

die

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES  
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN

## PUNKTE



DIABETOLOGIE 3/16

DFP-Beitrag publiziert im Mai 2016, gültig bis Mai 2019



INDIVIDUALISIERTE STRATEGIE EINER INSULINTHERAPIEINTENSIVIERUNG

## Basal unterstützte orale Therapie (BOT) plus

- Genügt die basal unterstützte orale Therapie (BOT) nicht, um das individuelle Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Ziel zu erreichen, sind verschiedene Möglichkeiten einer Intensivierung der Insulintherapie möglich.
- Ein Weg der Intensivierung ist die zusätzliche Gabe eines schnell wirksamen Insulins vor der größten Tagesmahlzeit – „BOT plus“.
- Die weitere Intensivierung der BOT plus mündet dann in eine fixe oder Proteinheiten-adaptierte Basis-Bolus-Therapie mit dreimal täglicher Verabreichung eines kurzwirksamen Insulins vor jeder Hauptmahlzeit.

**Autor: Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser**, Abteilung für Innere Medizin –  
Kompetenzzentrum Diabetes, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Aigen, Salzburg

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-Arztnummer und die Eröffnungskennung (zu erfragen unter 01/512 63 83-33 oder E-Mail: [support@meindfp.at](mailto:support@meindfp.at)).

**Lehrziel:**

Verständnis für diese spezielle Form der Intensivierung einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT plus); dadurch Erkennen der dafür geeigneten Patienten und Erwerb der Kenntnisse zur Anwendung dieser Therapieform

## Individualisierte Strategie einer Insulintherapieintensivierung

# Basal unterstützte orale Therapie (BOT) plus

Die Entwicklung mehrerer neuer Medikamentenklassen in den letzten Jahren hat zu einer Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten in der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes geführt. Trotzdem wird etwa 10 Jahre nach der Erstdiagnose bei zunehmender Verringerung der Betazellfunktion eine Insulintherapie nötig.<sup>1</sup> Auch neue Medikamente konnten trotz überzeugender experimenteller Daten im Tierversuch beim Menschen keine klinisch relevante längerfristige Stabilisierung oder gar Verbesserung der Betazellfunktion im Sinne einer adäquaten Insulinsekretion erreichen.<sup>2</sup>

Damit wird die Initiierung einer Insulintherapie letztlich bei den meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes im Verlauf der Erkrankung notwendig. Die Art der Insulintherapie muss in Abhängigkeit vom individualisierten Therapieziel und den Möglichkeiten, dieses zu erreichen, gewählt werden.

## Individualisierte antihyperglykämische Therapie

Entsprechend den Leitlinien vieler Diabetesgesellschaften und den 2015 erstellten Empfehlungen der Europäischen (EASD) und der US-amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaft wird primär ein Basalinsulin zusätzlich zur bisherigen oralen antidiabetischen Therapie als Einstieg in die Insulinbehandlung eingesetzt (**Abb. 1**).<sup>3</sup>

Diese einfache Strategie mit einer einmal täglichen, meist vor dem Schlafengehen verabreichten Insulininjektion orientiert sich an der Höhe des täglich gemessenen Nüchternblutzuckers (NBZ). Die Titration der abends verabreichten Dosis zielt üblicherweise auf einen NBZ von 90–130 mg/dl ab.

Die Dosis bei Therapiestart wird dabei in Abhängigkeit vom Körpergewicht und vor allem vom bisherigen NBZ (Durch-

**Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser**  
Abteilung für Innere Medizin – Kompetenzzentrum  
Diabetes, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Standort Aigen  
Guggenbichlerstraße 20, A-5026 Salzburg  
T: +43/662/6385-600  
F: +43/662/6385-605  
E: raimund.weitgasser@pkwd.at



AUTOR

schnitt der letzten 3 gemessenen Werte) gewählt:

- 100–150 mg/dl  $\geq$  6–10 Einheiten Basalinsulin
- 150–200 mg/dl  $\geq$  10–14 Einheiten Basalinsulin
- > 200 mg/dl  $\geq$  14–20 Einheiten Basalinsulin

(Quelle: Siegmund T, Schumm-Draeger PM. Diabetologie 2010; 6:560–69)

Die Einschulung in die Insulinapplikationstechnik und -dosisanpassung in Schritten von je 2 IE Basalinsulin bis zum Erreichen des Ziel-NBZ ist einfach und kann auch für viele ältere Patienten in der Praxis oder in einer Ambulanz erfolgen. Als primäres Insulin wird NPH-Insulin in dieser als basal unterstützte orale Therapie (BOT) bezeichneten Behandlungsform eingesetzt. Treten darunter nächtliche Hypoglykämien auf oder ist eine längere Wirksamkeit aufgrund der vor der Insulininitiierung gemessenen Blutzucker-Tagesprofile nötig, wird die Umstellung auf das langwirksame Insulinanalogon Insulin glargin (U100, U 300) empfohlen. Andere langwirksame Insulinanaloge (Insulin detemir, degludec) wären dazu ebenfalls möglich, werden derzeit in Österreich für Patienten mit Typ-2-Diabetes aber nicht erstattet. ▶

