

Wahl und Titration moderner Basalinsuline

Wer die Wahl hat, hat die Qual

Nach der Entdeckung und klinischen Einführung von Insulin (1922/1923) sind weitere 25 Jahre vergangen, bis das von Hagedorn 1939 entdeckte NPH-Insulin nach dem zweiten Weltkrieg im Jahre 1947 eingeführt wurde. In den 50er-Jahren wurden dann die Lente-Insuline (Lente, Semilente, Ultralente) eingeführt. Dann gab es viele Jahrzehnte keine neuen Entwicklungen mehr, bis im Jahre 2000 das erste moderne Basalinsulin Lantus® (Glargin) eingeführt wurde. Kurz darauf folgte das Insulin Levemir® (Detemir).



Après la découverte et l'introduction clinique de l'insuline (1922/1923) 25 années sont passées jusqu'à ce que l'insuline NPH, découverte en 1939 par Hagedorn a été introduite en 1947 après la Seconde Guerre Mondiale. Dans les années 50, les insulines Lentes (Lente, Semilente, Ultralente) ont été introduites. Ensuite, il y avait aucun développement pendant plusieurs décennies, jusqu'à ce que la première insuline basale moderne, la Lantus® (Glargine) étaient introduite. Peu après l'insuline Levemir® (Detemir) suivait.

Diese Basalinsuline zeichneten sich durch ein wesentlich flacheres Profil und, wichtiger, durch eine geringere Tag-zu-Tag Variabilität aus verglichen mit NPH-Insulin. Die klinische Konsequenz dieser kleineren Variabilität war eine deutlich geringere Hypoglykämierate, v.a. während der Nacht. Diese beiden Insuline ermöglichten die Verdrängung der weit verbreiteten Mischinsuline bei Typ-2-Diabetes mellitus, welche üblicherweise die orale Therapie ersetzten. Bei einer ungenügenden Blutzuckereinstellung bei mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde ein sogenanntes «Bedtime» Insulin zu den oralen Medikamenten gegeben und die orale Therapie nicht durch Mischinsulin ein- oder zweimal täglich ersetzt. In Deutschland wurde dafür auch der Begriff BOT verwendet: Basal unterstützte orale Therapie. Mit der Einführung von neueren und noch länger wirksamen Analogen 2013 und 2015 mit den Insulinen Tresiba® (Degludec) und Toujeo® (Glargin U300) und mit dem Biosimilar-Insulin Abasaglar (Glargin) ist die Wahl der zur Verfügung stehenden Basalinsulinen inzwischen auf sechs angestiegen (Tab. 4). Damit stellt sich die Frage, welche Insuline man für welchen Patienten verwenden soll und wie man diese verschiedenen Insuline am besten titriert. Die Wirkkurven und die Halbwertszeiten dieser Basalinsuline unterscheiden sich deutlich (Abb. 1). So beträgt die Halbwertszeit des am kürzesten wirksamen NPH-Insulins 7 Stunden (zwischen 5–10 Stunden) und beim am längsten wirksamen Insulin Degludec 25 Stunden. Da in Bezug auf Pharmakokinetik und -dynamik deutliche Unterschiede bestehen, müssen diese Insuline auch individuell titriert werden. Daneben muss auch berücksichtigt werden, was aus der Sicht des Patienten die wesentli-



Prof. Dr. med. Roger Lehmann
Zürich

chen Unterschiede sind, welche die Therapie mit einem Basalinsulin erfolgreicher machen.

Intensivierung der oralen Therapie mit Basalinsulin (Carol-Studie)

In einer prospektiven Observationsstudie (2) wurden in den Jahren 2009–2011 72 Hausärzte aus allen Teilen der Schweiz rekrutiert, welche Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit einem HbA_{1c} > 7.0% auf Lantus® (Glargin) umstellen sollten. 327 Patienten wurden in diese Observationsstudie eingeschlossen, wobei bei 315 Patienten Follow-up Daten vorhanden waren.

Für die Umstellung standen ein Fertigpen (Solostar) und ein nachfüllbares Pensystem (Clickstar) zur Auswahl. Die Ärzte konnten zwischen zwei Titrationssystemen wählen, welche primär vom Patienten oder vom Arzt gesteuert wurden. Die Dosis wurde entweder einmal wöchentlich oder alle 3 Tage angepasst. Auch die initiale Dosis konnte gewählt werden, entweder 10 Einheiten, 0.2 E/kg Körpergewicht oder eine individuelle vom Arzt gewählte Anfangsdosis.

