meisten dieser Fälle würde dann die Wirkung des Mischinsulins (das ja vor dem Essen appliziert wird) nicht bis in die Morgenstunden reichen. Der Versuch einer Dosierung (Treat-to-Target) anhand des morgendlichen Blutzuckers würde hier eher zu nächtlichen Hypoglykämien als zu einer Senkung der Nüchtern glukose führen. Patienten mit regelmäßigem Tagesablauf, die meist ein ähnlich ausgiebiges Abendessen zu sich nehmen, kommen hingegen gut mit einer MOT zurecht. Diese Patienten essen auch zu den anderen Tageszeiten meist ähnlich große Portionen täglich, was die Intensivierung mit Mischinsulin möglich macht.

**Wie hoch ist der abendliche (postprandiale) Blutzuckeranstieg?** Diese Frage hat eine ähnliche Grundlage wie die vorige: Ist der abendliche postprandiale Blutzuckeranstieg deutlich (meist werden als Differenz  $\geq 40$  mg/dl 2 Stunden nach dem Essen genommen), würde eine BOT im Wesentlichen den Effekt des Abendessens über mehrere Stunden „korrigieren“. In diesen Fällen wäre der Beginn mit einem Mischinsulin (MOT) zum Abendessen zu empfehlen. Bei anderen Patienten sind die erhöhten (morgendlichen) Nüchternwerte aber eher durch den nächtlichen Blutzucker-

anstieg bedingt und weniger durch das Abendessen. Diese Patienten sind klarerweise ideale Kandidaten für eine BOT und brauchen manchmal auch bei Therapieintensivierung lange Zeit kein abendliches prandiales Insulin.

**Welche Fähigkeiten und Fertigkeiten bringt der Patient mit?** Dies ist ein weites und in Einzelfällen unter Umständen schwierig zu beurteilendes Thema. Keinesfalls ist diese Frage auf den Bildungsstand oder die soziale Schicht zu reduzieren. So können in vielen Fällen Menschen selbst mit niedrigem Bildungsniveau nach entsprechender Schulung ganz hervorragend mit mehreren Blutzuckermessungen und zwei Insulinpens zu-recht kommen, während andere trotz augenscheinlich „höherer“ Bildung genau damit Probleme haben. Es steht aber fest, dass eine zweimal tägliche Mischinsulintherapie in gleichbleibender Dosis oder mit einem einfach gehaltenen Schema für viele Patienten deutlich leichter gehandhabt werden kann als eine Therapie mit getrennten Basis- und Bolusinsulinen. Auch rein motorische Fähigkeiten müssen bedacht werden. Kann der Patient das Insulin selbst applizieren (inkl. Aufschauben der Nadel etc.) oder wird dies von Familienmitgliedern oder vom Pflegepersonal gemacht? ▶

Sind die nötigen Fähigkeiten und Fertigkeiten gegeben, so ist – wenn auch andere Argumente dafür sprechen – eine Therapie mit getrenntem Basis- und Bolusinsulin empfehlenswert und kann auf Basis einer BOT eingeleitet werden.

**Bestehen beim Patienten die Bereitschaft und die Motivation für häufigere Blutzuckermessungen und Injektionen?** Diese Frage ist bewusst zusätzlich zu Fähigkeiten und Fertigkeiten zu stellen, denn selbst wenn diese vorliegen, sind der Erfolg der Therapie und die Vermeidung von Hypoglykämien durch Therapiefehler eben auch abhängig von der Motivation des Patienten. Motivation und Krankheitsakzeptanz des Patienten spielen eine wesentliche Rolle: Patienten, die sich mit ihrem Diabetes nicht beschäftigen, werden schon instinktiv eine komplexere Insulintherapie, die eine Schulung über Grundkenntnisse der Pathophysiologie und Ernährung voraussetzt, ablehnen.

Beim „Idealbild“ des durchgängigen Therapiekonzepts würde die BOT schließlich bei Bedarf in eine BBT (getrenntes Basis- und Bolusinsulin) münden. Dies erfordert aber unter Umständen mindestens 3–5 Blutzuckermessungen pro Tag und 4–5 Insulininjektionen, was bereits 7–10 „Stichen“ entspricht. Das ist für manche Patienten Alltag und keine Belastung, für andere hingegen indiskutabel. In vielen Fällen wird ein solches Szenario auch zunächst einmal abgelehnt und erst im Laufe einiger Monate als selbstverständlich akzeptiert. Dies ist der Punkt, an dem empathisches Empfinden für den Patienten und einfach auch die Befragung nach seinem Willen Hand in Hand gehen müssen.

Lehnt ein Patient aber definitiv häufigere Blutzuckermessungen und Injektionen ab, ist eine Mischinsulintherapie wohl zu bevorzugen.

### Intensivierung eines durchgängigen Konzepts oder Wechsel?

Wird aufgrund nicht erreichter  $HbA_{1c}$ - und Blutzuckerziele eine Intensivierung der Therapie notwendig, bietet es sich natürlich an, den zu Beginn eingeschlagenen Weg im Sinne eines durchgängigen Therapiekonzepts fortzuführen. Dies bedeutet die Erweiterung um ein prandiales Insulin bei der BOT und die Mischinsulingabe zu einer zweiten (und dann dritten) Mahlzeit bei der MOT.

Der Lebensstil, aber auch die Motivation des Patienten kann sich jedoch ändern. Daher zahlt es sich aus, die oben gestellten Fragen neu zu überdenken. Selbstverständlich kann man dann das Konzept in Zusammenarbeit mit dem Patienten bei Bedarf auch ändern. In vielen Fällen kann dabei auf der bisherigen Schulung aufgebaut werden (z. B. Verwendung des gleichen Pens des NPH-Insulins nun mit Mischinsulin, ...).

Die folgenden zusätzlichen Fragen können ärztlicherseits helfen:

**Werden Mahlzeiten ausgelassen?** Eine Mischinsulintherapie erfordert – wie bereits erläutert – eine regelmäßige Mahl-

zeiteneinnahme. Werden manchmal Mahlzeiten ausgelassen (insbesondere das Frühstück ist hier häufig ein Kandidat!), so geht eine Mischinsulintherapie mit deutlich höherer Hypoglykämiegefahr einher oder erfordert zumindest einen deutlich höheren Schulungsaufwand. Bei diesen Patienten ist eine BBT empfehlenswert.

**Besteht der Wunsch, nur einen Insulinpen zu verwenden?** Auch bei ausreichenden Fähigkeiten und Fertigkeiten besteht bei einigen Patienten der definitive Wille, nur einen Insulinpen zu verwenden, sei es aus Sorge vor Verwechslung oder auch aus Praktikabilitätsgründen. In diesem Fall ist bei Intensivierung wohl nur eine Mischinsulintherapie (üblicherweise mit einem 30/70- oder 25/75-Verhältnis) möglich, selbst wenn vielleicht beim konkreten Patienten andere Gründe dagegen sprechen.