Abb. 1: Update 2015: Management der Hyperglykämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Gesunde Ernährung, Gewichtskontrolle, vermehrte körperliche Aktivität, Diabetesschulung						
<b>Initiale Monotherapie</b>	<b>Metformin</b>					
Effektivität (HbA <sub>1c</sub> -Absenkung)	hoch					
Hypoglykämierisiko	gering					
Gewicht	neutral/Abnahme					
Nebenwirkungen	gastrointestinal/Laktatazidose					
Kosten	niedrig					
Wenn für das Erreichen des individuellen HbA <sub>1c</sub> -Ziels nach ~ 3 Monaten erforderlich, auf duale Kombination erweitern (die Reihung kennzeichnet keine Präferenz einzelner Medikamentenklassen):						
<b>Zweifachkombination<sup>a</sup></b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	<b>Metformin + Glitazon</b>	<b>Metformin + DPP-4-Inhibitor</b>	<b>Metformin + SGLT2-Inhibitor</b>	<b>Metformin + GLP-1-Rezeptoragonist</b>	<b>Metformin + Insulin (üblicherweise basal)</b>
Effektivität (HbA <sub>1c</sub> -Absenkung)	hoch	hoch	mittel	mittel	hoch	am höchsten
Hypoglykämierisiko	moderat	gering	gering	gering	gering	hoch
Gewicht	Zunahme	Zunahme	neutral	Abnahme	Abnahme	Zunahme
Nebenwirkungen	Hypoglykämien	Ödeme, Herzinsuffizienz, Frakturen	selten	Urogenitalinfektionen, Dehydration	gastrointestinal	Hypoglykämien
Kosten	niedrig	hoch	hoch	hoch	hoch	variabel
Wenn für das Erreichen des individuellen HbA <sub>1c</sub> -Ziels nach ~ 3 Monaten erforderlich, auf Dreifachkombination erweitern (die Reihung kennzeichnet keine Präferenz einzelner Medikamentenklassen); Auswahl abhängig von diversen Patientencharakteristika:						
<b>Dreifachkombination</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff (SH) + TZD</b> oder <b>DPP-4-I</b> oder <b>SGLT2-I</b> oder <b>GLP-1-RA</b> oder <b>Insulin<sup>c</sup></b>	<b>Metformin + Glitazon (TZD) + SH</b> oder <b>DPP-4-I</b> oder <b>SGLT2-I</b> oder <b>GLP-1-RA</b> oder <b>Insulin<sup>c</sup></b>	<b>Metformin + DPP-4-Inhibitor (DPP-4-I) + SH</b> oder <b>TZD</b> oder <b>SGLT2-I</b> oder <b>Insulin<sup>c</sup></b>	<b>Metformin + SGLT2-Inhibitor (SGLT2-I) + SH</b> oder <b>TZD</b> oder <b>DPP-4-I</b> oder <b>Insulin<sup>c</sup></b>	<b>Metformin + GLP-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA) + SH</b> oder <b>TZD</b> oder <b>Insulin<sup>c</sup></b>	<b>Metformin + Insulin (üblicherweise basal) + TZD</b> oder <b>DPP-4-I</b> oder <b>SGLT2-I</b> oder <b>GLP-1-RA</b>
Wenn eine Tripeltherapie mit oralen Antidiabetika nicht ausreicht, um nach ~ 3 Monaten das HbA <sub>1c</sub> -Ziel zu erreichen: auf eine injizierbare Therapie wechseln; enthält die Therapie bereits einen GLP-1-RA: Basalinsulin zugeben; enthält die Therapie optimal titriertes Basalinsulin: um GLP-1-RA oder prandiales Insulin erweitern; bei refraktären Patienten Zugabe von TZD oder SGLT2-I erwägen.						
<b>Kombinierte injizierbare Therapie<sup>b</sup></b>	<b>Metformin + Basalinsulin + Mealtime-Insulin oder GLP-1-RA</b>					

Mögliche Abfolgen der antihyperglykämischen Pharmakotherapie (von oben nach unten, je nach Anforderung auch horizontal). Die Abbildung zeigt in den USA und/oder Europa verbreitet eingesetzte Medikamente. Schnell wirksame Sekretagoga (Glinide) können anstelle von Sulfonylharnstoffen (SH) verwendet werden. Andere hier nicht angeführte Arzneimittel (α-Glukosidasehemmer, Colesevelam, Dopaminagonisten, Pramlintid) können, wenn verfügbar, bei bestimmten Patienten verwendet werden, haben jedoch geringe Effektivität und/oder limitierende Nebenwirkungen. Bei Metformintoleranz oder Kontraindikationen soll die Therapie mit einem Antidiabetikum aus einer der anderen Klassen begonnen und entsprechend erweitert werden.

