

die

7/09

PUNKTE

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN



DFP-Beiträge publiziert im September 2009, gültig bis September 2011

DIABETOLOGIE



Die Insulintherapie bei Diabetes mellitus

SEITE 3

Autor:
OA Dr. Goran Tomašec
Abteilung für Innere Medizin,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg

2

PUNKTE



Mischinsuline in der Behandlung des Typ-2-Diabetes Start und Intensivierung der Therapie

SEITE 7

Autor:
Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher
1. Medizinische Abteilung,
Hanuschkrankenhaus der WGKK

2

PUNKTE



MedMedia
Verlags Ges.m.b.H.

EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

Kontinuierliche, fachliche Fortbildung ist in allen medizinischen Fachbereichen unerlässlich, um als Mediziner stets auf dem neuesten Stand der Forschung zu sein. Die Wahl der Methodik ist laut Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer dabei zum Großteil dem einzelnen Arzt bzw. der einzelnen Ärztin überlassen – und das ist gut so. Nur durch die Berücksichtigung individueller Bedürfnisse kann gewährleistet werden, dass alle ÄrztInnen ihrer Fortbildungspflicht aus dem Ärztegesetz tatsächlich nachkommen können. Fortbildungsformate wie „die Punkte“

des MedMedia-Verlages, die hohe Flexibilität beim Sammeln von DFP-Punkten und zudem sehr gute Qualität der Inhalte gewährleisten, sind daher eine willkommene Erscheinung auf dem ärztlichen Fortbildungssektor. Das Konzept eines reinen Fortbildungsmediums erleichtert jedem Arzt die ständige Suche nach guten Inhalten in dutzenden Medien – in einer Ausgabe von „die Punkte“ findet man DFP-approbierte Fortbildung auf einen Blick!

*Dr. Wolfgang Routil
Präsident der österreichischen
akademie der ärzte*



Dr. Wolfgang Routil



DER EINFACHE WEG, DFP-PUNKTE ZU SAMMELN



Das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer ist seit 1995 ein Garant für hochwertige Ärzte-Fortbildung. Mediziner, die innerhalb von drei Jahren 150 Fortbildungspunkte sammeln, können diese einreichen und erhalten das anerkannte Fortbildungsdiplom. Das DFP-Literaturstudium ist Teil des DFP und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFP. Jedem Fachartikel sind Fragen nachgeordnet.

Online Punkte sammeln auf www.meindfp.at

Einfach: Erst wird ein Fachartikel in „die Punkte“ gelesen, dann werden die richtigen Antworten angekreuzt und die Fragebögen per Post oder Fax an MedMedia geschickt. Der Teilnehmer erhält die Teilnahmebestätigung per Post. Nach Erhalt besteht die Möglichkeit, sich die DFP-Punkte selbst

auf dem Online-Fortbildungskonto gutzuschreiben (Details dazu unter: „Wie kommt der Arzt zum Fortbildungskonto?“).

Noch einfacher: DFP-Punkte können durch Beantwortung der Testfragen auf der Homepage der österreichischen akademie der ärzte (www.meindfp.at) erlangt werden, da die Veröffentlichung der Beiträge in „die Punkte“ parallel auf www.meindfp.at erfolgt. Die Fragebögen werden auf der Homepage online ausgefüllt und bei richtiger Beantwortung die Fachpunkte automatisch auf das Fortbildungskonto gutgeschrieben. Die Voraussetzung dafür ist die Eröffnung eines Fortbildungskontos. Der Vorteil des Kontos: aktueller Überblick über den persönlichen DFP-Punktstand, vereinfachte Punkteabfrage und automatische Aktualisierung des Punktstandes.

Wie kommt der Arzt zum Fortbildungskonto?

Der Einstieg in das Fortbildungskonto erfolgt unter einer einmaligen Registrierung in drei Schritten auf www.meindfp.at:

- 1) Anforderung der Registrierungsdaten (ÖÄK-Arzt Nummer, Eröffnungskennung) und Registrierung
- 2) Erstanmeldung mittels Stammdaten (Name, Geburtsdatum) und Wahl des persönlichen Passwortes
- 3) Soforteinstieg mittels zuvor gewählten Passwortes

Sind diese Daten verloren gegangen, können diese jederzeit wieder angefordert werden unter:

Tel.: 01/512 63 83-33

E-Mail: konto@meindfp.at

Die Insulintherapie bei Diabetes mellitus

Lehrziel:

Vermittlung der Therapieziele bei Einleitung einer Insulintherapie, die allgemeine Berechnung der Insulindosis sowie die Formen der Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 2.



OA Dr.
Goran Tomašec

Insulintherapie bei DM Typ 1

Die Insulintherapie ist eine lebensnotwendige Hormonersatztherapie, zwingend indiziert und muss lebenslang beibehalten werden. Um die Therapie umzusetzen, bedarf es einer entsprechenden Schulung des Patienten durch ein Diabetesteam – bestehend aus Diabetesberater, Ernährungsberater und Arzt mit entsprechender Ausbildung auf dem Gebiet der Diabetologie.

Schulungsinhalte

Der Erfolg einer Insulintherapie hängt vom Wissen des Patienten ab.

In der Schulung werden vermittelt:

- Kenntnisse und mögliche Folgen der Erkrankung
- Zusammenhänge von Insulinbedarf (-sekretion) und Nahrungsaufnahme, inklusive Rechenbeispiele
- Einschulung in die Blutzuckerselbstmessung
- Einschulung in die richtige Insulinapplikation
- Definition von Zielwerten

Die Notwendigkeit einer guten Stoffwechselführung als Voraussetzung für die Vermeidung von diabetesassoziierten Spätschäden wurde für den Diabetes mellitus Typ 1 im Rahmen prospektiver Langzeitstudien belegt. Die Studienergebnisse der DCCT-Studie (The Diabetes Control and Complications Trial) zeigten bei Patienten ohne Spätschäden zu Studienbeginn eine Risikoreduktion

für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie von 76 %, für die Entwicklung einer Nephropathie von 56 % und für eine Neuropathie von 60 % unter der intensivierten Insulintherapie.

Therapieziele

Diese sind

- die **Prävention** diabetesbedingter Einschränkungen der Lebensqualität
- das **Vermeiden**
 - von metabolischen Entgleisungen (schwere Hypoglykämien und Hyperglykämien mit Ketoazidose)
 - Mikroangiopathische (Retinopathie, Nephropathie) und andere diabetesassoziierte Folgeschäden (Neuropathie, Makroangiopathie)
- bei den **Selbstkontrollen**
 - Nüchternwerte 80–110 mg/dl
 - Postprandiale Werte (2-Stunden-Werte) unter 140 mg/dl
 - Vor dem Schlafengehen 110–130 mg/dl
 - HbA_{1c}-Ziel 7 %

Insulindosis – wie berechnet sich diese?