### Patientenbild für Titration oder Schema?

In vielen Ordinationen und Ambulanzen werden nach einer ersten Dosisfindung Schemata für den Patienten erstellt. Dies gilt für die Initiierung einer Therapie genauso wie für die Intensivierung. Das Prinzip unterscheidet sich von der Titration, die einem Treat-to-Target-Zugang folgt: Beim Insulinschema bestimmt die Höhe des Abend-Blutzuckers auch die abendliche Insulindosis und analog dazu die Morgen-Glukose auch das morgendliche Insulin. Das Schema ändert sich normalerweise von einem zum nächsten Arztbesuch nicht. Es bezieht eine Korrektur für im Moment zu hohe oder zu tiefe Blutzuckerwerte ein. Insulinschemata haben den Vorteil, dass sie für Patienten und Angehörige leicht verständlich und nachvollziehbar sind und der Schulungsaufwand im ärztlichen Bereich gering ist. Eine echte Titration der Dosis (also eine Dosisanpassung) erfolgt somit nur durch den Arzt bei der Kontrolle.

Das Prinzip der geführten Selbsttitration erfordert ein erhöhtes grundsätzliches Verständnis seitens des Patienten sowie zusätzlich zu Beginn etwas mehr Schulungsaufwand. Zumindest eine Titration des abendlichen Basalinsulins im Rahmen einer BOT kann bei relativ vielen Patienten, die bereit und fähig sind, das Konzept anzunehmen („Fähigkeiten und Fertigkeiten“), nach ärztlicher Vorgabe der Zielwerte durchgeführt werden. In vielen Fällen werden dadurch Motivation und Krankheitsverständnis gefördert und längerfristige Schwankungen (z. B. Jahreszeit) kontinuierlich ausgeglichen.

Auch im gemeinsamen Positionspapier der amerikanischen (ADA) und der europäischen (EASD) Diabetes-Gesellschaft zum Management der Hyperglykämie wird festgehalten, dass die meisten Patienten in der Lage sind, eine Dosistitration nach ärztlicher Vorgabe selbstständig durchzuführen.

**Zusammenfassung:** In klinischen Studien finden sich vergleichbare Therapieerfolge mit jeder Form der Insulintherapie. Entscheidend ist, von ärztlicher Seite dem individuellen Patienten eine Therapie anzubieten, die für seine Lebenssituation und Fähigkeiten passend ist. Auf diese Weise kann die Insulintherapie an die Bedürfnisse des Patienten angepasst

werden und nicht umgekehrt! Es muss dabei betont werden, dass eine gute Blutzuckereinstellung nur erreicht werden kann, wenn beide, Arzt und Patient, ihren Beitrag leisten. Ohne Mitarbeit und Engagement des Patienten wird das

Bemühen des Arztes ohne Erfolg bleiben. Auf der anderen Seite ist jedoch die Auswahl der passenden Therapie für den individuellen Patienten eine ureigene ärztliche Aufgabe, die nicht vernachlässigt oder delegiert werden darf. ■

## ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,  
Krankenhaus Hietzing, Wien

## LECTURE BOARD:

Dr. Johanna Brix  
OA Dr. Atilla Brehm

### Fachkurzinformationen

#### Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Lösung enthält 100 Einheiten Insulin detemir\* (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. \*Insulin detemir wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Glycerol, Phenol (Ph. Eur.), Metacresol (Ph. Eur.), Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Levemir® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC Code: A10AE05. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 12/2015.

#### NovoMix® 30 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart\*/Insulin aspart\*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. \*Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: NovoMix® 30 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 01/2016.

#### NovoMix® 50 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 50 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart\*/Insulin aspart\*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 50/50 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. \*Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: NovoMix® 50 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 01/2016.

#### NovoMix® 70 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 70 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart\*/Insulin aspart\*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. \*Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: NovoMix® 70 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 01/2016.

#### NovoRapid® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart\* (entsprechend 3,5 mg). 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 Einheiten. \*Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

#### NovoRapid® Penfill® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone.

#### NovoRapid® FlexPen® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart\* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone / ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. \*Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

#### NovoRapid® PumpCart® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart\* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone enthält 1,6 ml entsprechend 160 Einheiten. \*Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10AB05. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 12/2015.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Levemir®, NovoMix®, NovoRapid®, FlexPen®, Penfill®, PumpCart® und Changing Diabetes® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. Adresse: Novo Nordisk Pharma GmbH; Opernring 3, 1010 Wien; Tel.: 01/405 15 01-0 Ab Juni 2016: Novo Nordisk Pharma GmbH; DC Tower, Donau-City-Strasse 7, 1220 Wien; Tel.: 01/405 15 01-0

**Lehrziel:**

Vermittlung von einfachen Einsatzmöglichkeiten, Therapiestrategien für eine einfache Initiierung einer Insulintherapie sowie Intensivierung einer Mischinsulintherapie

# Moderne Mischinsulintherapie: Einsatzmöglichkeiten und praktische Umsetzung

**D**iabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Durch den allmählichen Rückgang der Insulinwirkung sowie durch eine progrediente Verschlechterung der Betazell-Funktion und damit auch der Insulinsekretion wird bei langer Diabetesdauer früher oder später bei den meisten Patienten eine Insulintherapie notwendig, um die angestrebten Therapieziele zu erreichen.

Das Konsensusstatement der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) (7. Approaches to Glycemic Treatment: Diabetes Care 2016; 39(Suppl. 1):S52–S59) sowie die nationalen Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Clodi M et al., Wiener Klinische Wochenschrift 2012) sehen die Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes nach insuffizienter (bzw. kontraindizierter) Metformintherapie als gleichwertige Therapieoption zu den zugelassenen oralen Antidiabetika wie auch den subkutan zu applizierenden GLP-1-Rezeptoragonisten. Über die Art der Insulintherapie (BOT – Basal unterstützte orale Therapie; prandiale Insulintherapie; Mischinsulintherapie oder Basis-Bolus-Therapie) werden keine Angaben gemacht.

**Abbildung 1** (Monnier et al., aus: Diabetes Care 2007, „The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting with Worsening Diabetes“) zeigt den 24-Stunden-Blutzuckerlauf mit kontinuierlichem Glukosemonitoring-System (CGMS) bei 5 Gruppen von Typ-2-Diabetes-Patienten.

In Übereinstimmung mit dem „Position Statement“ der amerikanischen und der europäischen Diabetes-Gesellschaft ADA/EASD 2016 wird der Ansatz einer patientenzentrierten Therapie auch in den Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft verfolgt.

Ziel ist eine optimale Blutzuckereinstellung unter Berücksichtigung der kognitiven Fähigkeiten, der Patientenpräferenzen sowie der Therapiezufriedenheit der Patienten. Die normnahe Blutzuckereinstellung bei gleichzeitiger Vermeidung schwerer Hypoglykämien und einer klinisch relevanten Gewichtszunahme sind die Haupttherapieziele bei Typ-2-Diabetes.