<sup>a</sup> bei HbA<sub>1c</sub> ≥ 9,0 % Therapiebeginn auf dieser Stufe erwägen

<sup>b</sup> bei Blutglukose ≥ 300 mg/dl und/oder HbA<sub>1c</sub> ≥ 10–12 % insbesondere bei symptomatischen Patienten, die Basal- + Prandialinsulin bevorzugen, Therapiebeginn auf dieser Stufe erwägen

<sup>c</sup> üblicherweise ein Basalinsulin (z. B. NPH, glargin, detemir, degludec)

## Intensivierung einer BOT – das „BOT plus“ Konzept

Genügt die BOT nicht, um das individuelle Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Ziel zu erreichen, sind verschiedene Möglichkeiten einer Intensivierung der Insulintherapie möglich. Entsprechend der 4T-Studie und vielen anderen seither publizierten prospektiven, randomisierten und Observationsstudien wird dabei meist einer der folgenden 2 Wege eingeschlagen:

1. zusätzliche Gabe eines schnell wirksamen Insulins vor der größten Tagesmahlzeit – auch als „BOT plus“ bezeichnet
2. Gabe eines Mischinsulins 2x täglich anstatt der bisherigen Basalinsulingabe

Diese Empfehlungen geben unter anderem auch die aktualisierten „Standards of Medical Care in Diabetes 2016“ der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) wieder, welche gemeinsam mit der Europäischen Diabetes-Gesellschaft (EASD) erstmals im Jänner 2015 im Konsens erstellt wurden (**Abb. 2**).<sup>3,4</sup>

Welchen Weg der beiden genannten Insulintherapieformen man wählt, hängt vorwiegend von der möglichen und gewünschten Flexibilität im Tagesablauf des Betroffenen ab.

Erfolgt die Intensivierung als BOT plus nur einmal täglich, so können alle bisher verordneten oralen antihyperglykämischen Medikamente beibehalten werden. Bei weiterer Intensivierung mit zumindest zweimal täglicher Gabe eines kurzwirksamen Insulins zusätzlich zum Basalinsulin sollten die bisher im Rahmen der reinen BOT eingenommenen Sulfonylharnstoffpräparate oder Glinide abgesetzt werden, um hypoglykämische Ereignisse möglichst zu vermeiden.

Mit BOT plus – meist in der Kombination eines langwirksamen und eines kurzwirksamen Insulinanalogons, z. B. Insulin glargin + Insulin glulisin, eingesetzt – ist weiterhin die Flexibilität gegeben, welche sich auf die Zeit der Nahrungsaufnahme, insbesondere die Kohlenhydrate betreffend, und deren Menge bezieht. Wird die Hauptmahlzeit einmal zu Mittag anstatt am Abend eingenommen, so wird einfach die Injektion des kurzwirksamen Insulins vor dem Mittagessen anstatt vor dem Abendessen durchgeführt. Kommt es dazu, dass an einem Tag keine größere Mahlzeit eingenommen wird, so kann die Injektion des kurzwirksamen Insulins an diesem Tag entfallen. Essen zwischen den Hauptmahlzeiten, um Hypoglykämien vorzubeugen, entfällt damit.

Praktisch wird der Beginn einer BOT plus vorsichtig mit der Gabe von 2 IE eines kurzwirksamen Insulinanalogons vor der größten Hauptmahlzeit des Tages empfohlen. Darauf folgt eine tägliche Steigerung um 1 IE bis zum Erreichen des individuellen Blutzuckerziels 2 Stunden postprandial. Üblicherweise liegt dieser Zielwert zwischen 140 und 180 mg/dl.<sup>5</sup> Alternativ wird vor allem bei übergewichtigen Patienten ein Beginn mit höherer Dosis von 6–8 IE (bzw. 10–20 % der täglich injizierten Basalinsulinmenge) und Titration um je 2 IE pro Tag vorgeschlagen.<sup>6,7</sup> Studien zum Applikationszeitpunkt des kurzwirksamen Insulin-

analogons zeigen auch für eine postprandiale Injektion gute Ergebnisse, sodass eine solche bei knappen präprandialen Blutzuckerwerten oder bei nicht abschätzbarer Menge der Kohlenhydratzufuhr durchgeführt werden kann.<sup>8</sup> Insulin aspart, Insulin glulisin oder Insulin lispro könnten dazu mit klinisch vergleichbarer Wirkung eingesetzt werden.<sup>9</sup>