Bei absolutem Insulinmangel leitet sich der individuelle Insulinbedarf von der physiologischen Insulinsekretion ab. Diese beträgt bei normaler Beta-Zell-Funktion im Fastenzustand als basale Insulinsekretion ca. 1 E/h. Die prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Stoffwechselgesunden für Kohlenhydrate ca. 1,5 E/10 g. Für die Zufuhr von Fett und

Protein ist die Insulinsekretion wesentlich niedriger. Dementsprechend ist beim Typ-1-Diabetiker die Berechnung des Insulinbedarfs dafür in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. Beim erwachsenen Typ-1-Diabetiker beträgt bei gewichtserhaltender Ernährung der prandiale Insulinanteil ca. 50–60 % der Gesamttages-Insulindosis. Der basale Insulinanteil ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels im Fastenzustand und beträgt ca. 40–50 % der Insulintagesdosis.

Formen der Insulintherapie

Die intensivierte Insulintherapie (Funktionelle Insulintherapie – FIT) ist die Therapie der Wahl beim Diabetes mellitus Typ 1. Dabei wird die physiologische basale Insulinsekretion durch die Gabe eines Verzögerungsinsulins nachgeahmt. Das bei Nahrungsaufnahme nötige Insulin zur Abdeckung der Kohlenhydrate wird als rasch wirksames Insulin (meist Analoginsulin) zu den Mahlzeiten verabreicht. Bei praeprandial erhöhten Blutzuckerwerten kann zusätzlich zum Essensinsulin ein sogenanntes Korrekturinsulin verabreicht werden. Eine weitere Möglichkeit der FIT-Therapie ist die Insulinpumpentherapie oder auch CSII-Therapie (continuous subcutaneous insulin infusion) genannt. Dabei erfolgt die Abgabe des basalen Insulinbedarfs kontinuierlich und automatisch über 24 Stunden (pro Stunde wird eine in die Pumpe einpro- ▶

Insulin	Wirkbeginn	Wirkmaximum	Wirkdauer
Normalinsulin	ca. 30 min	2–3 h	4–6 h
Kurzwirksame Insulinanaloga	ca. 5–10 min	0,5–2 h	3–4 h
NPH-Insulin	30–60 min	4–6 h	8–12 h
Langwirksame Insulinanaloga	30–60 min	flache Wirkkurve	20–24 h

Tab. 1: Insulinkinetik

grammierte Insulindosis abgegeben). Die Dosis des Essensinsulins (Bolus) wird durch den Patienten selbst mittels Betätigung des Bolus-Druckknopfes über die Insulinpumpe abgegeben. Bei der Insulinpumpentherapie kommen fast ausschließlich kurzwirksame Insulinanaloga zum Einsatz (selten kurzwirksame Humaninsuline).

Schwangerschaft, Diabetes und Insulintherapie

Der Gestationsdiabetes nimmt weltweit zu. Die Prävalenzen gehen von 4–9 % der schwangeren Frauen aus. In der HAPO-Studie (Hyperglycemia and Pregnancy Outcome) wurde untersucht: Ist das Risiko für Geburtskomplikationen in Bezug auf verschiedene Grade der Glukoseintoleranz der Mutter gegeben? Zusammenfassend zeigte die Studie, dass es einen kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Blutglukosewerten und Endpunktparametern gibt. Ein Schwellenwert existiert nicht. Die Indikation für den Beginn einer Insulintherapie ist dann gegeben, wenn

- die Ernährungsumstellung nicht ausreicht
- die körperliche Aktivität ausgeschöpft ist (Einstellungsziele siehe **Tabelle 2**).

Bei zwei prä- und/oder postprandial an mindestens zwei Tagen gemessenen erhöhten Blutzuckerwerten innerhalb einer Woche sollte der Beginn einer Insulintherapie erfolgen. Es stehen dafür Normalinsulin, NPH-Insulin sowie das kurzwirksame Insulinanalogon Insulinaspart (Zulassung durch die EMA seit 2006) zur Verfügung. Langwirksame Insulinanaloga sind nicht zugelassen. Für orale Antidiabetika in der Schwangerschaft gibt es keine Zulassung. Die anzuwendende Insulin-

therapie richtet sich nach den erhöhten Blutzuckerwerten. Prinzipiell ist jede Form der Insulintherapie möglich.

Insulintherapie bei DM Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch eine vererbte und erworbene Insulinresistenz und Insulin-Sekretionsstörung charakterisiert ist.

Bei Typ-2-Diabetikern ist eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität an makro- und mikroangiopathischen Folgeerkrankungen gegeben.

Wichtig ist eine multifaktorielle Intervention zur Reduktion makro- und mikrovaskulärer Komplikationen sowie der Mortalität (Senkung des absoluten Risikos über 13,3 Jahre um 20 %; Gaede et al., 2008). Dies konnte durch die Ergebnisse der Steno-2-Studie eindrucksvoll belegt werden.

Der günstige Effekt einer optimierten antihyperglykämischen Therapie konnte u. a. in der UKPDS 33 gezeigt werden. In dieser Studie wurde eine konventionelle Therapie mit intensiver Therapie (mit Sulfonylharnstoffen und Insulin) verglichen. Der mediane HbA_{1c}-Wert lag mit 7,0 % im intensiven Therapiearm um 11 % niedriger als im konventionellen Therapiearm (HbA_{1c} 7,9 %). Im Vergleich zur konventionellen Gruppe war

das Risiko in der intensiven Gruppe 12 % niedriger (95% CI, p = 0,029) für jeglichen diabetischen Endpunkt. Insbesondere zeigte sich eine 25-%-Risikoreduktion (p = 0,0099) bei mikrovaskulären Endpunkten. Die Wahl der Therapieform orientiert sich einerseits am BMI und am Glucophänotyp (Erhöhung des Nüchtern- und/oder postprandialen Blutzuckers), andererseits an individuellen Faktoren (intellektuelle Fähigkeiten, Umsetzungsbereitschaft durch den Patienten). Die Ernährungs- sowie Bewegungstherapie stellen in jedem Stadium der Erkrankung die Grundsäulen der Therapie dar. Durch die Gabe von Insulin wird ein Insulinmangel korrigiert, die Glukoseaufnahme in den peripheren Geweben nach den Mahlzeiten gefördert und die Glukosetoxizität vermindert. Insulin supprimiert auch die hepatische Glukoseproduktion, die die basale Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetikern verursacht. Auch korrigiert Insulin andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. die erhöhte Lipolyse, und hat einen günstigen Effekt auf das Lipidprofil und das Gerinnungssystem.

Der Beginn einer Insulintherapie ist für viele Patienten bei Diabetes mellitus Typ 2 noch immer eine große Hürde. Mit Hilfe der Insulinanaloga sowie der Mischinsuline sowie praktikabler Schemata ist es für Ärzte und Patienten ein-

BZ-Ziel	Kapilläres Vollblut (mg/dl)
Nüchtern/präprandial	60–90
1 h postprandial*	< 130
2 h postprandial*	< 120

*nach Beginn der Mahlzeit

Tab. 2: Einstellungsziele

facher möglich als früher, bei Nichterreichen des Therapieziels mit einer Insulintherapie zu beginnen.