Die Steigerung der Dosis im Titrationssystem betrug entweder 2 E alle 3 Tage oder wöchentlich um 2–8 E abhängig von den zwei letzten gemessenen Nüchtern-Blutzuckerwerten.

Wahl des Injektionssystems: Wegwerfbarer Pen oder nachfüllbares Pensystem?

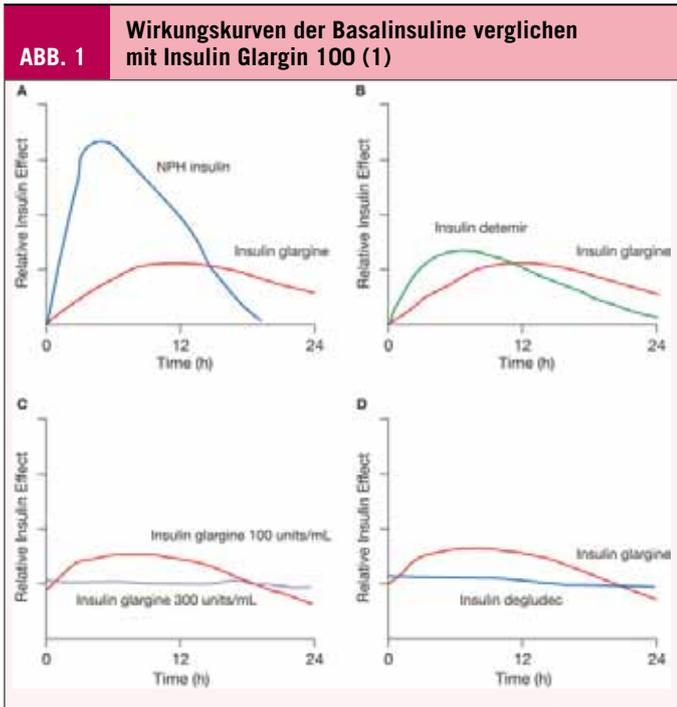
4/5 der Patienten wählten das wegwerfbare SoloStar Pensystem, während 1/5 der Patienten das nachfüllbare Clickstar Pensystem wählten.

Anfangsdosis von Basalinsulin?

Die einfachere Anfangsdosis von 10 E wurde von fast 2/3 aller Ärzte gewählt (61.9%), während ein Viertel (26.7%) die vom Körpergewicht abhängige Dosis wählten (0.2 E/kg). 11.4 % der Ärzte wählten eine höhere Anfangsdosis, welche im Durchschnitt 16.5 ± 8.6 E betrug.

Anpassung der Dosis?

3/4 der Ärzte (73%) wählten die wöchentliche, etwas komplizierte Anpassung der Dosis, während 18.4% die einfachere Steigerung der Dosis um 2 E jeden dritten Tag bevorzugten, während 8.6% eine andere Art der Titration wählten



TAB. 1 Nüchternblutzucker-Zielwerte gemäss HbA_{1c} Zielwerten

Ziel HbA _{1c}	Nüchtern Zielblutzucker
6.0	4.0–5.0 mmol/l
6.5	4.5–5.5 mmol/l
7.0	6.0–7.0 mmol/l
7.5	6.5–7.5 mmol/l
8.0	7.0–8.0 mmol/l

der Dosis verordnete im Unterschied zur Dosissteigerung durch den Patienten.

Können diese Resultate von Lantus® (Glargin) mit einer Halbwertszeit von 13.5 Stunden auf die neuen Insuline Toujeo® (Glargin U300) und Tresiba® (Degludec) mit einer Halbwertszeit von 19, respektive 25 Stunden (3) (<http://www.swissmedinfo.ch>) übertragen werden oder müssen Anpassungen gemacht werden?

Warum wird die Titration bei mehr als einem Viertel der Patienten nicht zu Ende geführt?

Viele Gründe können zu diesem Resultat führen. Die wichtigsten Gründe liegen sicher darin, dass sich der Patient nicht wagt, die Ursprungsdosis mehr als zu verdoppeln ohne Intervention des Arztes oder aber, dass psychologische Hürden bestehen (aufgetretene Hypoglykämien), welche den Patienten ängstigen und zu einer Reduktion der Insulindosis führten.