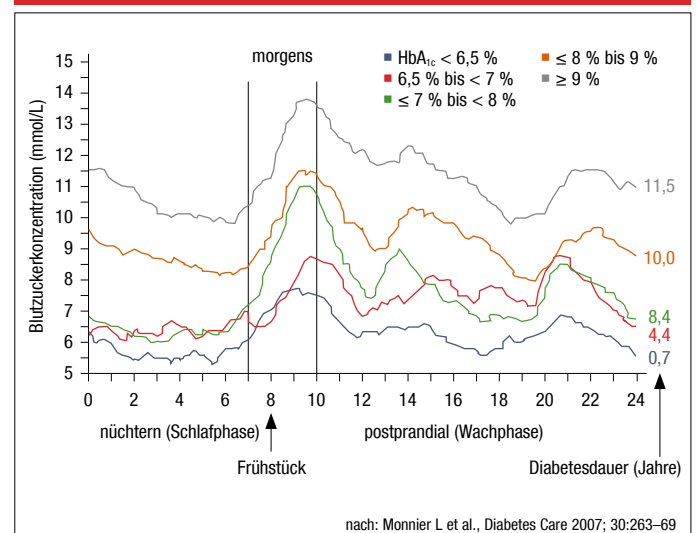
**AUTOR****Prim. Dr. Goran Tomašec**

Ärztlicher Leiter, Rehabilitationszentrum Hallein,  
Bürgermeisterstraße 38, A-5400 Hallein  
T: +43/502 88 14-763  
F: +43/502 88 14-100  
E: arzt.leitung@reha-hallein.at

Erkenntnisse aus der UKPDS-Studie geben Hinweise darauf, dass unter einer laufenden Sulfonylharnstofftherapie schon nach etwa 5 Jahren Behandlungsdauer bei rund 50 % der Patienten mit einer notwendigen Insulintherapie zu rechnen ist.

Der protektive Effekt einer nahe normoglykämischen Blutzuckereinstellung konnte durch zahlreiche Interventionsstu-

**Abb. 1: 24-h-Blutzuckerlauf mit kontinuierlichem Glukosemonitoring-System (CGMS) bei 5 Gruppen von Typ-2-Diabetes-Patienten**





dien wie ACCORD, UKPDS, VADT sowohl für mikrovaskuläre als auch makrovaskuläre Komplikationen gezeigt werden. In der PROactive-Studie (Pioglitazon) konnte ein günstiger Effekt einer Pioglitazontherapie auf den sekundären Endpunkt, bestehend aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall, gezeigt werden. Die nur moderate HbA<sub>1c</sub>-Differenz zwischen den Gruppen zu Studienende erklärt den protektiven Effekt zumindest nicht vollständig, vielmehr werden pleiotrope Effekte von Pioglitazon speziell den Triglyzerid/HDL-Stoffwechsel betreffend oder aber auch günstige Effekte auf die subklinische Inflammation für den positiven kurzzeitigen Effekt verantwortlich gemacht.

Aufgrund der aus oben genannten Studien sowie Metaanalysen gewonnenen Erkenntnisse liegen die HbA<sub>1c</sub>-Ziele der diversen Fachgesellschaften auch im strengen Bereich von HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % (DDG, AACE) und < 7 % (EASD, ADA, IDF), müssen aber selbstverständlich individualisiert gesehen werden.

### Pathophysiologischer Hintergrund

Einer der ersten feststellbaren und wichtigsten pathophysiologischen Defekte des Typ-2-Diabetes ist der Mangel an rascher prandialer Insulinproduktion und -sekretion durch das Pankreas. Die basale Produktion nachts und zwischen den Mahlzeiten ist zunächst in den meisten Fällen noch ausreichend. Später kommt es meist auch zum Insulinmangel während der Nachtstunden und besonders in den frühen Morgenstunden („Dawn-“ oder „Morgendämmerungsphänomen“). Der Mangel an prandialem Insulin führt zu erhöhten Glucagonspiegeln und einer verringerten Suppression der hepatischen Glukoneogenese während der Mahlzeiten. Daraus resultiert ein überschießender Blutglukoseanstieg postprandial.

### Postprandiale Glukose

Postprandiale Blutglukosespitzen scheinen nicht nur eine Schrittmacherrolle bei der Entstehung schwerer vaskulärer Komplikationen zu spielen, sondern sie beeinflussen auch maßgeblich das erreichbare HbA<sub>1c</sub>-Ergebnis. Gerade bei zielwertnahen HbA<sub>1c</sub>-Werten ist eine gezielte Absenkung der postprandialen Blutglukosewerte entscheidend, da in diesen HbA<sub>1c</sub>-Bereichen die postprandialen Werte im Vergleich zu den Nüchternblutglukosewerten den weitaus größten Anteil an der Glykämie haben. DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), eine prospektive Kohortenstudie, hat gezeigt, dass der Plasmaglukosespiegel 2 Stunden nach einer Mahlzeit ein stärkerer prädiktiver Faktor für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und die Gesamtmortalität darstellt als die Nüchtern-Plasmaglukose (aus: „IDF-Guideline for Management of PostMeal Glucose, Evidence Grade 1+“).

Monnier et al. zeigten in einer in Diabetes Care 2003 (Abb. 2) veröffentlichten Studie mit Typ-2-Diabetikern, dass das Erreichen der in den Leitlinien empfohlenen Ziel-HbA<sub>1c</sub>-Werte ohne Senkung der postprandialen Blutglukosespitzen unmöglich ist. Je weiter sich der HbA<sub>1c</sub> Normalwerten nähert, umso größer ist auch der Beitrag der postprandialen Blutglukose-

exkursionen. Die Therapie soll sich der Senkung sowohl der Nüchternblutglukosewerte als auch der postprandialen Blutglukosespitzen widmen.

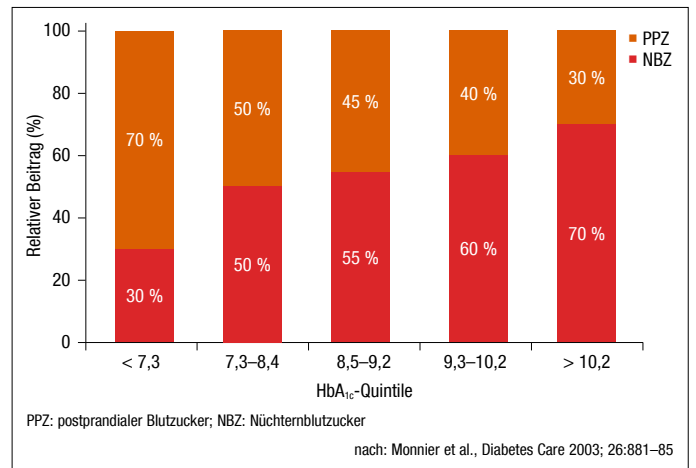
### Allgemeines zur Insulintherapie

Österreich ist ein Land, in dem traditionell spät mit einer Insulintherapie begonnen wird.