Blutzuckersenkende Medikamente: Insulin hat stärksten Effekt

Eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern ist immer dann angezeigt, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Da ein überwiegender Teil der Patienten mit Typ-2-Diabetes übergeordnet ist, sollte der insulinsparende Effekt von Metformin ab einem BMI von 22 kg/m² bei Beginn einer Insulintherapie, so keine Kontraindikationen bestehen, fortgeführt werden.

Die Kontraindikationen sind

- eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min),
- schwere Lebererkrankungen,
- Pankreatitis,
- Alkoholismus,
- konsumierende Erkrankungen,
- eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz und/oder hypoxische Situationen.

Perioperativ und vor Verabreichung eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels sollte Metformin wegen einer eventuellen Verschlechterung der GFR pausiert werden.

Die jeweilige Insulintherapieform muss deshalb für jeden Patienten individuell gewählt werden. Eine vorübergehende Insulintherapie kann bei Operationen oder schwereren Erkrankungen notwendig werden.

Möglichkeiten der Therapie

Der Einsatz der verschiedenen Therapie-Regime sollte sich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten, der Lebensqualität und an der Stoffwechseleinstellung orientieren. Evidenzbasierte Untersuchungen zu Vor- und Nachteilen der verschiedenen Therapieschemata hinsichtlich von Endpunkten liegen bisher kaum vor. In kontrollierten Studien zum Vergleich von Insulintherapien konnte kein Vorteil eines der verschiedenen Regime bezüglich einer Stoffwechseleinstellung gefunden werden. Generell wird zwischen der Mischinsulintherapie, der funktionellen Insulintherapie (FIT)

und der Kombinationstherapie (Insulin + orale Antidiabetika [OAD]) unterschieden.

Basalunterstützte orale Therapie (BOT) = Kombinationstherapie Insulin + OAD

Bei Therapieversagen einer oralen antidiabetischen Therapie kann durch Zugabe eines Verzögerungsinsulins eine Verbesserung der Stoffwechselsituation erreicht werden. In der Apollo-Studie (Linn et al., Lancet 2008) wurde die Kombinationstherapie von Insulin Glargin plus orale Antidiabetika hinsichtlich ihrer Effektivität und HbA_{1c}-Senkung mit Insulin Lispro plus orale Antidiabetika verglichen. Nach 44 Wochen Therapie zeigte sich in beiden Therapiearmen eine HbA_{1c}-Senkung auf Werte unter 7 %. Unter Insulin Glargin zeigten sich signifikant niedrigere Nüchternblutzuckerwerte, die postprandialen Blutzuckerwerte nach dem Mittag- und Abendessen zeigten sich unter Insulin Lispro niedriger. Die Hypoglykämien waren unter Lispro signifikant höher als unter Glargin (24,4 vs. 5,4 Fälle/Patientenjahr).

Positive Effekte auf die Blutglukoseeinstellung wurden auch für die dreimalige tägliche Gabe von Repaglinide und die Bedtime-Injektion von NPH-Insulin beschrieben.

Besonders günstige Effekte auf die Stoffwechseleinstellung wurden in verschiedenen Studien für die Kombination von Insulin mit Metformin gezeigt. Diese Kombination eignet sich vor allem für adipöse Patienten mit deutlicher Insulinresistenz. Durch die zusätzliche Gabe von Metformin lässt sich Insulin einsparen und der Gewichtsverlauf günstig beeinflussen.

Die Kombinationstherapie Insulin mit dem Thiazolidindion Pioglitazon ist inzwischen auch in der EU zugelassen. In anderen Ländern (z. B. USA) wird diese Kombinationstherapie seit langem praktiziert. Die Hauptindikation ist bei dieser Kombination bei erheblicher Insulinresistenz zu sehen. Eine zusätzliche Gabe von 30 mg Pioglitazon pro Tag zu einer bestehenden Insulintherapie hat zu einer mittleren HbA_{1c}-Absenkung von 1,3 %, zu einer signifikanten Absenkung der Nüchternblutglukose von 48 mg/dl, zu einer Verbesserung der Dyslipidämie (Rosenstock et al., 2002) sowie auch zu einer 16%igen relativen Risikoreduktion

kardiovaskulärer Ereignisse geführt (PROACTIVE-Studie Dormandy et al., Lancet 2005). Die Nebenwirkungen (v. a. eine signifikante Gewichtszunahme und eine erhöhte Ödemneigung) sind die gleichen wie bei der Glitazon-Monotherapie. Deshalb sollte bei einer bestehenden Herzinsuffizienz ab NYHA II von dieser Therapie Abstand genommen werden.

Konventionelle Insulintherapie

Diesbezüglich möchte ich auf den Artikel von Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher verweisen.

Die prandiale Insulintherapie

Diese kann bei Typ-2-Diabetikern mit Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga (Insulinaspart, Insulin Glulisin, Insulin Lispro) durchgeführt werden.

Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga

- Es muss kein Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden.
- Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien sind nicht notwendig.
- Postprandiale Blutzuckerspitzen können besser beeinflusst werden.
- Die Hypoglykämieeigung ist in einigen Studien geringer als unter Normalinsulin.

Falls unter dieser Therapie die Nüchternblutzuckerwerte zu hoch sind, ist eine zusätzliche spätabendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins entweder mit NPH-Insulin bzw. bei nächtlichen Hypoglykämien mit langwirksamen Insulinanaloga (Insulin Glargin, Insulindetemir) indiziert.

Funktionelle Insulintherapie

Bei wem eine funktionelle Insulintherapie (FIT-Therapie) durchgeführt werden soll, ist für jeden Patienten individuell festzulegen. Durch die intensivierete Insulintherapie erhält der Patient eine größere Flexibilität hinsichtlich seines Tagesablaufs und der Ernährung, was zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann. Die FIT-Therapie wird bei normalgewichtigen und jüngeren Typ-2-Diabetikern in gleicher Weise wie bei Typ-1-Diabetikern durchgeführt. Das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien kann durch die Gabe der Basalinsulinanaloga Glargin sowie Detemir ▶

deutlich reduziert werden. Der Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga wird bei Patienten mit wiederkehrenden symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien unter NPH-Insulinen von den Kassen erstattet. Die Anwendung ist für die Patienten einfacher, da bei diesen klaren Insulinen kein Mischen wie bei NPH-Insulinen notwendig ist. Ein direkter Vergleich beider langwirksamer Analoginsuline in einer 52-wöchigen Treat-to-Target-Studie ergab eine gleiche HbA_{1c}-Absenkung mit Insulin Glargin und Insulindetemir und eine vergleichbare Hypoglykämierate. 55 % der Patienten mit Insulindetemir erhielten eine zweimal tägliche Injektion und die mittlere Insulindosis, mit der das Therapieziel erreicht wurde, lag für Insulindetemir (0,78 IE/kg) höher als für Insulin Glargin (0,44 IE/kg). Unter

Insulindetemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu Insulin Glargin (2,7 kg vs. 3,5 kg). Auch im Vergleich zu NPH-Insulin fiel die Gewichtszunahme mit Insulindetemir geringer aus (1,2 kg vs. 2,8 kg). Eine kürzlich publizierte Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass bei gleichem HbA_{1c} die Frequenz nächtlicher Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern unter langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu NPH um 34 % (Insulinglargin) bzw. 37 % (Insulindetemir) reduziert ist (Horvath K et al., 2007). ■

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner
Univ.-Prof. Dr. Martin Bischof
Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Goran Tomašec

Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder

Kajetanerplatz 1
5010 Salzburg

Tel.: +43/0662/80 88

Fax: +43/0662/80 88-8222

E-Mail:

goran.tomasec@bbsalz.at

Akkreditierter Herausgeber:

Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien
1. Medizinische Abteilung
Juchgasse 25
1030 Wien



Die 1. Ausgabe von „die PUNKTE“ im Fachbereich Diabetologie ist bereits erschienen.