Die weitere Intensivierung der BOT plus mündet dann in eine fixe oder Broteinheiten-adaptierte Basis-Bolus-Therapie mit dreimal täglicher Verabreichung eines kurzwirksamen Insulins vor jeder Hauptmahlzeit. Damit bleibt zwar die Flexibilität durch mögliche zeitliche und mengenmäßige Änderung jeder Mahlzeit erhalten, allerdings nimmt die Komplexität der Therapie deutlich zu.

Die Besprechung der möglichen Behandlungswege mit dem jeweiligen Patienten und die Beurteilung des Willens bzw. der Fähigkeit im Umgang mit der geplanten Therapieform sind wesentlich, um die gesteckten Therapieziele zu erreichen. Da durch den progredienten Verlauf der Erkrankung mit zunehmendem Verlust der Insulinsekretion aus der Betazelle eine schrittweise Intensivierung der Insulintherapie bei den meisten Patienten nötig sein wird, sind diese Überlegungen schon bei Initiierung einer Insulintherapie sinnvoll.

### Studienlage zur Intensivierung einer BOT mittels BOT plus bzw. Mischinsulintherapie

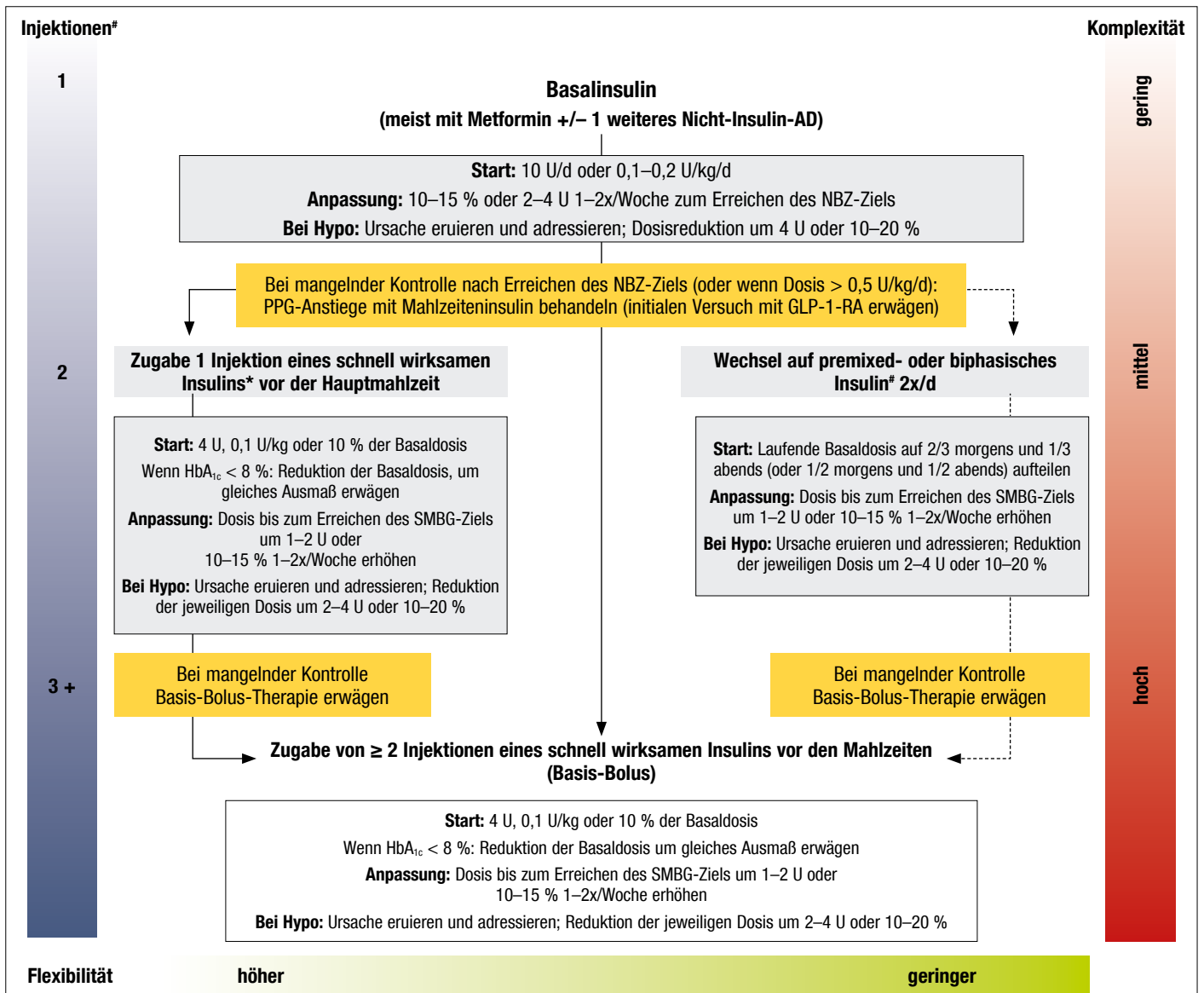
Klinische Studien konnten zeigen, dass mit jeder Form der Insulintherapie klinisch relevante HbA<sub>1c</sub>-Absenkungen erreicht werden können. Eine klare Überlegenheit für die eine oder andere Strategie in Bezug auf die Endpunkte HbA<sub>1c</sub>-Senkung, Hypoglykämien und Gewichtsverlauf konnte nicht gezeigt werden.