Man muss davon ausgehen, dass sich Patienten sehr häufig über einen längeren Zeitraum nicht im therapeutischen Zielbereich befinden. Einer der Gründe ist, dass Patienten glauben, mehrmals täglich Insulin spritzen zu müssen. Ein einfaches, durchgängiges, effektives Therapiekonzept mit einer einmal täglichen Insulintherapie erleichtert den Ärzten wie auch den Patienten den Einstieg in die Insulintherapie.

Die Verwendung von Mischinsulinen hat in Österreich eine lange Tradition. Es werden hierzulande bei der Insulintherapie des Typ-2-Diabetes zu einem überwiegenden Teil Mischinsuline mit schnellwirksamen Insulinanaloga eingesetzt. Durch die schnelle Absorption der kurzwirksamen Analoga (Lispro, Aspart) im Subkutangewebe setzt die Insulinwirkung rascher ein, der postprandiale Blutglukoseanstieg ist geringer, ein Spritz-Ess-Abstand ist nicht erforderlich und die Blutglukoseschwankungen im Tagesverlauf sind weniger ausgeprägt. ▶

Abb. 2: Relative Wertigkeit von postprandialem und Nüchternblutglukose im Erkrankungsverlauf



Tab. 1: In Österreich verfügbare humane Mischinsuline sowie Mischinsuline mit schnellwirksamen Insulinanaloga

Hersteller	Humane Mischinsuline	Analoge Mischinsuline
Lilly	Huminsulin® „Lilly“ Profil III	Humalog® Mix 25 Humalog® Mix 50
Novo Nordisk	Mixtard® 30 Mixtard® 50	NovoMix® 30 NovoMix® 50 NovoMix® 70
Sanofi	Insuman® Comb 15 Insuman® Comb 25 Insuman® Comb 50	



**Tabelle 1** zeigt eine Übersicht der derzeit in Österreich verfügbaren Präparate. Neben den oben bereits erwähnten Mischinsulinen mit schnellwirksamen Insulinanaloga sind auch die verfügbaren humanen Mischinsuline angeführt.

Die Nachteile, die bei der Verwendung von humanen Mischinsulinen gegeben waren, wie

- geringere Flexibilität im Tagesrhythmus,
  - Hypoglykämiegefahr (z. B. bei Änderung der körperlichen Aktivität),
  - Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten zur Hypoglykämieprophylaxe (Gewichtszunahme!),
  - unzureichende Absenkung postprandialer Blutzuckerspiegel sowie
  - Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstands,
- werden durch die biphasischen Insulinanaloga (Insulin Lispro Mix, Insulin Aspart Mix) ausgeglichen.

### Barrieren der Insulintherapie

Für Patienten besteht aufgrund fehlender akuter Symptome und des scheinbar guten Befindens häufig kein ausgeprägter Leidensdruck. Die subjektiven Einwände gegenüber einer Insulinbehandlung wiegen somit oft schwerer als der zu erwartende Nutzen.

In der DAWN-Studie (Nicolucci A et al., Diabet Med 2013; 30(7):767–77) wurden weltweit (in 13 Ländern) die Einstellungen zu Insulin analysiert. Dabei zeigte sich:

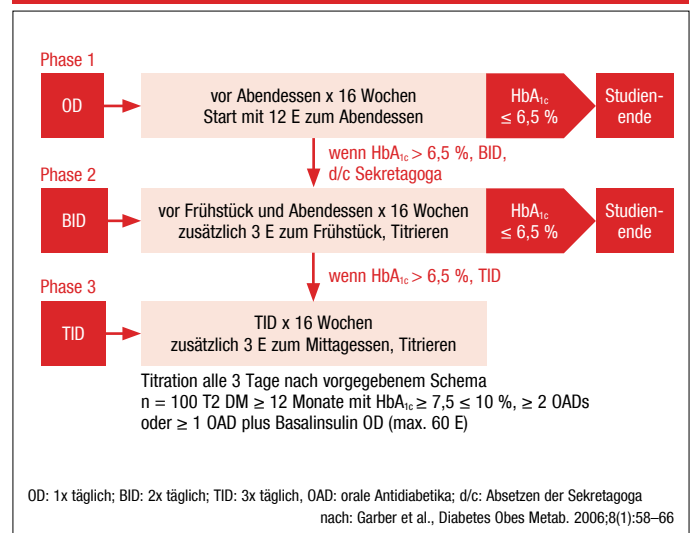
- Bei jedem 2. Diabetiker bestehen Vorbehalte gegenüber Insulin aufgrund der Gewichtszunahme sowie der Furcht vor Hypoglykämien.
- Jeder 3. Diabetiker fühlt sich mit den Therapieanforderungen (regelmäßige Blutzuckermessungen und Injektionen) überfordert.
- Jeder 5. Diabetiker fühlt sich durch die tägliche Beschäftigung mit der Krankheit erschöpft.
- Jeder 6. Diabetiker empfindet seine Therapie als zu kompliziert.

Für die Praxis der Insulinbehandlung lässt sich aus der DAWN-Studie Folgendes ableiten: Die Therapie sollte einfach und sicher sein (keine Hypoglykämien) und der Gewichtsanstieg so gering wie möglich gehalten werden. Mit steigendem Alter wird der Wunsch nach Flexibilität durch eine intensivierte Insulintherapie geringer, jener für einfache Therapiemodelle größer; somit werden einfache Therapien wie die Mischinsulintherapie oft bevorzugt. Für viele Patienten hängt die Lebensqualität sehr wesentlich von der Anzahl der Insulininjektionen ab.

### Start der Insulintherapie

Der Start einer Mischinsulintherapie ist sowohl für den Arzt als auch für den Patienten einfach. Die Therapie mit einem Mischinsulin kann mahlzeitenassoziiert begonnen werden. Initial wird meist ein Insulin mit einem 25–30%igen Anteil an schnellwirksamem Insulin herangezogen. Der Anteil des

**Abb. 3: Schema der Intensivierung in der 1-2-3 Studie: BIAsp 30 1x (OD), 2x (BID) und 3x (TID) täglich**



schnellwirksamen Insulins kann je nach postprandialen Blutzuckerläufen gewählt werden.

### Studienlage zur Mischinsulintherapie – Vergleiche mit anderen Therapiestrategien

Garber konnte schon 2006 im Rahmen der 1-2-3-Studie zeigen, dass mit einfacher Intensivierung mit einem Titrationsschema zu Studienende 77 % der Patienten einen  $HbA_{1c} < 7 \%$  erreichten (**Abb. 3**). In diese Observationsstudie wurden adipöse, insulinresistente Typ-2-Diabetiker mit einem  $HbA_{1c} \geq 7,5$  und  $\leq 10 \%$  eingeschlossen. Die Patienten wurden instruiert, alle 3–4 Tage ihre BIAsp-30-Dosis nach einem vorgegebenen Schema zu titrieren. Bereits mit BIAsp 30 1x täglich erreichten über 40 % der Patienten einen  $HbA_{1c} < 7 \%$ . Mit BIAsp 30 3x täglich erreichten 77 % der Patienten einen  $HbA_{1c} < 7 \%$ .