Die Beiträge finden sich sowohl auf der Homepage der akademie der ärzte unter www.meindfp.at als auch auf der Homepage der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) unter www.oedg.at (Rubrik „Fortbildung“).

Impressum

Herausgeber: Verlag: MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Karin Duderstadt. **Produktion:** Mag. Antonia Maria Leitner. **Redaktion:** Mag. Sandra Standhartinger. **Lektorat:** Christine Obergottsberger. **Layout/DTP:** Gerald Mollay. **Coverfotos:** Fotolia. **Print:** „agensketter!“ Druckerei GmbH, Mauerbach. **Druckauflage:** 13.500. **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 gem. § 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.

Mischinsuline in der Behandlung des Typ-2-Diabetes

Start und Intensivierung der Therapie

Lehrziel:

Die Leser sollen durch den Artikel ihr Wissen über die Möglichkeiten der Behandlung des Typ-2-Diabetes mit Mischinsulinen vertiefen. Das bezieht sich auf Einleiten und Intensivieren der Therapie, Therapiekontrolle und Treat-to-Target-Mechanismen.



Univ.-Prof. Dr.
Thomas C. Wascher

Gestörte Insulinsekretion

Studien wie UKPDS oder ADOPT zeigen deutlich, dass bei Typ-2-Diabetikern, die neu diagnostiziert wurden oder aber noch keine orale Therapie erhalten haben, unter praktisch jeder eindimensionalen Therapiestrategie das HbA_{1c} nach einem initialen Therapieerfolg im Laufe der Jahre wieder steigt. Wenn auch eine mehr oder weniger ausgepräg-

te Insulinresistenz kennzeichnend für die überwiegende Mehrheit aller Patienten mit Typ-2-Diabetes ist, so ist doch die Diagnose Diabetes undingbar mit einer Störung der Insulinsekretion verbunden. **Abbildung 1** zeigt die zusammengefassten Daten einer Population, die von schlanken, gesunden Probanden über Adipöse, Patienten mit gestörter Glukosetoleranz bis zu manifestem Diabetes (mit einer kurzen Krankheitsdauer von 3,5 Jahren) reicht. Es wird dabei

evident, dass mit zunehmender Glukoseintoleranz nicht nur die Insulinresistenz zunimmt, sondern auch die Sekretionskapazität (quantifiziert als „Glukosesensitivität“ der Betazellen) abnimmt. Bereits im Stadium der gestörten Glukosetoleranz sind nur mehr 25 % jener postprandialen Sekretionskapazität vorhanden, die notwendig wäre, um den Blutzucker im Normalbereich zu halten. Bei manifestem Diabetes beginnt die Insulinresistenz sich zu stabilisieren, wohingegen der Sekretionsdefekt kontinuierlich zunimmt. Diese Tatsachen erklären, warum eine Substitution von exogenem Insulin früher oder später (je nach Krankheitsverlauf) notwendig wird, um die Hyperglykämie der Patienten erfolgreich zu reduzieren.

Prandiale und basale Sekretionsstörung

Abbildung 2 zeigt 24-Stunden-Glukoseprofile Typ-2-diabetischer Patienten unterschiedlicher Krankheitsdauer. In Bestätigung und Ergänzung der oben angeführten Daten zeigt diese Arbeit von Monnier und Mitarbeitern, dass in früheren Stadien des Diabetes die postprandiale Hyperglykämie dominiert, wohingegen der Blutzucker über Nacht noch ausreichend kontrolliert ist. Dies reflektiert die prandiale Sekretionsstörung. Nach längerer Krankheitsdauer wird ▶

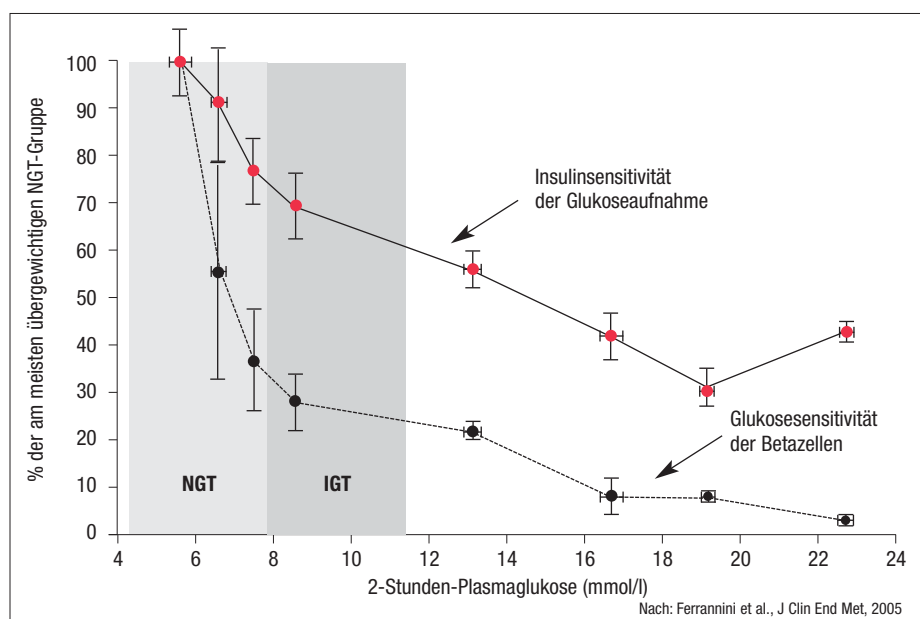


Abb. 1: Insulinresistenz und Betazellfunktion bei Personen mit unterschiedlicher Glukosetoleranz