Hypoglykämien

Je weniger variabel ein Insulin, desto geringer die Gefahr von Hypoglykämien, v.a. der nächtlichen Hypoglykämien. Die Einführung der ersten langwirksamen Analoginsulinen Lantus und Levemir hat zu einer beträchtlichen Reduktion von Hypoglykämien geführt. Die Einführung von Tresiba und Toujeo (-49%) führt zu einer ähnlichen Verbesserung der Hypoglykämien wie bei der Einführung von Lantus und Levemir gegenüber NPH-Insulinen (-59%) (4,5). Darüber hinaus muss aufgrund von kontinuierlichen Blutzuckermessungen davon ausgegangen werden, dass 50% der Hypoglykämien nicht bemerkt werden (6) und häufig retrospektiv erfasst werden, was die Anzahl deutlich unterschätzt. In einer kürzlich publizierten Metanalyse bei über 500 000 Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigte es sich, dass die Prävalenz von Hypoglykämien 50% aller mit Insulin behandelten Patienten und die Inzidenz von Hypoglykämien 23 pro Patientenjahr betrug. Für schwere Hypoglykämien betrug die Prävalenz 21% und die Inzidenz 1.0 pro Patientenjahr (7). In der HAT-Studie wurden über 19 000 mit Insulin behandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht, und dabei wurde festgestellt, dass 47% aller Patienten Hypoglykämien hatten und dass die Anzahl jährlicher Hypoglykämien pro Patient 19.3 bei der prospektiven und 16.5 bei der retrospektiven Erfassung betrug. Die Zahl der prospektiv erfassten schweren Hypoglykämien betrug 2.5 pro Jahr, während die Anzahl der retrospektiv erfassten mit 0.9 pro Jahr, deutlich geringer war (Khunti K et al. Diabetologia 2014;57(Suppl.1):S201; http://www.novonordiskscientificmaterial2014.com/assets/po118_khunti.pdf).

72% der Hausärzte und 79% der Spezialisten würden ihre Patienten intensiver behandeln, wenn das Problem der Hypoglykämien nicht bestünde (8).

Anpassung der Dosis vom Arzt oder vom Patienten?

Die ADA/EASD Empfehlungen im Jahre 2012 stellten den Patienten ins Zentrum bei der Therapiewahl. Deshalb war interessant zu beobachten, ob die Anpassung der Dosis vor dieser Therapieempfehlung vom Arzt oder vom Patienten veranlasst wurde. Mehr als 2/3 der Anpassung wurde durch Ärzte veranlasst (71.1%), während 28.9% vom Patienten gemacht wurde.

Prozentsatz der Patienten, welche die Titration bis zum definierten Ziel durchführten?

Fast 3/4 aller Patienten führten das Titrationsschema bis zum definierten Ziel durch (72.4%), während 1/4 der Patienten (27.6%) die Titration nicht beendeten.

Überlegenheit der Titrationsschemen in Bezug auf erzielte HbA_{1c} Werte?

Welche Form der Therapieanpassung führte zu einem tieferen HbA_{1c}? Signifikante Unterschiede zeigten sich, ob der Arzt oder der Patient die Titration durchführte, und ob die Titration bis zum Ziel durchgeführt wurde. Wenn der Arzt die Titration übernahm und wenn die Titration komplettiert wurde, erzielte man ein besseres HbA_{1c}, während die Wahl des Titrationsschemas zu keinem signifikanten Unterschied führte, aber die einfachste Titration (2E alle 3 Tage) führte zum besten, wenn auch nicht signifikanten Ergebnis.

Wie beeinflussen die Erkenntnisse aus dieser schweizerischen Beobachtungsstudie die Wahl und die Titration von länger wirksamen Basalinsulinen?

Die Wahl des Titrationssystems scheint keine grosse Rolle zu spielen, obwohl das einfachste System das beste (wenn auch nicht signifikante) Resultat in Bezug auf HbA_{1c} erzielte, aber fast ¾ bevorzugten die wöchentliche Titration. Den grössten HbA_{1c}-Unterschied beobachtete man, wenn die Titration bis zum festgelegten Ziel durchgeführt wurde und wenn der Arzt die Änderung

Andere Gründe?

Je einfacher das Schema, umso besser die Resultate in Bezug auf das HbA_{1c} (2). Je länger die Halbwertszeit des Insulins, desto länger braucht es, bis ein Steady-State erreicht wird. Deshalb ist eine wöchentliche Steigerung, welche bei der CAROL Studie zu 72% bevorzugt wurde, bei diesen Insulinen zu wählen. Aus persönlicher Erfahrung sollte der Patient bevor die ursprüngliche Dosis verdoppelt wird, wieder vom Arzt gesehen oder kontaktiert werden, oder man gibt ein genaues Schema ab, wann (genaues Datum) bei welchen Blutzuckerwerten die nächst höhere Dosis gewählt werden soll (am besten in Form einer Excel-Tabelle; siehe Beispiel in Tab. 3). Dadurch wird gewährleistet, dass die Titration bis zum gewünschten Blutzucker-Zielwert weitergeführt wird.