**4T-Studie (Treating-to-Target in Type-2-Diabetes):** Als dreiarmlige Studie angelegt, wurden 708 Typ-2-Diabetikern in 58 Zentren in UK und Irland 3 verschiedene Analoginsuline zu einer bestehenden, aber ungenügenden dualen oralen antidiabetischen Therapie hinzugegeben (Holman RR et al., NEJM 2009; 361:1736–47).

Die  $HbA_{1c}$ -Senkung war in den 3 Therapiearmen – Mischinsulintherapie mit BIAsp 30, BOT mit Detemir sowie Beginn mit einem prandialen Insulin mit Aspart nach 3 Jahren – ähnlich, mit geringen Vorteilen der BOT (geringere Gewichtszunahme, höherer Anteil an Patienten mit  $HbA_{1c} < 6,5 \%$ , weniger Hypoglykämien). Bei jedoch 70–80 % der Patienten mit BOT oder prandialem Insulin erfolgte innerhalb von 3 Jahren die Zugabe eines zweiten Insulins. Das zeigt, dass bei einem Großteil der Patienten eine Erweiterung der Insulintherapie notwendig ist.

**Vergleich Mischinsulintherapie mit Basis-Bolus-Therapie:** Malek zeigte in der offenen randomisierten, parallelen Treat-to-Target Phase-IV-Studie („Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with

type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification“, Malek R et al., Diabetes Metab 2015; 41:223–30) mit 403 insulinnaiven Patienten mit Typ-2-Diabetes an 23 Standorten in 4 Ländern (Ägypten, Algerien, Tunesien, Südafrika), dass eine stufenweise Insulinintensivierung mit BIAsp 30, verglichen mit einer schrittweisen Intensivierung einer Basis-Bolus-Therapie mit Insulin Detemir und Aspart, bezogen auf die HbA<sub>1c</sub>-Senkung grundsätzlich gleichwertig ist.

**Vergleich BOT (Basal unterstützte orale Therapie) mit MOT (Mischinsulin-unterstützte orale Therapie):** Die Effektivität der Basalinsulin-unterstützten oralen Therapie (OAD plus Glargin) zeigte im Vergleich zu einer zweimaligen Injektion moderner Mischinsuline (Lispro Mix 25, Insulin Aspart Mix 30), dass sich mit den biphasischen Mischinsulinen eine signifikant bessere Glykämie im Tagesverlauf mit deutlicher Absenkung postprandialer Blutzuckerwerte ohne erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien erzielen ließ (Once-Mix-Studie: Strojek K et al., Curr Med Res Opin 2009; 25(12):2887–94).

### Praktische Umsetzung mittels Treat-to-Target und Selbsttitration

Ein Ansatz ist, die Insulindosisanpassung nach dem Treat-to-Target-Prinzip vorzunehmen. Mit dem Treat-to-Target-Prinzip ist eine einfache Therapiezieleerreichung möglich. Dieses Prinzip ermöglicht es dem Patienten, anhand der gemessenen Blutzuckerwerte seine Insulindosis durch einen vorgegebenen Algorithmus auf im Vorhinein definierte Zielwerte hinzutitrieren, unter gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien.

#### Studienlage: Erreichtes HbA<sub>1c</sub> in publizierten Insulin-Studien

- ohne konsequenten Treat-to-Target-Zugang: HbA<sub>1c</sub> ca. 8 %
- mit konsequentem Treat-to-Target-Zugang: HbA<sub>1c</sub> ca. 7 % (nach: Strange P. J Diabetes Sci Technol 2007; 1:540–48)

Diese sogenannte „geführte Titration“ ist auch im EASD/ADA-Positionspapier aus dem Jahr 2016 (s.o.) verankert. Auszug: „... Die meisten Patienten können geschult werden, ihre Insulindosis nach vorgegebenen Algorithmen in kleinen Schritten zu erhöhen, falls die Blutzuckerwerte zu hoch bleiben. Zum Beispiel kann durch den Patienten eine Erhöhung der Insulindosis um 1–2 Einheiten (oder, wenn die Insulindosis schon höher ist, eine Steigerung um 5–10 %) erfolgen. Diese Steigerung ein- bis maximal zweimal pro Woche soll dann erfolgen, wenn der Nüchternblutzucker über einem festgelegten Zielbereich ist.“ (adaptiert nach: Approaches to Glycemic Treatment: Diabetes Care 2016; 39(Suppl. 1):S52–S59) „Zusätzlich muss ein unterer Blutzuckerwert definiert werden, um die Gefahr für das Auftreten einer Hypoglykämie zu reduzieren. Die Arbeitsgruppe hat hierfür einen Blutzuckerwert von  $\leq 70$  mg/dl als unteren Wert festgelegt.“ (adaptiert nach: Seaquist ER et al., Diabetes Care 2013; 36:1384–95)

#### Präprandiale Blutzucker-Zielwerte:

- optimal: 90–110 mg/dl (gilt für HbA<sub>1c</sub>-Ziel  $< 7$  %)
- ausreichend: 110–130 mg/dl (gilt für HbA<sub>1c</sub>  $< 8$  %)

Tab. 2: Algorithmen zur Dosisanpassung\*

Blutzuckerwert vor der Mahlzeit	Dosisanpassung
über dem Ziel	+ 2 E
im Ziel	$\pm 0$ E
unter dem Ziel	– 2 E
$< 70$ mg/dl	– 4 E

\* Round-Table-Gespräch: Prim. Dr. Heidemarie Abrahamian, Dr. Bernhard Grusch, Prim. Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Harald Stingl, Prim. Dr. Goran Tomašec, Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher, Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser

Wichtig ist, dass die Zielwerterreichung ohne wiederholte Hypoglykämien möglich sein muss und individuell festzulegen ist.

### Beginn einer Mischinsulintherapie

Vor Initiieren einer Insulintherapie muss eine Lebensstilanamnese erfolgen und, falls erforderlich, eine Intervention erwogen werden. Die Initiierung einer Mischinsulintherapie kann bei Patienten mit einem zu hohen Nüchternblutzucker mit einer einmaligen Gabe zum Abendessen begonnen werden (Voraussetzung ist, der Patient isst am Abend nach ca. 18.00 Uhr eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit). Als Startdosis wird 0,1 E/kg Körpergewicht empfohlen, was einer Insulindosis von 6–10 E entspricht, welche unmittelbar vor dem Abendessen gespritzt wird. Es wird empfohlen, mit dem Mischinsulinanalogon mit dem geringsten prandial wirksamen Anteil zu beginnen (BIAspart 30 bzw. Lispro Mix 25). Die Dosisanpassung sollte ein- bis maximal zweimal pro Woche (mindestens 3 Tage Abstand) erfolgen. Angepasst wird an den in den letzten 3 Tagen gemessenen niedrigsten Blutzuckerwert. Algorithmen zur Dosisanpassung siehe **Tabelle 2**. Analog zu der oben beschriebenen Studie von Garber et al. kann die Mischinsulintherapie einfach ohne Wechsel des Insulins intensiviert werden (**Abb. 3**).