PARADIGM verglich Lispro Mix 25 ein-, zwei- oder dreimal täglich mit Glargin plus eine, zwei oder drei Injektionen Lispro je nach Blutzucker-Tagesprofil. Dabei waren sowohl die Blutzuckereinstellung als auch die Gewichtsveränderung, die Anzahl der Hypoglykämien, Änderung der Insulin-Tagesdosis und die tägliche Anzahl der Insulininjektionen ident.<sup>10</sup>

GALAPAGOS, eine Phase-IV-Studie, welche BIAsp 30 ein- oder zweimal täglich mit Glargin plus einmal täglich Glulisin verglich, zeigte zwar um ca. 10 % höhere Erreichraten von HbA<sub>1c</sub>-Werten unter 7 % (52,6 % bzw. 43,2 %) für erstere Therapieform, allerdings waren die Hypoglykämieraten umgekehrt für die BOT-plus-Gruppe geringer (1,2 bzw. 2,9 Ereignisse/Patientenjahr). Der primäre Endpunkt, ein HbA<sub>1c</sub> ohne symptomatische Hypoglykämie zu erreichen, war für beide Therapieregime vergleichbar (33,2 % für BOT plus bzw. 31,4 % für Mischinsulin).<sup>11</sup>

Ähnlich zeigte eine 1-Jahres-Studie mit den 3 Behandlungsgruppen zweimal täglich BIAsp, einmal täglich Glargin plus einmal täglich Glulisin oder einmal täglich Glargin plus ein- bis dreimal täglich Glulisin keine klare Überlegenheit für eine der untersuchten Therapieformen. Einzig bezüglich der Anzahl von Hypoglykämien unter 50 mg/dl ließ sich ein ▶

Abb. 2: Vorgehensweise für den Start und die Anpassung der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern



Die Abbildung zeigt das sequenzielle Vorgehen bei der Insulintherapie mit Beschreibung der Anzahl der erforderlichen Injektionen, der Komplexität und Flexibilität für den Patienten. Zu Beginn steht eine Basalinsulingabe, wobei in Abhängigkeit vom Ausmaß der Hyperglykämie entweder 10 IE oder 0,1–0,2 IE pro kg KG empfohlen werden. Bei schlanken und vor allem geriatrischen sowie kachektischen Personen sollte mit geringeren Dosen begonnen werden. Wenn das HbA<sub>1c</sub>-Ziel nicht erreicht werden kann, obwohl der Nüchternblutzucker gut eingestellt ist, sollten die postprandialen Glukosewerte mit einer prandialen Insulingabe oder mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt werden. Wichtig ist, dass bei jeder Form der Insulintherapie eine Dosisanpassung je nach aktuellen Blutzuckerwerten erfolgt. Bei erhöhten Werten wird eine Steigerung der Dosis um 10–15 % und bei Hypoglykämien eine Senkung um 10–20 % empfohlen. Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten werden üblicherweise abgesetzt, wenn die Insulintherapie komplexer als eine Basalinsulintherapie wird. Vor allem bei Patienten mit hohem Insulinbedarf ist eine Begleittherapie mit Metformin und Glitazonen (Pioglitazon) oder SGLT2-Hemmern hilfreich für eine bessere Glukosekontrolle und eine Reduktion des Insulinbedarfs.