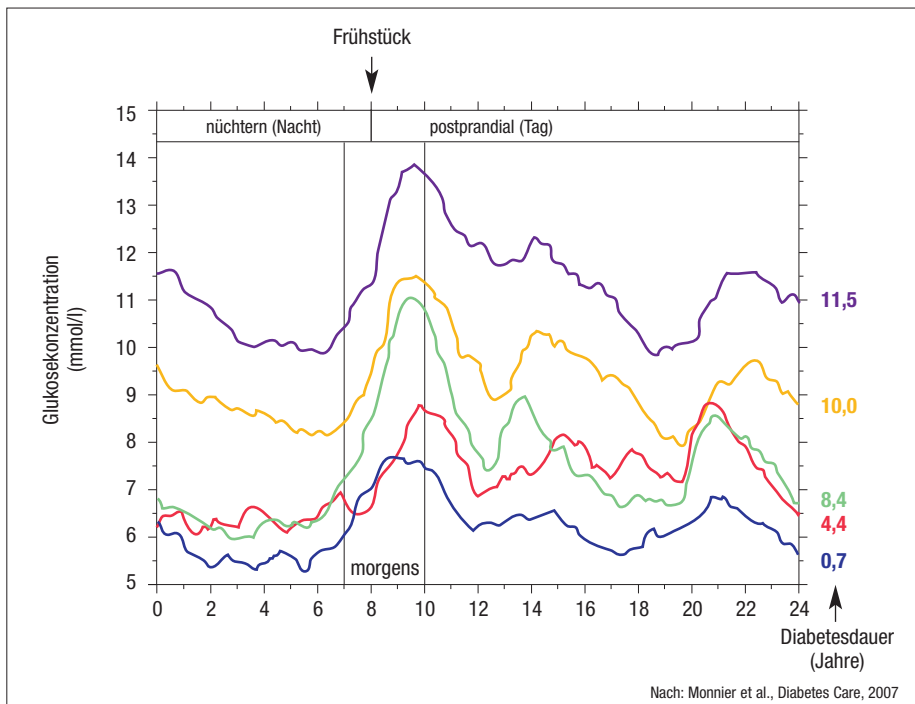


Abb. 2: Kontinuierliches Glukosemonitoring bei Typ-2-Diabetikern mit unterschiedlicher Krankheitsdauer

dann auch eine nächtliche Hyperglykämie auf Basis eines (meist) relativen Insulinmangels und unsupprimierter hepatischer Glukoneogenese beobachtet. Da eine Behandlung mit Insulin bei Typ-2-Diabetikern meist erst in späteren Stadien der Erkrankung erfolgt, liegt auf der Hand, dass meist basaler und prandialer Insulinbedarf substituiert werden sollten.

Grundsätzliche Strategien der Insulintherapie

Nicht dem klassischen Bild des zu insulinisierenden Typ-2-Diabetikers entsprechen sicherlich jene jüngeren, oft eher schlanken Patienten, die sehr schnell einen absoluten Insulinmangel erreichen. Für diese Patienten ist die klassische intensivierete Basis-Bolus-Therapie mit einer nach Menge der Kohlenhydrate in der Mahlzeit berechneten Bolusgabe sicherlich die flexibelste und erfolgsversprechendste Therapiestrategie. Der typische Typ-2-Diabetes manifestiert sich etwa im 55. bis 60. Lebensjahr und daher hat der Betroffene meist ein Alter von 65 bis 70 Jahren erreicht, wenn eine Insulintherapie eingeleitet wird. Zu diesem Zeitpunkt ist er nach wie vor übergewichtig bis adipös, zeigt eine noch vorhandene eigene Insulin-

sekretion und wird mit einer oralen Kombinationstherapie behandelt. Für diese Patienten sollte der Einstieg in die Insulintherapie möglichst niederschwellig und mit geringem Aufwand erfolgen und wo immer möglich sollte eine Dosisselbstanpassung durch den Patienten auf Basis strukturierter Blutzuckerselbstkontrolle erfolgen. Für die initiale Insulinisierung dieser Patienten stehen zwei grundsätzliche Strategien zur Verfügung, die auch die zukünftige Intensivierung der Therapie vorgeben. Das ist einerseits die einmal tägliche, mahlzeitenunabhängige Applikation eines Basalinsulins (NPH oder Analogon), meist zusätzlich zur bestehenden Behandlung mit OAD. Diese

Strategie verfolgt das Ziel, in erster Linie den Nüchternblutzucker über eine Reduktion der hepatischen Glukoneogenese zu reduzieren. Intensiviert wird diese Form von Insulintherapie mit fixen oder variablen prandialen Applikationen eines Normalinsulins (humanes Insulin oder Analogon). Das bedeutet, dass die Patienten angehalten sind, bis zu fünf Insulingaben mit zwei unterschiedlichen Insulinen zu applizieren. Andererseits kann die Therapie mit einem Mischinsulin mahlzeitenassoziiert begonnen werden, welches basales und prandiales Insulin in variabler Kombination substituiert. Diese Form der Insulintherapie soll nun im Weiteren im Detail dargestellt werden.

Verfügbare Mischinsuline

Im Unterschied zu anderen europäischen Ländern kommen in Österreich bei der Insulintherapie von Typ-2-Diabetikern überwiegend Mischinsuline zum Einsatz. **Tabelle 1** zeigt eine Übersicht der derzeit in Österreich verfügbaren Mischinsuline. Es sind sowohl klassische Humaninsuline verfügbar wie auch Mischinsuline mit schnellwirksamen Insulinanaloga. Diese Analogmischungen bieten im Vergleich zu humanem Insulin zwar keine Vorteile was die Blutzuckerkontrolle gemessen am HbA_{1c} anbelangt. Sie können jedoch ohne Spritz-Ess-Abstand appliziert werden, reduzieren die postprandiale Hyperglykämie und Hyperlipidämie sowie die Häufigkeit von Hypoglykämien und reduzieren die Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten. Damit bieten sie im klinischen Alltag Vorteile

Hersteller	Humaninsulin	Analoga
Lilly	Humaninsulin Profil® III	Humalog Mix® 25 Humalog Mix® 50
Novo Nordisk	Mixtard® 30 Mixtard® 50	NovoMix® 30 NovoMix® 70
Sanofi Aventis	Insuman Comb® 15 Insuman Comb® 25 Insuman Comb® 50	

Tab. 1: Verfügbare Mischinsuline in Österreich

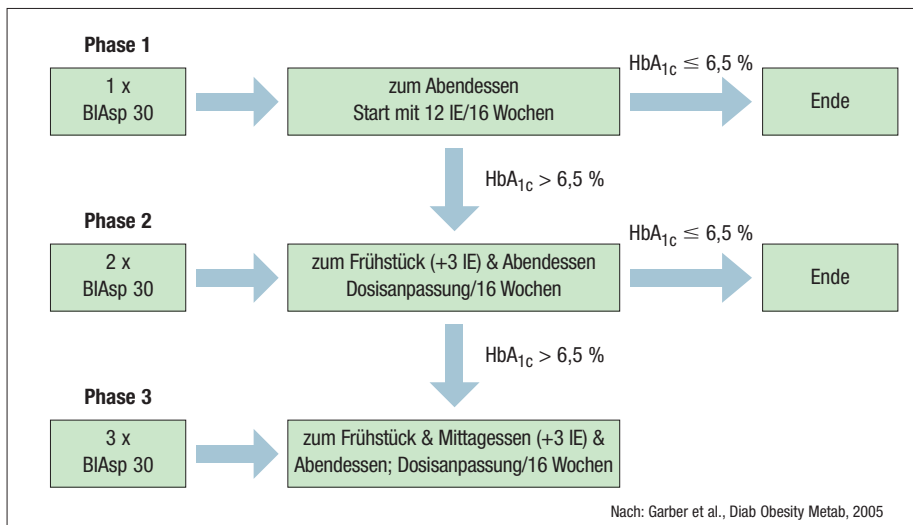


Abb. 3: Design der 1-2-3-Studie

für Convenience und Sicherheit der Patienten sowie ein verbessertes Profil hinsichtlich vaskulärer Surrogatrisikofaktoren.