**Intensivierungskriterien:** (z. B. Umstellung auf 2x tägliche Gabe eines Mischinsulinanalogons)

- Ab einer Dosis von 30 E pro Tag ist eine Umstellung auf die zweimal tägliche Gabe eines Mischinsulinanalogons zu erwägen.
- Bei tagsüber weiterhin hohen Blutzuckerwerten  
→ Erweiterung um eine zweite Dosis des Mischinsulinanalogons zum Frühstück
- Eine Steigerung der abendlichen Insulindosis führt zu nächtlichen Hypoglykämien.
- Der Nüchternblutzucker liegt über dem definierten Zielwert.
- Es erfolgte keine relevante HbA<sub>1c</sub>-Senkung.
- Es zeigen sich inakzeptabel hohe postprandiale Blutzuckerwerte nach dem Frühstück oder Mittagessen.

Ab einer zweizeitigen Therapie wird empfohlen, pro Visite nur eine Dosis zu verändern. Bei weiter erhöhten Blutzuckerwerten beispielsweise nach dem Mittagessen ist eine Er- ▶

Tab. 3: Prinzip der Dosisanpassung

Referenzblutzucker	Anzupassende Dosis
vor dem Frühstück (Nüchternblutzucker)	nächste Abenddosis
vor dem Mittagessen	nächste Morgendosis
vor dem Abendessen	nächste Morgendosis

Tab. 4: Analyse der zur jeweiligen Injektion gehörigen prä- und postprandialen Blutzuckerwerte

Zu evaluierende Insulininjektion	Zugehöriger präprandialer Blutzucker	Zugehöriger postprandialer Blutzucker
Abendinsulin	morgendlicher Nüchternblutzucker	2 h nach dem Abendessen
Morgeninsulin	vor dem Mittagessen	2 h nach dem Frühstück
Mittagsinsulin	vor dem Abendessen	2 h nach dem Mittagessen

weiterung auf die dreizeitige Gabe eines Mischinsulins möglich. Die Dosisanpassung erfolgt wie in **Tabelle 3** angeführt. Kann der gemessene 2-Stunden-Wert nach der Mahlzeit nicht im Zielbereich gehalten werden, ist eine Anpassung des Mischverhältnisses anzudenken (z. B. Lispro Mix 50, BIASpart 50, BIASpart 70). Bei Änderung des Mischverhältnisses kann man die Dosis primär gleich belassen und danach je nach postprandialem Wert in der Folge anpassen. Beurteilt wird

der durch die Mahlzeit verursachte Blutzuckeranstieg (wobei es sich hier nur um Richtwerte handelt). Die Analyse der zur jeweiligen Injektion gehörigen prä- und postprandialen Blutzuckerwerte ist in **Tabelle 4** dargestellt.

**Blutzuckeranstieg:**

- > 80 mg/dl → unzureichende postprandiale Kontrolle
- 40–80 mg/dl → ausreichende postprandiale Kontrolle
- < 40 mg/dl → gute postprandiale Kontrolle

Metformin soll bei Initiierung einer Insulintherapie (so keine Kontraindikationen bestehen) weitergeführt werden. Eine Therapie mit Insulinsekretagoga sollte bei zweimaliger Insulingabe abgesetzt werden. SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten und auch DPP-4-Inhibitoren können durchaus auch belassen werden, wenn sie wirksam sind.

**Zusammenfassung:** Mit der Mischinsulin-unterstützten oralen Therapie (MOT) haben wir eine sichere und effektive Therapie an der Hand, die es uns ermöglicht, diese schrittweise zu intensivieren.

Mit dem Treat-to-Target-Prinzip steht dem Patienten wie auch dem Arzt eine einfache und wirksame Option zur Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage zur Verfügung. Der Patient wird in die Therapieentscheidung eingebunden. Es erfolgt ein konsequentes und kontinuierliches Annähern an die tatsächliche Dosis. Die Insulindosis sollte regelmäßig, aber nicht zu hochfrequent hinterfragt und gegebenenfalls angepasst werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Vermeidung von Hypoglykämien gelegt werden. Der Algorithmus richtet sich nach der Physiologie der Mischinsulintherapie. Es wird titriert statt korrigiert und agiert statt reagiert. ■

**ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:**

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,  
Krankenhaus Hietzing, Wien

**LECTURE BOARD:**

Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner  
OA Dr. Helmut Brath

**Impressum**

**Herausgeber:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Mag. Manuela Moya. **Produktion:** Julia Reisenauer. **Redaktion:** Mag. Sandra Standhartinger. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Layout/Art Director:** Oliver Miller-Aichholz. **Junior Grafik:** Katharina Bliederger. **Coverfotos:** woaiiss – shutterstock.com, olly – fotolia.com, skyfotostock – shutterstock.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 10.200. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter [www.medmedia.at/home/impressum](http://www.medmedia.at/home/impressum).

Druck mit finanzieller Unterstützung der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH.









„Gentle Insulinisation“ bei Typ-2-Diabetes:

## Zwei Strategien im Vergleich

Die Initiierung der Insulintherapie mit einer einmal täglichen Applikation eines Basalinsulins oder eines modernen Mischinsulins, jeweils mit nachfolgender schrittweiser (sequenzieller) Intensivierung, ermöglicht es dem Patienten, sein Therapieziel immer auf die einfachste mögliche Art zu erreichen. Beide Strategien sind evidenzbasiert und wurden in randomisierten Studien verglichen.

Autor: Dr. med. Christian Tatschl

Wenn bei Typ-2-Diabetes mit oralen Antidiabetika (mit oder ohne GLP-1-Analoga) das individuelle Therapieziel nicht erreicht oder eine adäquate Einstellung nicht aufrechterhalten werden kann, ist eine Insulintherapie angezeigt. Der Einstieg sollte dabei für den Patienten möglichst unaufwendig gestaltet werden, aber dennoch einen Treat-to-Target-Zugang ermöglichen. Im einfachsten Fall bedeutet dies die einmal tägliche Applikation eines Insulins und eine zugehörige Blutzuckermessung pro Tag für die kontinuierliche Dosisanpassung nach Blutzucker-Zielwert (Treat to Target).<sup>1,2</sup> Sowohl die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) als auch die Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT) in Form der einmal täglichen Applikation eines Mischinsulinanalogons zum Abendessen erfüllen diesen Anspruch. Im direkten Vergleich zeigen sich die beiden Strategien vergleichbar effektiv: In einer randomisierten Studie von Strojek et al. wurde mittels der einmal täglichen Gabe von biphasischem Insulin aspart mit 30%igem Anteil an kurzwirksamem Insulin (BIAsp 30) das HbA<sub>1c</sub> über 26 Wochen geringfügig, aber signifikant stärker gesenkt als durch eine BOT mit Insulin glargin (U100). Bei ansonsten vergleichbarem Blutzucker-Tagesprofil waren die Blutzuckerwerte nach dem Abendessen und vor dem Schlafengehen in der MOT-Gruppe signifikant niedriger. Im Gegenzug traten bei insgesamt geringer Rate an Hypoglykämien mehr Unterzuckerungen unter dem Mischinsulin auf. Der Prozentsatz der Patienten, die ein HbA<sub>1c</sub> < 7 % ohne Hypoglykämien (tagsüber, nachts, gesamt) erreichten, unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.<sup>3</sup>