AD = Antidiabetikum, NBZ = Nüchternblutzucker, PPG = postprandiale Glukose, SMBG = Blutzucker bei Selbstmessung  
 \* lispro, aspart, glulisin; # 70/30 Aspart Mix, 75/25 oder 50/50 Lispro Mix

nach: Inzucchi SE et al., Diabetes Care 2015; 38(1):140–49

signifikanter Unterschied zugunsten der stufenweisen BOT plus gegenüber der Mischinsulintherapie feststellen.<sup>12</sup> Hingegen zeigte die LanScape-Studie, in der BIAsp 30 einmal täglich mit Glargin plus Glulisin einmal täglich verglichen wurde, etwas geringere Raten an nächtlichen Hypoglykämien

für die mit Mischinsulin behandelten Patienten (3,6 bzw. 5,7 Ereignisse/Patientenjahr), aber keine Unterschiede in der Gesamtrate an Hypoglykämien und ebenfalls keine Unterschiede im erreichten HbA<sub>1c</sub> sowie im Gewichtsverlauf.<sup>13</sup> Auch die Studienlage untermauert damit die individualisier-

te Strategie einer Insulintherapieintensivierung: höhere Flexibilität, verbunden mit höherer Komplexität und höherer Anzahl täglicher Insulininjektionen (BOT plus → Basis-Bolus-

Therapie), oder geringere Flexibilität mit geringerer Komplexität und geringerer Anzahl täglicher Insulininjektionen (1–2x Mischinsulin → 3x Mischinsulin). ■

<sup>1</sup> Khunti K et al., Diabetes Obes Metab 2012; 14(7):654–61

<sup>2</sup> Kaiser D, Oetjen E. Br J Pharmacol 2014; 171(12):2940–50

<sup>3</sup> ADA, Diabetes Care 2016; 39(Suppl. 1):S52–S59

<sup>4</sup> ADA, Diabetes Care 2015; 38(Suppl. 1):S41–S48

<sup>5</sup> Harris SB et al., Diabetes Care 2014; 37(3):604–10

<sup>6</sup> Lankisch MR et al., Diabetes Obes Metab 2008; 10(12):1178–85

<sup>7</sup> Blackberry ID et al., BMC Fam Pract 2014; 15:82

<sup>8</sup> Ratner et al., Diabetes Obes Metab 2011; 13:1142–48

<sup>9</sup> Inzucchi SE et al., Diabetes Care 2015; 38:140–49

<sup>10</sup> Bowering K et al., Diabet Med 2012; 29:e263–72

<sup>11</sup> Aschner P et al., J Diabetes Complications 2015; 29:838–45

<sup>12</sup> Riddle MC et al., Diabetes Obes Metab 2014; 15:396–402

<sup>13</sup> Vora J et al., Diabetes Obes Metab 2015; 17(12):1133–41

## ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

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

## LECTURE BOARD:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Mario Francesconi  
Priv.-Doz. Dr. Joakim Huber

### Fachkurzinformationen

#### Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen – Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. • Liste der sonstigen Bestandteile: Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke • Anwendungsgebiete: Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. • Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile • Inhaber der Zulassung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland • Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig • Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. • Stand der Information: Juli 2015. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

#### Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin\* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (\*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) • Liste der sonstigen Bestandteile: Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. • Anwendungsgebiete: Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen • Gegenanzeige: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • Inhaber der Zulassung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland • Abgabe: Rezept- und Apothekenpflichtig • Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04 • Stand der Information: Dezember 2015 Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

### 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. **Coverfoto:** Boris Zerwann – fotolia.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 7.400 Stück. **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 sanofi-aventis GmbH.

## die FRAGEN

Basal unterstützte orale Therapie (BOT) plus

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Mai 2019

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **4 von 6 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

■ **Online:** [www.diepunkte.at/bot-plus](http://www.diepunkte.at/bot-plus) oder [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.

■ **Post:** Julia Reisenauer, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien

■ **Fax:** +43/1/522 52 70

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geburtsdatum								ÖÄK-Arztnummer							
Name															
Telefon oder E-Mail															
Ordinationsstempel															

**1. Nach welcher Diabetesdauer lässt im Durchschnitt die Betazellfunktion bei Typ-2-Diabetes so weit nach, dass die Initiierung einer Insulintherapie nötig wird?** (1 richtige Antwort)

- a) nach 5 Jahren
- b) nach 10 Jahren
- c) nach 20 Jahren

**2. Bei Intensivierung einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) durch eine BOT-plus-Therapie wird ...** (1 richtige Antwort)

- a) das Basalinsulin abgesetzt und vor der größten Hauptmahlzeit ein kurzwirksames Insulin injiziert.
- b) die bisherige Therapie beibehalten und vor der größten Hauptmahlzeit ein kurzwirksames Insulin injiziert.
- c) die bisherige Therapie beibehalten und vor der größten Hauptmahlzeit ein Mischinsulin injiziert.

**3. Die individuelle Auswahl der Insulinintensivierung nach einer BOT ist abhängig ...** (2 richtige Antworten)

- a) vom Wunsch des Patienten nach Flexibilität im Tagesablauf.
- b) vom Verständnis des Patienten für eine komplexe Insulintherapie.
- c) von der Präferenz für die Verwendung nur eines Insulins bei mehreren täglichen Insulininjektionen.