Rechtzeitige Insulinisierung

Österreich ist ein Land in dem Patienten traditionell eher spät im Krankheitsverlauf insulinisiert werden. Wenn es auch keine harte wissenschaftliche Rationale für eine frühzeitige Insulintherapie gibt, so ist doch zu erwarten, dass im Sinne einer zielwertorientierten Therapie Typ-2-Diabetiker in Zukunft doch früher insulinisiert werden. Leitliniengerecht wäre das, solange das HbA_{1c}-Ziel bei 6,5 bis 7,0 % liegt, eigentlich ab einem HbA_{1c} > 7,5 % unter Ausschöpfung der oralen Medikation der Fall. Dies hätte insbesondere den Vorteil, dass ein initialer Therapieerfolg leichter und mit wesentlich geringeren Insulinmengen erreicht werden kann.

Grundsätzlich kann die Mischinsulintherapie mit einer einmaligen Gabe zum Abendessen begonnen werden oder aber mit einer zweimal täglichen Applikation zum Frühstück und Abendessen. Im Sinne eines niedrigschwelligen, einfachen Therapiebeginns stellt die einmalige Gabe für die Patienten jedenfalls eine sehr attraktive Variante dar. Diese Therapie kann dann im Bedarfsfall auf eine zwei- oder dreimal tägliche Applikation erweitert werden. Dieses Therapiekonzept wurde exemplarisch von Garber und Mitarbeitern unter Verwendung von

Insulin BiAspart 30 (NovoMix® 30) unter Studienbedingungen getestet. **Abbildung 3** zeigt das Design der Studie. Bemerkenswert ist dabei, dass mit der einzeitigen Starttherapie bereits 44 % der Patienten ein HbA_{1c} < 7,0 % erreichen konnten (Ausgang: 8,7 %).

Im Rahmen dieser schrittweisen Insulinisierung bleiben Metformin und Sekretagoga bei einmal täglich Insulinapplikation weiter im Therapieschema. Nach Wegfall der Kontraindikationen darf nun auch erwogen werden, Glitazone im Schema zu belassen. Wird die Therapie auf eine zweimal tägliche Applikation intensiviert, sollten die Sekretagoga abgesetzt werden.

Welches Mischinsulin für die Therapie?

Zur initialen Insulinisierung wird in den meisten Fällen ein Insulin mit einem schnellwirksamen Anteil von 25 bis 30 % herangezogen werden. Niedrigere Anteile sind meist nicht in der Lage den prandialen Bedarf der jeweiligen Mahlzeit abzudecken, bei höheren Anteilen und einzeitiger Therapie wird zumeist keine ausreichende Kontrolle des Nüchternblutzuckers erreicht. Mit diesen Insulinen kann die Therapie dann auch intensiviert werden. Zeigt sich jedoch, dass nach Intensivierung der Therapie, trotz Kontrolle der präprandialen Blutzucker, noch deutliche postprandiale Hyperglykämien bestehen und/oder aber das HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht wird, sollte der Einsatz von

Insulinen mit einem höheren schnellwirksamen Anteil von 50 % bis (präferenziell) 70 % erwogen werden. Basis für Therapieentscheidungen sollten dabei immer strukturierte Blutzucker-tagesprofile sein, bei denen die Patienten vor und zwei Stunden nach den Hauptmahlzeiten den Blutzucker kontrollieren.

„Treat to Target“ als Therapieprinzip

Betrachtet man Insulinstudien bei Typ-2-Diabetikern so fällt auf, dass in neueren Studien wesentlich ausgeprägtere Reduktionen des HbA_{1c} beobachtet wurden als in früheren Untersuchungen. Dies beruht nicht so sehr darauf, dass neue Insuline a priori einen besseren Therapieerfolg garantieren. Vielmehr sind es Treat-to-Target-Konzepte, die dafür verantwortlich sind. Darunter ist zu verstehen, dass der Patient selbst seinen Blutzucker in strukturierter Form misst und seine Insulindosis selbst auf Basis eines individuellen Blutzuckerzieles anpasst. Dieses individuelle Ziel soll auf die für den Patienten spezifischen Umstände Rücksicht nehmen und wird daher keinesfalls immer auf ein HbA_{1c} < 6,5 % abzielen. Dabei wird der jeweils präprandial (bzw. morgens nüchtern) gemessene Blutzucker dafür herangezogen die Dosis der davor liegende Insulinapplikation anzupassen. Die **Tabellen 2 a, b** zeigen dafür beispiel-

Zielbereich	Dosis
a:	
< 80 mg/dl	-2 IE
80-110 mg/dl	±0 IE
111-140 mg/dl	+2 IE
> 140 mg/dl	+4 IE
b:	
< 80 mg/dl	-2 IE
80-110 mg/dl	±0 IE
> 110 mg/dl	+2 IE

Tab. 2: Algorithmus (a) und vereinfachter Algorithmus (b) zur Dosisanpassung einer Mischinsulintherapie (Zielbereich NBZ: 80-110 mg/dl). Der Zielbereich kann dabei individuell angepasst werden.

Therapie	Insulinapplikation	Zielblutzucker
Einmal täglich	Abendessen	Nüchternblutzucker
Zweimal täglich	Frühstück Abendessen	Präprandial Abend Nüchternblutzucker
Dreimal täglich	Frühstück Mittagessen Abendessen	Präprandial Mittag Präprandial Abend Nüchternblutzucker

Tab. 3: Insulinapplikation und Zielblutzucker bei Mischinsulintherapie

hafte Algorithmen. Bei einer abendlichen Insulinapplikation wird daher der Nüchternblutzucker als Ziel herangezogen. Wird auch morgens Insulin appliziert, so dient der abendliche präprandiale Blutzucker als Ziel. Hier sollte jedoch bedacht werden, dass bei gut eingestellten Patienten die Möglichkeit von Hypoglykämien am späten Vormittag besteht. Die Patienten sollten daher dahingehend geschult werden. Bei dreimal täglicher Insulinapplikation wird diese Vorgehensweise dann etwas komplexer (Tab. 3). Diese Anpassung kann zum Beispiel zweimal wöchentlich durchgeführt werden. Vorteile dieser selbstbestimmten Therapiestrategie sind einerseits, dass Patienten wesentlich schneller ihr Therapieziel erreichen können, da Dosisanpassungen im Vergleich zu jenen, die ausschließlich vom behandelnden Arzt durchgeführt werden, häufiger erfolgen. Andererseits führen Lerneffekt und Selbstständigkeit beim Patienten zu einem verbesserten Umgang mit seiner Erkrankung und ein sich ändernder Insulinbedarf kann unmittelbar in einer Dosisanpassung resultieren. Nicht zuletzt erhalten die

Patienten transparente und nachvollziehbare Behandlungsprotokolle, die wesentlich effizienter bei Arztbesuchen besprochen werden können.