**Sequenzielle Intensivierung der MOT:** Die 1-2-3-Studie von Garber et al.<sup>4</sup> untersuchte

Initiierung und Intensivierung einer MOT nach dem Treat-to-Target-Konzept. Die Patienten starteten mit einmal täglich BIAsp 30 zum Abendessen und intensivierten bei Nichterreichen des HbA<sub>1c</sub>-Ziels nach jeweils 16 Wochen auf eine zweizeitige (morgens und abends) und schließlich auf eine dreizeitige (morgens, mittags, abends) Gabe von BIAsp 30. Zwischen den Studienvisiten titrierten die Patienten die Insulindosis selbst. Mit diesem Vorgehen erreichten 41 %, 70 % bzw. 77 % (ein-, zwei- bzw. dreizeitige Mischinsulintherapie) das HbA<sub>1c</sub>-Ziel von < 7 % (Abb. 1).

**Sequenzielle Intensivierung der BOT:** In der FullSTEP-Studie von Rodbard et al.<sup>5</sup> war die sequenzielle Intensivierung einer Insulin-detemir-(IDet-)basierten BOT mit ein-, zwei- und schließlich dreimaliger Gabe von Insulin aspart (IASp) nach 32 Wochen bezüglich HbA<sub>1c</sub>-Senkung einer von Anfang an durchgeführten Intensivierung in Form einer Basis-Bolus-Therapie nicht unterlegen, wobei nur rund 40 % der Patienten im schrittweise intensivierten Behandlungsarm zu Studienende 3 Bolusinjektionen benötigten. In der sequenziell intensivierten Gruppe ▶

Abb. 1: Kumulativer Anteil der Patienten, die bei sequenzieller Intensivierung einer MOT ein HbA<sub>1c</sub> < 7 % erreichten

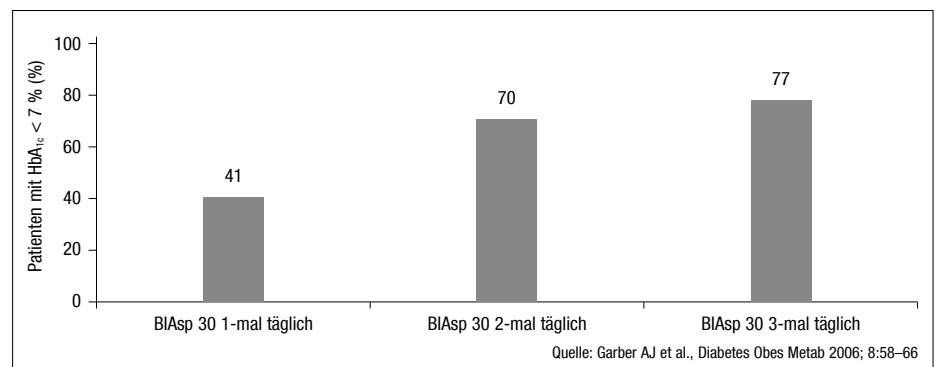
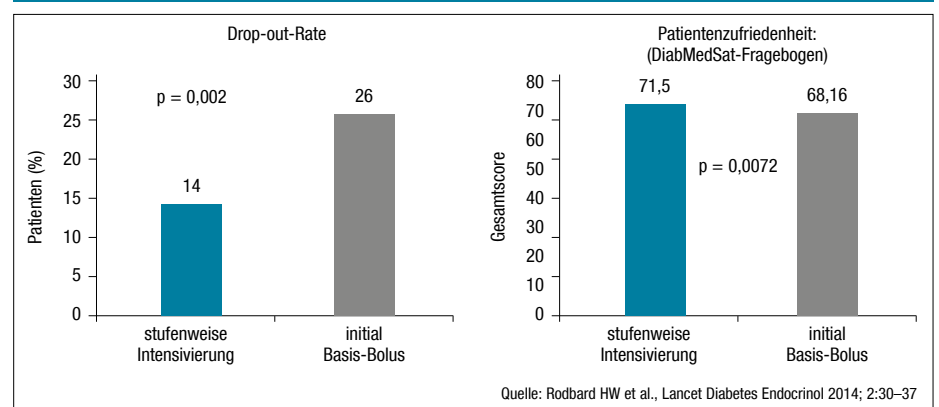


Abb. 2: Fast um die Hälfte geringere Drop-out-Rate und höhere Patientenzufriedenheit bei sequenzieller Intensivierung einer BOT (zusätzlich 1-mal → 2-mal → 3-mal Bolusinsulin pro Tag) gegenüber direkter Umstellung auf Basis-Bolus-Therapie (zusätzlich 3 Bolusgaben pro Tag)



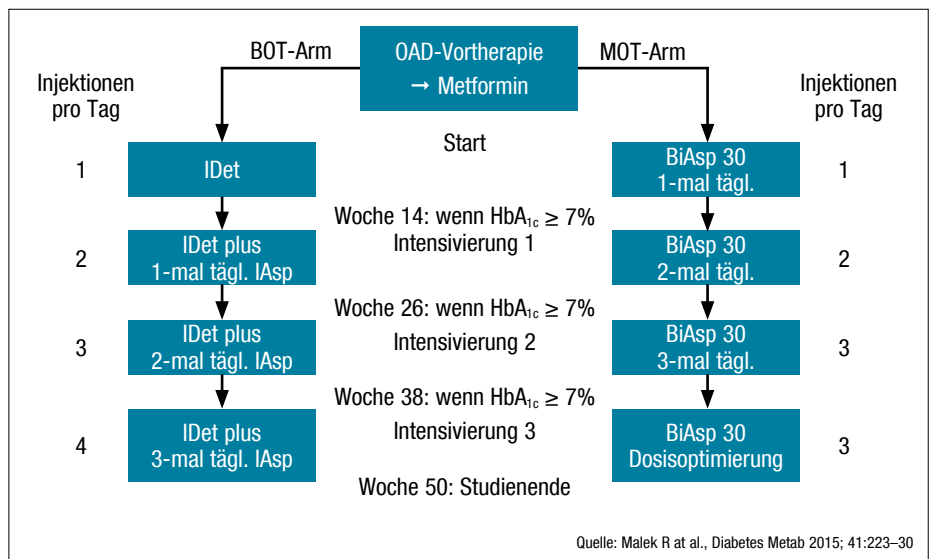
war das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien signifikant niedriger (relative Risikoreduktion: 42 %), die Drop-out-Rate war fast um die Hälfte geringer und die Therapiezufriedenheit war signifikant höher (Abb. 2).