**4. Beim Einsatz einer BOT plus werden Sulfonylharnstoffe abgesetzt, wenn ...** (1 richtige Antwort)

- a) einmal täglich ein kurzwirksames Insulin injiziert wird.
- b) zumindest zweimal täglich ein kurzwirksames Insulin injiziert wird.
- c) Metformin beibehalten wird.

**5. Studien konnten zeigen, dass eine BOT plus ...** (1 richtige Antwort)

- a) im Vergleich zur Mischinsulintherapie eine deutlich stärkere HbA<sub>1c</sub>-Absenkung bringt.
- b) in Bezug auf Hypoglykämieraten im Vergleich zur Mischinsulintherapie eher günstiger abschneidet.
- c) im Vergleich zur Mischinsulintherapie mit einer stärkeren Gewichtszunahme einhergeht.

**6. Praktisch beginnt man eine BOT plus mit der Gabe eines kurzwirksamen Insulins vor der kohlenhydratreichsten Mahlzeit des Tages in einer Dosis von:** (1 richtige Antwort)

- a) 10–20 % der bisherigen Basalinsulindosis
- b) 20–25 % der bisherigen Basalinsulindosis
- c) 30 % der bisherigen Basalinsulindosis



BOT plus mit Insulin glargin (Toujeo®) und Insulin glulisin (Apidra®)

# Die BOT einfach gezielt ergänzen statt umstellen

Wenn eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit langwirksamem Insulin glargin für eine gute postprandiale Blutzuckereinstellung nicht ausreicht, verbessert die Zugabe des rasch wirksamen Insulin glulisin (BOT plus) die Stoffwechseleinstellung und die Patientenzufriedenheit.

Eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) ist ein unkomplizierter Einstieg in die Insulintherapie, reicht bei manchen Patienten aber für eine adäquate HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle nicht aus. In diesem Fall muss die Therapie nicht umgestellt werden. Eine BOT mit Insulin glargin (Toujeo®) kann einfach mit dem rasch wirksamen Insulin glulisin (Apidra®) zur BOT plus erweitert werden. Besonders geeignet ist die BOT plus für Patienten, die mit Toujeo® eine gute Einstellung des Nüchternblutzuckers erreichen, deren HbA<sub>1c</sub> aber >7,0 % liegt. Die Einzelinjektion eines schnell wirksamen Insulins zur größten Mahlzeit wird als bevorzugter Weg der weiteren Therapieintensivierung von der Amerikanischen (ADA) und der Europäischen (EASD) Fachgesellschaft dargestellt.<sup>1</sup>

**BOT plus: einfach einsteigen, einfach anpassen (Tab. 1 + 2)**

Der Einstieg in BOT plus ist simpel: Apidra® wird vor, während oder nach der Mahlzeit mit dem überwiegend höchsten postprandialen Blutzucker gespritzt. Diese wird durch Messung des postprandialen Blutzuckers 2 Stunden nach jeder Mahlzeit über 3 Tage bestimmt. Die fixe Apidra®-Startdosis beträgt 20 % der Toujeo®-Dosis (Tab. 2).

**Tab. 2: BOT → BOT plus**

Startdosis Apidra® = 20 % der Toujeo®-Dosis

Toujeo®-Dosis	Apidra®-Dosis
15–19 E	3 E
20–24 E	4 E
25–29 E	5 E
30–34 E	6 E
35–39 E	7 E
40–44 E	8 E
...	...

**Tab. 1: Ganz einfach: BOT plus mit Toujeo® plus Apidra®**

- Beibehalten von oralen Antidiabetika und der Toujeo®-Dosis\*
- 1x täglich Apidra® zur Mahlzeit mit dem höchsten postprandialen Blutzuckeranstieg<sup>5</sup>

**Apidra®-Mahlzeit und Apidra®-Dosis bestimmen:**

- postprandialen Blutzucker (2 Stunden nach jeder Mahlzeit) über 3 Tage messen
- Mahlzeit mit dem überwiegend höchsten postprandialen Blutzucker = Apidra®-Mahlzeit
- fixe Startdosis Apidra®: 20 % der Toujeo®-Dosis (s. Tab. 2)

\* Bei Erweiterung der Therapie um eine zweite oder dritte tägliche Apidra®-Gabe Sulfonylharnstoff absetzen

Die Anpassung der Therapie folgt einem einfachen Schema: Der Blutzucker wird täglich 2 Stunden nach der Apidra®-Mahlzeit gemessen. Liegt der ermittelte Wert über 3–5 Tage überwiegend > 140 mg/d, dann wird gemäß **Tabelle 3** adaptiert.