Ein weiterer Grund, warum bei Bedtime Insulinen die nächtliche Injektion häufig vergessen geht, besteht darin, dass der Patient vor dem geplanten Injektionszeitpunkt einschläft (z. B. vor dem Fernseher). Geschieht dies mehrere Male pro Woche, hat dies eine beträchtliche Erhöhung des HbA_{1c} zur Folge. Deshalb ist die Flexibilität bei der Injektion von grosser Bedeutung.

Bei der CAROL Studie wurden 40% der Patienten mit Sulfonylharnstoffen behandelt, obwohl bekannt ist, dass der Gebrauch v. a. von langwirksamen Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimperid) zusammen mit Insulin zu wesentlich mehr Hypoglykämien führt. Dies könnte wiederum dazu geführt haben, dass aus Angst vor Hypoglykämien die Titration nicht beendet wurde. Die Resultate aus den EDITION Studien haben gezeigt, dass Toujeo® (Glargin U300) wesentlich weniger Hypoglykämien in der Titrationsphase aufweist (9). Dies könnte ein wichtiger Vorteil sein, um die Titrationsphase erfolgreich zu beenden.

Vorschlag für ein einfaches Titrationsschema der modernen Basalinsuline

Bei den Zulassungsstudien für Toujeo bei Typ-2-Diabetes (Edition 1–3) (9) wurde Lantus® und Toujeo® immer abends als klassisches Bedtime Insulin verabreicht. Das Nüchtern-Blutzuckerziel betrug in diesen Studien 4.4–5.6 mmol/l.

Wurde der Blutzuckerzielwert während der letzten 3 Tage unterschritten, wurde die Dosis um 3 Einheiten reduziert. Betrug der Mittelwert der Nüchternblutzuckerwerte während der letzten 3 Tage 5.7–7.8 mmol/l wurde die Dosis um 3 Einheiten erhöht, bei Mittelwerten über 7.8 mmol/l um 6 E (5, 10, 11).

Bei Tresiba® (Degludec) war das Titrationsschema während der Zulassungsstudien ähnlich. Das Therapieziel betrug 4.0–4.9 mmol/l beruhend auf dem Mittelwert des Nüchternblutzuckers der vorangegangenen drei Tage. Wurde der Wert unterschritten (3.1–3.9 mmol/l, wurde die Dosis um 2 E oder 5% reduziert, betrug der Blutzucker unter 3.1 mmol/l wurde um 4 E oder 10% reduziert. Betrug der Mittelwert über 5.0 mmol/l wurde die Dosis pro 2 mmol/l um 2 E erhöht bis zu einem Maximum von 8 E (12, 13). Bei DegLira war das Titrationsschema einfacher: über dem Zielwert + 2 DS (Dosierungsschritte) und unter Zielwert –2 DS (14).

Anforderung an ein universal einsetzbares Titrationsschema für Hausärzte

Ein Titrationsschema in den Händen von Hausärzten, welches eine gute Adhärenz der Patienten erreichen möchte, muss einfach sein, keine sehr schnelle Steigerung der Dosis beinhalten und sollte für alle modernen Basalinsuline anwendbar sein.

TAB. 2 Titrationsschema für alle Basalinsuline basierend auf den Nüchternblutzucker-Zielwerten (Tab. 1)	
Nüchtern-Blutzucker	(Durchschnitt letzte 2–3 Tage) Anpassung Basalinsulin 1x pro Woche
Zielwert überschritten	+ 2 E
Zielwert erreicht	gleich
Zielwert unterschritten	– 2 E

TAB. 3 Beispiel eines Titrationsschemas im Excel Format		
Datum	Basalinsulin (E)	Mittelwert letzte 2 Nüchternblutzucker
15.06.16	10	> 6.0 mmol/l
22.06.16	12	> 6.0 mmol/l
29.06.16	14	> 6.0 mmol/l
06.07.16	16	> 6.0 mmol/l
13.07.16	18	> 6.0 mmol/l
20.07.16	20	> 6.0 mmol/l
27.07.16	22	> 6.0 mmol/l
03.08.16	24	> 6.0 mmol/l
10.08.16	26	> 6.0 mmol/l
17.08.16	28	> 6.0 mmol/l