Nebenwirkungen: Hypoglykämie und Gewichtszunahme

Wie bei jeder Insulintherapie gilt es zu beachten, dass ein Kompromiss zwischen Wirkung und Nebenwirkung gefunden werden muss. Schwere Hypoglykämien sollten zwingend vermieden werden und bei Störungen der Hypoglykämiewahrnehmung sollten entsprechend höhere HbA_{1c}-Ziele ins Auge gefasst werden. Die Gewichtszunahme unter Therapie scheint in erster Linie eine Funktion der notwendigen Insulindosis zu sein. Auch diese Tatsache spricht für den rechtzeitigen Einsatz von Insulin, da Therapieerfolge dann mit geringeren Insulindosierungen erreicht werden können. Ziel von Dosistitration und Patientenführung muss sein, den bestmöglichen Therapieerfolg mit der geringstmöglichen Gewichtszunahme zu erreichen und zu verhindern, dass die Patienten im schlechtesten Falle ohne

Verbesserung der Hyperglykämie an Gewicht zunehmen.

Zusammenfassung

Selbstverständlich existieren mehr Möglichkeiten der Insulintherapie für Typ-2-Diabetiker als die hier im Detail dargestellte Therapie mit Mischinsulinen. Diese stellt jedoch für den Großteil der Patienten eine einfach zu beginnende, effektive und durchgängige Therapiestrategie dar. ■

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr.
Thomas C. Wascher

1. Medizinische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus der WGKK
Heinrich-Collin-Straße 30
1140 Wien

Tel.: +43/1/910 21 85-110

E-Mail:
thomas.wascher@medunigraz.at

Akkreditierter Herausgeber:

Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien
1. Medizinische Abteilung
Juchgasse 25
1030 Wien

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner
Univ.-Prof. Dr. Martin Bischof
Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs

FACHKURZINFORMATION

NovoRapid® 100 E/ml – Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 E Insulinaspart (entsprechend 3,5 mg). 1 Patrone/Fertipen enthält 10 ml entsprechend 1.000 E. Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*.

NovoRapid® Penfill® 100 E/ml – Injektionslösung in einer Patrone
NovoRapid® NovoLet® 100 E/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen

NovoRapid® FlexPen® 100 E/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen

Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 E Insulinaspart* (entsprechend 3,5 mg). 1 Patrone/Fertipen enthält 3 ml entsprechend 300 E. Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **ATC-Code:** A10AB05. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen und Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark, Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 07/2009.

NovoMix® 30 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone

NovoMix® 30 FlexPen® 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen

Zusammensetzung: Lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle - 100 E/ml im Verhältnis von 30/70.

NovoMix® 70 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone

Zusammensetzung: Lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle - 100 E/ml im Verhältnis von 70/30.

*gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. Eine Einheit Insulinaspart entspricht 6 nmol (0,035 mg) salzfreiem, wasserfreiem Insulinaspart. Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Protaminsulfat, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark, Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 07/2008.

Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone

Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Zusammensetzung: 1 ml der Lösung enthält 100 E Insulindetemir (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. Insulindetemir ist gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen und Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 - 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AE05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark, Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 04/2009.

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.

Adresse: Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0

Moderne Insulintherapie: Individuell, flexibel und sicher

Moderne Insuline, also Insuline mit modifizierter Aminosäuresequenz, besitzen eine gegenüber Humaninsulin veränderte Pharmakokinetik. Novo Nordisk Insuline wurden mit dem Ziel entwickelt, die Balance der Insulinbindung an die Insulin- bzw. IGF-1-Rezeptoren nicht zu verändern, vor allem da vermutet wird, dass IGF-1-Rezeptoren eine bedeutende Rolle im Wachstum von Krebszellen spielen.

Novo Nordisk bietet vier moderne Insuline an: Insulindetemir (Levemir®), ein langwirksames Basalinsulin, Insulinaspart (NovoRapid®), ein kurzwirksames Insulin, sowie zwei Mischinsuline mit biphasischem Insulinaspart (NovoMix® 30 und NovoMix® 70). Insulinaspart und Insulindetemir wurden bereits in der Frühphase der Entwicklung auf Bindungen am IGF-1-Rezeptor getestet und Novo Nordisk hat nur solche Substanzen, die ein ähnliches oder günstigeres Bindungsverhalten als Humaninsulin zeigten, in der Weiterentwicklung berücksichtigt.

Levemir®: 1x täglich ohne Gewichtszunahme

Studienergebnisse^{1,2} bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern bestätigen die längere und konstante Wirkdauer von Levemir® gegenüber NPH-Insulin bei vergleichbarer Dosierung. In einer Vergleichsstudie mit Insulin Glargin bei Typ-2-Diabetes zeigt sich ein vergleichbares Wirkprofil³. Beide Insulinaloga sind für die einmal tägliche Therapie geeignet, bei den Auswertungen hinsichtlich der Wirkdauer gab es auch keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Substanzen. Die intraindividuellen Schwankungen der Insulinwirkung unter Levemir® waren bei Typ-1-Diabetes signifikant geringer als unter Insulin Glargin⁴. Eine weitere besondere Eigenschaft von Levemir® ist – neben der geringen Hypoglykämiewahrscheinlichkeit – die Gewichtsneutralität. Dies konnte bei allen bisher durchgeführten Phase-

III-Studien gezeigt und auch durch rezente Studien bestätigt werden^{5,6}.

NovoRapid®: Reduktion nächtlicher Hypoglykämien

Insulinaspart erweist sich nicht nur in der Basis-Bolus-Therapie als ideal⁷, es bietet auch weitere Vorteile. Demnach reduziert Insulinaspart im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin das Risiko schwerer nächtlicher Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern um 72 %⁸ und liefert außerdem eine bessere postprandiale Blutzuckereinstellung und bessere allgemeine Diabeteskontrolle. Eine klinische Studie über drei Jahre mit 753 Typ-1-Diabetikern zeigte, dass Insulinaspart eine erhebliche Reduzierung des HbA_{1c}-Wertes bewirkt und diese auch hält, ohne dabei das Vorkommen ausgeprägter Hypoglykämien zu erhöhen. Die Autoren kamen weiters zu dem Schluss, dass eine Langzeitbehandlung mit Insulinaspart von den Patienten gut vertragen wird⁹. Da NovoRapid® 2x schneller als Normalinsulin die maximale Serumkonzentration erreicht, ist kein Spritz-Ess-Abstand mehr erforderlich. Die Verabreichung von Insulinaspart kann subkutan, als kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) in Pumpensystemen und intravenös erfolgen. Auch bei Kindern ab zwei Jahren sowie Schwangeren kann NovoRapid® angewendet werden. Des Weiteren liegen Daten über den Einsatz bei älteren Patienten sowie Menschen mit einer Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion vor.