**Beide Strategien im Vergleich:** Malek et al.<sup>6</sup> verglichen die sequenzielle Intensivierung einer MOT mit BIAsp 30 mit der schrittweisen Intensivierung einer IDet-basierten BOT mittels zusätzlicher Gabe von 1–3 täglichen IAsp-Dosen in einer 50-wöchigen randomisierten Studie mit 403 insulinnaiven Patienten. Die Insulintherapie wurde entweder mit IDet vor dem Schlafengehen oder BIAsp 30 vor dem Abendessen initiiert. Wenn bei den Klinikvisiten in Woche 14, 26 und 38 der HbA<sub>1c</sub>-Wert über 7 % lag, wurde intensiviert. BIAsp 30 wurde mit einer zweiten Dosis vor dem Frühstück (Woche 14) bzw. einer dritten Dosis vor dem Mittagessen (Woche 26) intensiviert. In Woche 38 wurde nochmals eine Dosisoptimierung von BIAsp 30 durchgeführt. Bei Patienten der BOT-Gruppe erfolgte die Intensivierung in Woche 14 mittels Gabe einer IAsp-Dosis zur größten Mahlzeit des Tages, einer zweiten IAsp-Dosis in Woche 26 vor der Mahlzeit, die der Hauptmahlzeit voranging, und schließlich in Woche 38 einer dritten IAsp-Dosis für die verbleibende Mahlzeit (Abb. 3).

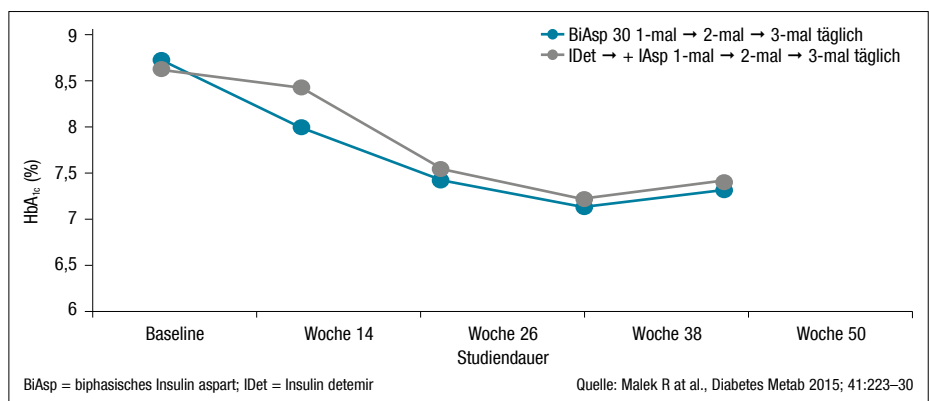
Über die Studiendauer wurde das HbA<sub>1c</sub> in der BIAsp-Gruppe von 8,7 % auf 7,3 % und in der IDet/IAsp-Gruppe von 8,6 % auf 7,4 % gesenkt. Die größten HbA<sub>1c</sub>-Veränderungen waren bis Woche 26 als Konsequenz der Initiierung und der ersten Intensivierung zu verzeichnen (Abb. 4). Der HbA<sub>1c</sub>-Unterschied nach 50 Wochen zwischen den Armen war mit 0,1 Prozentpunkten nicht signifikant. Die Gesamtrate an Hypoglykämien war zwischen den Gruppen vergleichbar, die Gewichtszunahme war in der IDet/IAsp-Gruppe um 1,1 kg (95%-KI: -1,2 bis -0,3) geringer. Der Prozentsatz an Patienten, die nach 50 Wochen ≥ 3 Injektionen benötigten, lag in der IDet/IAsp-Gruppe bei 72,4 %, in der BIAsp-Gruppe bei 65,1 %.

**Resümee:** BOT und MOT sind einfache Strategien zur Initiierung der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes. Vergleich-

**Abb. 3: Studiendesign zum Vergleich der sequenziellen Intensivierung von BOT und MOT. Im Vollausbau hatte der MOT-Arm weniger Injektionen pro Tag.**



**Abb. 4: Vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Senkung bei Initiierung und sequenzieller Intensivierung von BOT und MOT**



bar viele Patienten erreichen ein HbA<sub>1c</sub> < 7 % ohne Hypoglykämien. Die schrittweise Intensivierung der BOT durch sequenzielle Zugabe von ein, zwei oder drei Bolusinsulin-Dosen bzw. der MOT mit einer zweiten und dritten zusätzlichen Mischinsulin-Dosis zeigen vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Senkungen und Gesamthypoglykämieraten. Ein beträchtlicher Teil der Patienten erreicht auch ohne Vollausbau der Therapie ein HbA<sub>1c</sub> < 7 %. Die sequenzielle Intensivierung ist eine patientenfreundliche Möglichkeit der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes, die es vielen Patienten ermöglicht, die HbA<sub>1c</sub>-Ziele mit einer geringeren Zahl an Injektionen, assoziierten Blutzuckermessungen und Anpassungen der Insulindosen zu erreichen. Die Auswahl der geeigneten Strategie kann nach dem Patientenprofil (Ernährungs-/Bewegungsgewohnheiten, Be-

darf an Einfachheit oder Flexibilität etc.) erfolgen. ■

<sup>1</sup> Wascher TC. Insulinstrategien im Vergleich: Mischinsuline für die Behandlung des Typ-2-Diabetes. Diabetes Forum 2010; 3:10–12  
<sup>2</sup> Wascher TC. „Gentle Insulinisation“. Insulin bei Typ-2-Diabetes – patientengerecht, einfach, effektiv. Universum Innere Medizin 2014; 8:40–42  
<sup>3</sup> Strojek K et al., Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. Curr Med Res Opin 2009; 25:2887–94  
<sup>4</sup> Garber AJ et al., Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 Study). Diabetes Obes Metab 2006; 8:58–66  
<sup>5</sup> Rodbard HW et al., Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:30–37  
<sup>6</sup> Malek R et al., Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes: results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification. Diabetes Metab 2015; 41:223–30



# Es ist einfacher, als ich dachte



## NovoMix® 30, NovoMix® 50, NovoMix® 70: Die komplette Palette moderner Mischinsuline im FlexPen® in der Grünen Box

Für die einfache und individuelle  
Mischinsulintherapie bei Typ 2 Diabetes



changing  
diabetes®

Wir bei Novo Nordisk verändern das Leben der Menschen mit Diabetes durch all unsere Entscheidungen, Aktionen und durch unsere Produkte. Wir engagieren uns durch Investitionen in die Forschung für die Heilung von Diabetes.



NovoMix® 30  
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 50  
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 70  
(Biphasisches Insulin aspart)