Beginnt man am 15. Juni das Basalinsulin bei einem Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Anfangsdosis von 10 E und einem Nüchtern-Blutzucker Zielwert von 6.0 mmol/l (HbA_{1c}-Zielwert < 7.0%) und steigert der Patient die Insulindosis wöchentlich um 2 E, falls der Nüchtern-Blutzuckerzielwert nicht erreicht wird, muss nach dem 20.7.16 eine Konsultation oder zumindest eine telefonische Kontaktaufnahme stattfinden, um die Titration nicht (aus psychologischen Gründen) zu unterbrechen, sondern erfolgreich zu Ende zu führen.

Da es bei Tresiba® (Degludec) 3–5 Tage und bei Toujeo® (Glargin U300) 2 Tage dauert, bis der Steady-State erreicht wird, scheint es plausibel, Titrationsschritte nur einmal pro Woche und nicht alle 3 Tage durchzuführen. Ebenso muss der individuelle Zielwert des Nüchternblutzuckers überdacht werden. Zulassungsstudien haben die Absicht eine Überlegenheit der neuen Insuline zu zeigen, deshalb sind die Zielwerte tief angesetzt, um eine genügende Zahl von Hypoglykämien zu gewährleisten. Im klinischen Alltag wird zuerst ein individueller Zielwert für das HbA_{1c} festgelegt. Werden nur Nüchternblutzuckerwerte gemessen, was für die Titration von Basalinsulin notwendig ist, wird das HbA_{1c} unterschätzt (15).

Wird ein individuelles HbA_{1c} von 7.0% angestrebt, entspricht dies einem durchschnittlichen Blutzucker von 8.6 mmol/l und der angestrebte Nüchternblutzucker sollte unter 7.0 mmol/l liegen (Zielwert von 6–7 mmol/l). Beträgt das angestrebte HbA_{1c} Ziel 8.0%, was einem Durchschnittszucker von 10.2 mmol/l entspricht, würde man den Nüchternblutzuckerwert unter 8.0 mmol/l anstreben (Zielwert 6.5–8.0 mmol/l) (Tab. 1).

Wie die CAROL Studie gezeigt hat (2), war ein Titrationsschema, welches die Werte um jeweils 2 E erhöht, dem komplizierten Schema nicht unterlegen, deshalb ist es vernünftig, folgendes allgemein gültiges Titrationsschema vorzuschlagen, welches eine wöchentliche Anpassung vorsieht (Tab. 2).

Wahl des Basalinsulins

Die drei wichtigsten Präferenzen für die Wahl des Basalinsulins für den Patienten sind:

1. Keine Hypoglykämien
2. Möglichst geringe Gewichtszunahme
3. Möglichst einfache Verwendung: Einfacher Pen und Flexibilität des Injektionszeitpunkts

Die drei wichtigsten Präferenzen für den Arzt sind:

1. Keine Hypoglykämien
2. Tieferes HbA_{1c} ohne vermehrte Hypoglykämien
3. Gutes Preis-Leistungsverhältnis

Es ist unbestritten, dass Hypoglykämien beim Typ 2 Diabetes unterschätzt werden, da ohne kontinuierliche Blutzuckermessung gerade die häufigen nächtlichen Hypoglykämien nicht erfasst werden. Je älter der Patient, je länger die Diabetesdauer und je eingeschränkter die Nierenfunktion, desto grösser die Gefahr von Hypoglykämien. Gerade bei diesen Patienten sollten die am längsten wirksamen Basalinsuline mit der geringsten Tag-zu-Tag Variabilität verwendet werden: Toujeo® und Tresiba®. Bei neuentdeckten Patienten mit Diabetes können auch die etwas älteren analogen Basalinsuline (Levemir, Lantus, Abasaglar) verwendet werden. Aufgrund der viel grösseren Variabilität und höheren Hypoglykämiegefahr und der Notwendigkeit, den Ziel-Blutzucker zu erhöhen um einen Sicherheitsbereich zu schaffen für die höhere Variabilität der Wirkung, kann NPH-Insulin in der Schweiz nicht mehr grundsätzlich empfohlen werden. Gerade kürzlich wies allerdings eine Publikation im JAMA darauf hin (16), dass die Insulin-Kosten pro Person während der letzten 10 Jahre (2002–2013) in den USA von \$231 auf \$726 angestiegen sind. Dabei hat sich die Insulinmenge pro Jahr um etwa 20% erhöht (171 auf 206 ml; von 47 auf 56 E pro Tag) und der durchschnittliche Preis von Insulin hat sich um fast 200% erhöht (von \$4.34/ml auf \$12,92/ml). Der Preis von Insulin war höher als derjenige aller anderen antihyperglykämischen Medikamente (\$503). Deshalb muss von Patienten und Ärzten genau bedacht werden, ob die geschilderten Vorteile der neuen Insuline, deren präferentiellen Gebrauch bei allen Patienten mit Diabetes rechtfertigen.