**Besser eingestellte und zufriedener Patienten**

Durch Zugabe von Apidra® zu Toujeo® erreichen mehr Patienten den HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich als mit Toujeo® alleine, dies ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko und ohne Gewichtszunahme.<sup>2</sup> Eine einmal tägliche Gabe von Apidra® zu Insulin glargin bringt eine vergleichbare Verbesserung der glykämischen Kontrolle wie eine zusätzliche zwei- oder dreimal tägliche Gabe.<sup>3</sup> Verglichen mit einer Mischinsulintherapie traten unter BOT plus mit Insulin glargin und Insulin glulisin weniger Hypoglykämien auf und der Effekt auf das Gewicht war günstiger.<sup>4</sup>

Mit BOT plus bleiben Patienten flexibel. Ob Apidra® vor dem Frühstück oder vor der Hauptmahlzeit verabreicht wird, beeinflusst den Effekt der Therapie nicht.<sup>5</sup> Der Nutzen der BOT plus bestätigt sich im klinischen Alltag. 1.447 Patienten mit Typ-1-Diabetes und 5.695 Patienten mit Typ-2-Diabetes mit unzureichender HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle unter einer Insulin-Vortherapie wurden auf BOT plus mit Insulin glargin und Insulin glulisin umgestellt. Mit BOT plus konnte die Stoffwechseleinstellung verbessert werden, gleichzeitig stiegen die Lebensqualität und die Therapiezufriedenheit.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Inzucchi SE et al., Diabetes Care 2015; 38:140–49  
<sup>2</sup> Owens DR et al., Diabetes Obes Metab 2011; 13:1020–27  
<sup>3</sup> Davidson MB et al., Endocr Pract 2011; 17:395–403  
<sup>4</sup> Riddle MC et al., Diabetes Obes Metab 2014; 16:396–402  
<sup>5</sup> Lankisch MR et al., Diabetes Obes Metab 2008; 10:1178–85  
<sup>6</sup> Daikeler R et al., Diabetologie und Stoffwechsel 2007; 2

**Tab. 3: Anpassung der Apidra®-Dosis an den tatsächlichen Bedarf**

Liegt der postprandiale Blutzuckerwert 2 Stunden nach der Mahlzeit über 3–5 Tage überwiegend > 140 mg/dl, wird die Apidra®-Dosis folgendermaßen angepasst:

Apidra®-Dosis erhöhen:	> 140 bis ≤ 170 mg/dl (> 7,8 bis ≤ 9,4 mmol/l)	> 170 bis ≤ 200 mg/dl (> 9,4 bis ≤ 11,1 mmol/l)	> 200 mg/dl (> 11,1 mmol/l)
	+ 1 E	+ 2 E	+ 3 E

# Toujeo®

## Die nächste Generation von Insulin glargin



**Geringeres Hypoglykämie-Risiko** vs. Lantus® bei Typ-2-Diabetespatienten von Anfang an<sup>1,2</sup>



**Stabileres Wirkprofil** vs. Lantus® über 24 Stunden hinaus an Typ-1-Diabetespatienten gezeigt<sup>3</sup>



**RCT-Langzeitdaten zur CV-Sicherheit** von Insulin glargin 100 E/ml bei Typ-2-Diabetespatienten<sup>3,4</sup>



NEU



**Toujeo®**  
Insulin glargin 300 E/ml

[www.basalinsulin.at](http://www.basalinsulin.at)

DIE NEUE GENERATION  
**INSULIN GLARGIN**

VON DEN MACHERN  
VON LANTUS®

1. EDITION 2-YM-Jährigen R et al. Diabetes Care 2014; 37:3235-43; 2. Ritter H et al. Diabetes Open Access 2015; online publiziert am 30.04.2015; DOI: 10.1111/daom.12485; 3. Toujeo® Fachinformation, Stand Dez. 2015; 4. The ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med 2012; 367: 319-28; (Studie durchgeführt mit Lantus® (Insulin glargin 100 Einheiten/ml) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gestörter Nüchternblutglukose (FG) oder vermindelter Glukosekonz. (GG) (12% der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes, der mit s 1-GAD behandelt wurde (88% der Patienten); Toujeo® ist nicht zur Behandlung bei Prodrüsen zugewiesen).

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin® (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von Escherichia coli hergestellt). • Liste der sonstigen Bestandteile: Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Dyesol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. • Anwendungsgebiete: Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. • Gegenanzeige: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • Inhaber der Zulassung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. • Abgabe: Rezept- und Apothekenpflichtig. • Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. • Stand der Information: Dezember 2015.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

SANOFI DIABETES