NovoMix® 30 und NovoMix® 70: Praxisnahe Therapieoption

Der Vorteil von modernen gegenüber humanen Mischinsulinen liegt neben der verbesserten Blutzuckereinstellung¹⁰ auch in einer gesenkten Hypoglykämierate^{10,11} und dem Wegfallen des Spritz-Ess-Abstandes. Der Therapiestart erfolgt mit NovoMix® 30 (30 % rasch lösliches + 70 % Protamin-gebundenes und daher länger wirksames Insulinaspart, 1x oder 2x tgl. Bei Bedarf wird die Therapie mit einer 2. bzw. 3. Injektion intensiviert. Daten aus der 1-2-3-Studie belegen, dass 77 % der Studienteilnehmer mit Typ-2-Diabetes mit dieser Therapie ihr HbA_{1c}-Ziel von < 7 % erreichen¹². Ist die postprandiale Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend, kann mit NovoMix® 70 (70 % kurzwirksame und 30 % langwirksame Komponente) die Therapie patientengerecht angepasst werden. Die damit erzielte Wirksamkeit ist bei Typ-2-Diabetes vergleichbar mit jener einer Basis-Bolus-Therapie mit dem Vorteil des geringeren Therapieaufwands¹³.

- 1 Russel-Jones D et al., Clin Ther 2004; 26:724-736
- 2 Heise T, Pieber TR, Diabetes, Obesity and Metabolism 2007; 9:648-659
- 3 Klein O et al., Diabetes, Obesity and Metabolism 2007, 9:290-299
- 4 Heise T et al., Diabetes 2004; 53:1614-1620
- 5 Philis-Tsimikas A et al., Clin Ther 2006; 28 (10):1569-81
- 6 Fachinformation Levemir®, Stand 04/2009
- 7 Hermansen K et al., Diabetologia 2004; 47:622-629
- 8 Heller SR et al., Diab Med 2004;21:769-775
- 9 Home P.D. et al., Diab Res and Clin Pract 2006; 71:131-139
- 10 Valensi P et al., Int J Clin Pract 2009; 63 (3):522-531
- 11 Boehm B.O. et al., Eur J of Int Med 2004; 15:496-502
- 12 Garber A.J. et al., Diabetes, Obesity and Metabolism 2006; 8:58-66
- 13 Ligthelm R. J., Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114:511-519

NovoMix® 30 und NovoMix® 70

Jetzt macht NovoMix® Maßarbeit möglich

Grüne
Box



Fachkurzinformation: NovoMix® 30 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone, NovoMix® 30 FlexPen® 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen, **Zusammensetzung:** Lösliches Insulinaspart®/Insulinaspart®-Protamin-Kristalle - 100 E/ml im Verhältnis von 30/70, NovoMix® 70 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone, **Zusammensetzung:** Lösliches Insulinaspart®/Insulinaspart®-Protamin-Kristalle - 100 E/ml im Verhältnis von 70/30, *gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. Eine Einheit Insulinaspart entspricht 6 nmol (0,035 mg) salzfreiem, wasserfreiem Insulinaspart. Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Protaminsulfat, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig. 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.**

Weitere Informationen auch erhältlich bei Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01, kostenfreie Tel.Nr.: 0800 008 009, Fax: 01/408 32 04, E-mail: kundenservice@novoo.dk, www.novonordisk.at

Literatur: 1 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). *Diab Obes Metab* 2006; 8: 58-66. 2 Ligthelm RJ et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 511-519.

changing the way
we care for diabetes

Individuelle Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

- Einfach starten¹:
1x oder 2x täglich NovoMix® 30
- Einfach intensivieren^{1,2}:
z.B. 3x täglich NovoMix® 30 oder
NovoMix® 70
- Auch flexibel kombinierbar²



NovoMix® 70
(Biphasisches Insulinaspart)

NovoMix® 30
(Biphasisches Insulinaspart)

DIE FRAGEN zu Beitrag auf Seite 7

Fax an +43/1/522 52 70

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das Literaturstudium Punkte für das DFP zu erwerben.

- Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Insgesamt müssen vier von fünf Fragen korrekt beantwortet sein. Bei positiver Bewertung werden Ihnen zwei DFP-Fachpunkte angerechnet.
- Schicken Sie diese Seite per Post oder Fax an **Frau Mag. Antonia Maria Leitner, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1., 1070 Wien (Fax: +43/1/522 52 70)**. Bitte geben Sie unbedingt Ihre ÖAK-Arztnummer an, damit die DFP-Fachpunkte auf Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben werden können.
- Sie haben auch im Internet, bei der österreichischen akademie der ärzte, die Möglichkeit, den Artikel zu lesen beziehungsweise die Fragen zu beantworten: **www.meindfp.at**

1. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

(2 richtige Antworten)

Bei Manifestation des Typ-2-Diabetes

- a) spielt die Dysfunktion der Betazellen noch keine Rolle.
- b) liegt meist eine Insulinresistenz vor.
- c) ist die Sekretionskapazität der Betazellen bereits deutlich reduziert.
- d) ist die Sekretionskapazität der Betazellen nicht mehr vorhanden.

2. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

(2 richtige Antworten)

Das Einleiten einer Insulintherapie

- a) sollte möglichst spät erfolgen.
- b) verlangt zwingend, dass der Patient seine Ernährung nach Broteinheiten berechnet.
- c) sollte möglichst niederschwellig für den Patienten erfolgen.
- d) sollte mit einer Dosisselbstanpassung durch den Patienten einhergehen.

3. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

(2 richtige Antworten)

Bei einer Therapie mit Mischinsulinen

- a) kann die Therapie mit einer 1x tgl. Gabe zum Abendessen begonnen werden.
- b) werden alle oralen Antidiabetika von Beginn an abgesetzt.
- c) spielt das Mischungsverhältnis eine untergeordnete Rolle.
- d) sollte der postprandiale Blutzucker überprüft werden, um den schnellwirksamen Anteil des Mischinsulines festzulegen.

4. Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

(1 richtige Antwort)

„Treat to Target“ als Therapieprinzip

- a) kann auch ohne strukturierte Blutzuckerselbstkontrolle durchgeführt werden.
- b) erlaubt bessere HbA_{1c}-Senkungen als herkömmliche Therapiestrategien.
- c) ist auch mit einer 1x tgl. Gabe eines NPH-Insulins möglich.
- d) verlangt zwingend eine gute Compliance des Patienten.

5. Therapie mit Mischinsulinen

(2 richtige Antworten)

- a) kann die Nüchternhyperglykämie verbessern.
- b) sollte nicht mehr durch Metformin unterstützt werden.
- c) kann den basalen und den prandialen Insulinbedarf substituieren.
- d) soll bei Typ-2-Diabetikern erst spät zum Einsatz kommen.



Name*

ÖAK-Arztnummer*[§]

Adresse*

Telefon

E-Mail

Ordinationsstempel mit Unterschrift

* muss ausgefüllt werden; § Abfragemöglichkeit auf www.arztakademie.at