In der Schweiz sind die durchschnittlichen Insulinmengen geringer. Bei einer Tagesdosis von 30 E, wäre das teuerste Insulin Fr. 942 pro Jahr und das billigste Basalinsulin Fr. 416.

Der Preisvergleich unter den Insulinen ist nicht ganz einfach, weil die Umstellung von Lantus® auf Toujeo® gezeigt hat, dass die Dosen des Basalinsulin Toujeo® (Edition 1–3) um + 10.4–16.5% (5, 10, 11) und bei Typ 1 Diabetes (Edition 4) sogar + 17.5% (10) gesteigert werden mussten, während beim Insulin Tresiba® (Degludec) die durchschnittlichen Dosen um ca. 10% niedriger sind. Obwohl der Preis von Toujeo® gleich ist wie Lantus®, ist der Preis für dieses Basalinsulin wegen der höheren Dosis trotzdem um 10–15% höher, während der Preis des neuen Biosimilars Abasaglar um 19% billiger ist. Tabelle 4 gibt die Preise des Basalinsulins pro 10 E an (auf Basis des Gebrauchs von Wegwerfpens), und den Preis beruhend auf der Wirkung von 10 E Insulin Glargin.

Aufgrund der immer noch von Ärzten unterschätzten Häufigkeit von Hypoglykämien v. a. unter NPH-Insulin, erscheint der Gebrauch dieses Insulin trotz des günstigsten Preises, heute nur noch für sehr wenige Patienten wirklich indiziert zu sein. Bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 30 E pro Tag ist Glargin pro Jahr um lediglich um Fr. 208 pro Jahr teurer (bei Abasaglar nur Fr. 88). Besteht bei einem Patienten ein höheres Hypoglykämierisiko (tiefer

In der Schweiz erhältliche Basalinsuline mit Preis und nach Wirkung korrigiertem Preis		
NAME Basalinsulin	Preis pro 10 E	Preis pro 10 E (gemäss Wirkung)
Insulatard (NPH)	0.38	0.38
Abasaglar (Glargin BS)	0.46	0.46
Lantus Solostar (Glargin)	0.57	0.57
Toujeo Solostar (Glargin U300)	0.58	0.65
Levemir Flexpen (Detemir)	0.75	0.75
Tresiba Flextouch (Degludec)	0.96	0.86

HbA_{1c} Zielwert, lange Diabetesdauer, hohes Alter, oder reduzierte Nierenfunktion) ist der Gebrauch der länger wirksamen Analoginsuline mit einer deutlich reduzierten Variabilität wahrscheinlich kosteneffizient, weil nur schon die direkten Kosten einer schweren Hypoglykämie bei Typ 2 Diabetes mit Fr. 3356 (in Deutschland, Wechselkurs € 1.11 vom 10.5.16) beziffert werden (17). Geht man von den Daten der HAT Studie aus, wo 2.5 schwere Hypoglykämien pro Jahr auftreten und nimmt man an, dass länger wirksame Analoginsuline diese Hypoglykämien um ca. 25–50% reduzieren könnten, wäre mit einer Kosteneinsparung von Fr. 2098–4195 zu rechnen, bei einem Mehraufwand für die teureren Insuline von Fr. 296 (Toujeo) und Fr. 526 (Tresiba). Dabei ist noch nicht berücksichtigt, dass v.a. schwere nächtliche Hypoglykämien mit Risikofaktoren für kardiale Rhythmusstörungen und mit einer 3.4-fach erhöhten Mortalität assoziiert sind (18).

Schlussfolgerungen

Die Vorteile der neusten langwirksamen Basalinsuline mit einer deutlich reduzierten Variabilität sind in Bezug auf Reduktion der Hypoglykämien, v. a. der nächtlichen unbestritten. Bei der klinischen Anwendung wurde auch deutlich, dass tiefere HbA_{1c} Werte ohne mehr Hypoglykämien erzielt werden können, dies ist häufig auch mit einer geringeren Gewichtszunahme assoziiert, da nicht zusätzliche Kohlenhydrate eingenommen werden müssen, um Hypoglykämien zu korrigieren und Patienten mit Angst vor Hypoglykämien weniger essen müssen (defensive eating). Es gibt allerdings einige wenige Einschränkungen beim Gebrauch dieser Insuline:

- a) Hospitalisation: Hier wird eine sehr schnelle Titration angestrebt, so dass Toujeo® und Tresiba® nicht geeignet sind. In diesen Situationen sollte Insulin Glargin (Lantus®, Abasaglar® oder Detemir (Levemir®) verwendet werden.
- b) Patienten, welche an einem oder zwei Tagen pro Woche eine deutlich höhere körperliche Aktivität aufweisen, können das Basalinsulin häufig nicht früh genug anpassen, um v.a. nächtliche Hypoglykämien zu vermeiden. In diesen Situationen sollte Insulin Glargin oder Detemir verwendet werden.
- c) Es gibt wenige Patienten, welche in der Nacht einen sehr hohen Insulinbedarf haben und tagsüber fast kein Insulin brauchen. Hier könnte der Einsatz von Insulatard von Vorteil sein. Man muss hier jedoch aufgrund der viel höheren Tag-zu-Tag Variabilität mit mehr Hypoglykämien rechnen und den Nüchtern-Blutzucker-Zielwert gegen oben anpassen.

Mit Ausnahme dieser wenigen Situationen wäre eigentlich der Einsatz eines langwirksamen Analogs (Toujeo, Tresiba) indiziert, wenn nicht ein deutlicher Kostenunterschied dieser neuen Insuline

bestehen würde. Da Hypoglykämien nicht nur zu höheren direkten Kosten führen, sondern auch die Adhärenz des Patienten zur Insulintherapie beeinträchtigen können (Reduktion der Dosis, Unterlassen von Injektionen, unvollständige Titration), was wiederum zu viel höheren HbA_{1c} Werten führt, ist zweifelhaft, ob die relativ geringen Einsparungen bei der Insulintherapie längerfristig nicht durch wesentliche Mehrkosten durch vermehrte Hypoglykämien, durch vermehrte Folgekomplikationen, etc. zunichte gemacht werden. Deshalb sollte jeder Arzt bei der Wahl des Basalinsulins seine Präferenzen und diejenigen des Patienten in Betracht ziehen und mit der individuellen Situation des Patienten abgleichen: Kurze Diabetesdauer, tiefere Insulindosen und höhere HbA_{1c} Zielwerte wären grundsätzlich mit billigeren Insulinen vereinbar, allerdings ist hier der Preisunterschied bei tiefen Insulindosen unerheblich. Sobald eine längere Diabetesdauer, tiefere HbA_{1c} Zielwerte, höheres Alter oder eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz besteht, überwiegen mit wenigen Ausnahmen die Vorteile der neuen Basalin-

suline (Toujeo® und Tresiba®). Diese Insuline erlauben auch ein flexibles Injektionsschema. Das Basalinsulin muss nicht unbedingt vor dem Schlafengehen, sondern kann auch vor dem Nachtsessen oder morgens gespritzt werden. Dies ist vor allem für Personen, welche beruflich häufig in verschiedenen Zeitzonen arbeiten von grosser Bedeutung oder für Personen, welche häufig vor der geplanten Injektion schlafen möchten. Das vorgeschlagene universal für alle Basalinsuline einsetzbare Titrationsschema, sollte die Umsetzung der Basalinsulintherapie zusätzlich erleichtern.

Prof. Dr. med. Roger Lehmann

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung
 Universitätsspital, 8091 Zürich

+ **Interessenkonflikt:** Teilnahme an Advisory Boards und Halten von Vorträgen für E. Lilly, Novo-Nordisk und Sanofi-Aventis. Teilnahme an klinischen Studien der Firmen Novo-Nordisk und Sanofi-Aventis.

Zweitabdruck aus der informierte arzt 09/2016.

Take-Home Message

- ◆ Hypoglykämien v.a. nächtliche werden bei mit Insulin behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes unterschätzt und es sind ca. 50% aller Patienten davon betroffen. Dies führt häufig zu einer schlechteren Blutzuckerkontrolle und zu vermehrten Kosten
- ◆ Ultra-lang wirksame Basalininsuline (Tresiba® und Toujeo®) zeichnen sich durch eine geringere Variabilität aus, was zu einer reduzierten Hypoglykämiehäufigkeit v.a. nachts führt. Sie sind für die meisten Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (v.a. mit längerer Diabetesdauer, Niereninsuffizienz, geringer Insulinrestsekretion) indiziert, führen aber zu geringen direkten Mehrkosten. Diese Mehrkosten werden aber bei Vermeiden von schweren Hypoglykämien wieder kompensiert
- ◆ Diese ultra-lang wirksamen Basalinsuline zeichnen sich durch eine grössere Flexibilität beim Injektionszeitpunkt aus und müssen nicht zwingend vor dem Schlafengehen gespritzt werden (erhöhte Adhärenz durch den Patienten)
- ◆ Diese ultra-lang wirksamen Basalinsuline können sehr einfach titriert werden. Wöchentliche Steigerung der Anfangsdosis von meist 10 E um jeweils 2 E, bis der Nüchtern-Zielblutzuckerwert (meist zwischen 6 und 7 mmol/l) erreicht ist

Message à retenir

- ◆ Les hypoglycémies en particulier nocturnes sont sous-estimées chez les patients atteints de diabète de type 2 traités avec insuline et environ 50% de tous les patients sont affectés. Cela conduit souvent à un contrôle glycémique moindre et une augmentation des coûts.
- ◆ Les insulines basales de durée d'action ultra-longue (Tresiba® et Toujeo®) sont caractérisées par une faible variabilité, ce qui amène à une incidence réduite d'hypoglycémies notamment la nuit. Elles sont indiquées pour la plupart des patients atteints de diabète de type 2 (en particulier avec durée du diabète plus longue, une insuffisance rénale, une faible sécrétion d'insuline restante), mais elles entraînent peu de coûts supplémentaires directs. Ces coûts additionnels sont compensés à nouveau en évitant une hypoglycémie sévère.
- ◆ Ces insulines basales à durée d'action ultra-longue sont caractérisées par une plus grande souplesse dans le calendrier d'injection et ne doivent pas nécessairement être injectées avant de coucher (augmentation de l'adhérence par le patient).
- ◆ Cette ultra-longue durée d'action des insulines basales peut facilement être titrée. L'augmentation hebdomadaire de la dose initiale habituellement de 10 E par 2 E jusqu'à ce que la cible du taux sanguin de glucose à jeun (habituellement 6–7 mmol/l) est atteint.

Literatur:

1. Pettus, J., et al., The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015.
2. Riebenfeld, D., et al., Treatment intensification with insulin glargine in patients with inadequately controlled type 2 diabetes improves glycaemic control with a high treatment satisfaction and no weight gain. *Swiss Med Wkly*, 2015. 145: p. w14114.
3. Becker, R.H., et al., New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units. mL-1. *Diabetes Care*, 2015. 38(4): p. 637-43.
4. Yki-Jarvinen, H., et al., Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care*, 2000. 23(8): p. 1130-6.
5. Bolli, G.B., et al., New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(4): p. 386-94.
6. Zick, R., et al., Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther*, 2007. 9(6): p. 483-92.
7. Edridge, C.L., et al., Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0126427.
8. Peyrot, M., et al., Validation of a tool to assess medication treatment satisfaction in patients with Type 2 diabetes: the Diabetes Medication System Rating Questionnaire (DMSRQ). *Diabet Med*, 2012. 29(8): p. 1060-6.
9. Ritzel, R., et al., Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(9): p. 859-67.
10. Riddle, M.C., et al., New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*, 2014. 37(10): p. 2755-62.
11. Yki-Jarvinen, H., et al., New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*, 2014. 37(12): p. 3235-43.
12. Ratner, R.E., et al., Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*, 2013. 15(2): p. 175-84.
13. Rodbard, H.W., et al., Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*, 2013. 30(11): p. 1298-304.
14. Rodbard, H.W., et al., Benefits of combination of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glyated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2016. 18(1): p. 40-8.
15. Monnier, L., H. Lapinski, and C. Colette, Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients: Variations with increasing levels of HbA1c. 2003. 26(3): p. 881-885.
16. Hua, X., et al., Expenditures and Prices of Antihyperglycemic Medications in the United States: 2002-2013. *JAMA*, 2016. 315(13): p. 1400-2.
17. Hammolter, M., et al., Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ*, 2009. 12(4): p. 281-90.
18. McCoy, R.G., et al., Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 2012. 35(9): p. 1897-901.