

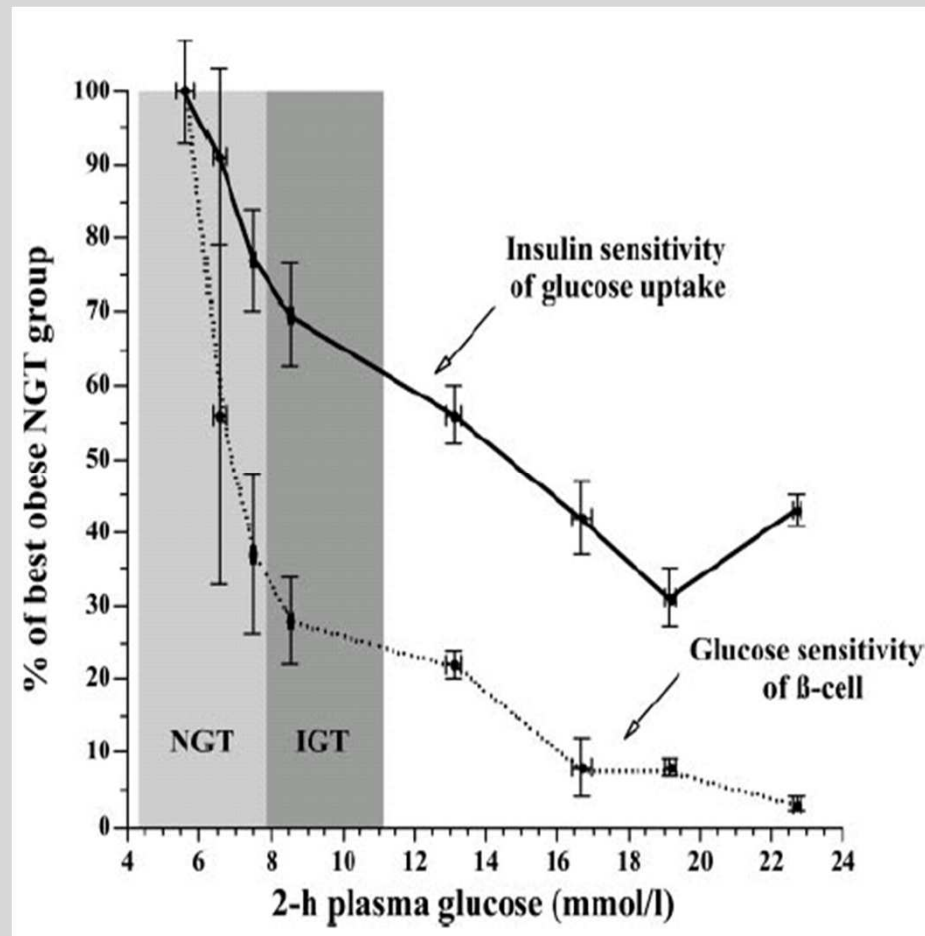
Insulin für die Praxis

Thomas C Wascher

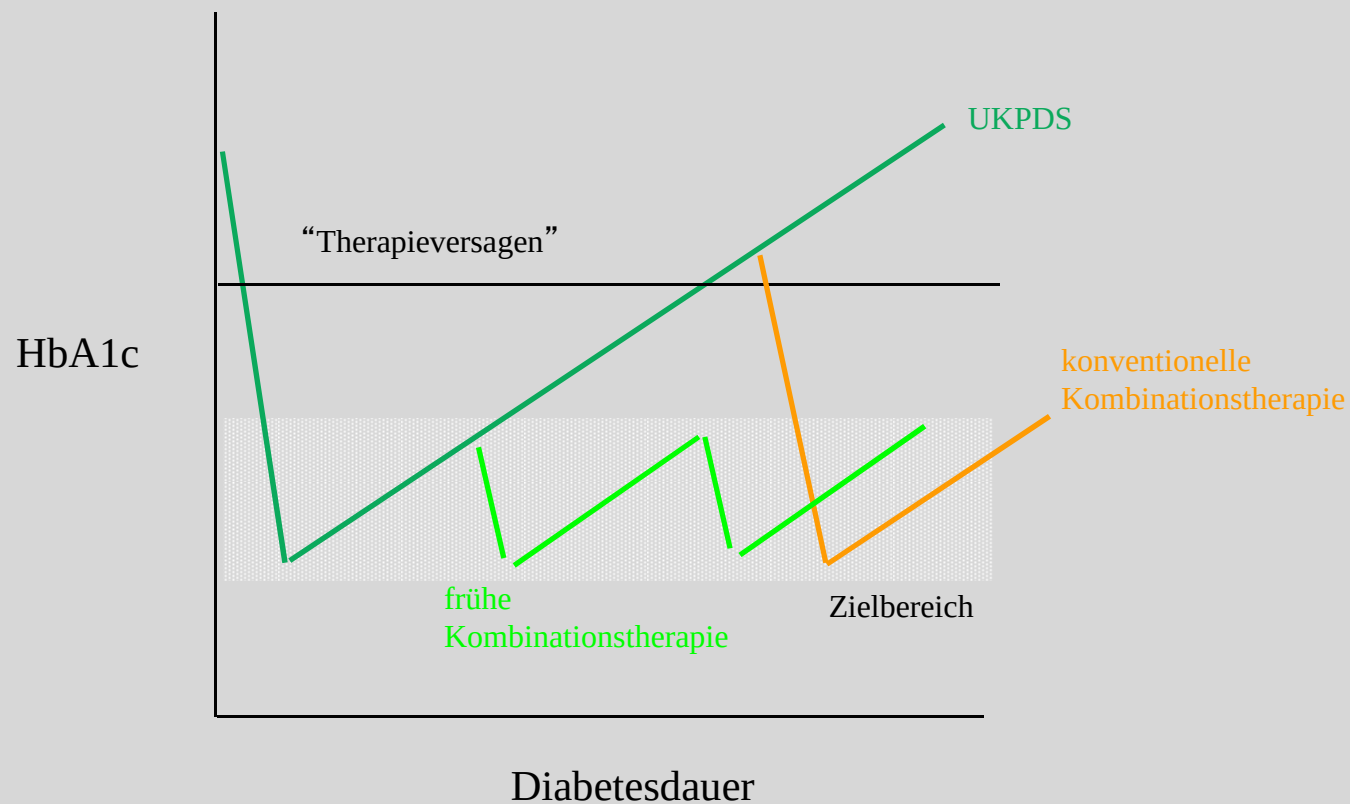
1. Med. Abt. des HKH
und

FE für Stoffwechsel und Gefäßbiologie

Beta-cell function and insulin resistance: from health to overt diabetes



Therapieoptionen mit OADs sind limitiert



Insulintherapie des Typ 2 Diabetes

- Einzeitige Therapie (Bedtime)
- Zweizeitige Therapie mit Mischinsulinen
- Mahlzeitenbezogene Therapie (dreizeitige Therapie, Misch- oder Bolusinsuline)
- Intensivierte Insulintherapie („Basis-Bolus-Therapie“, Insulinpumpe)

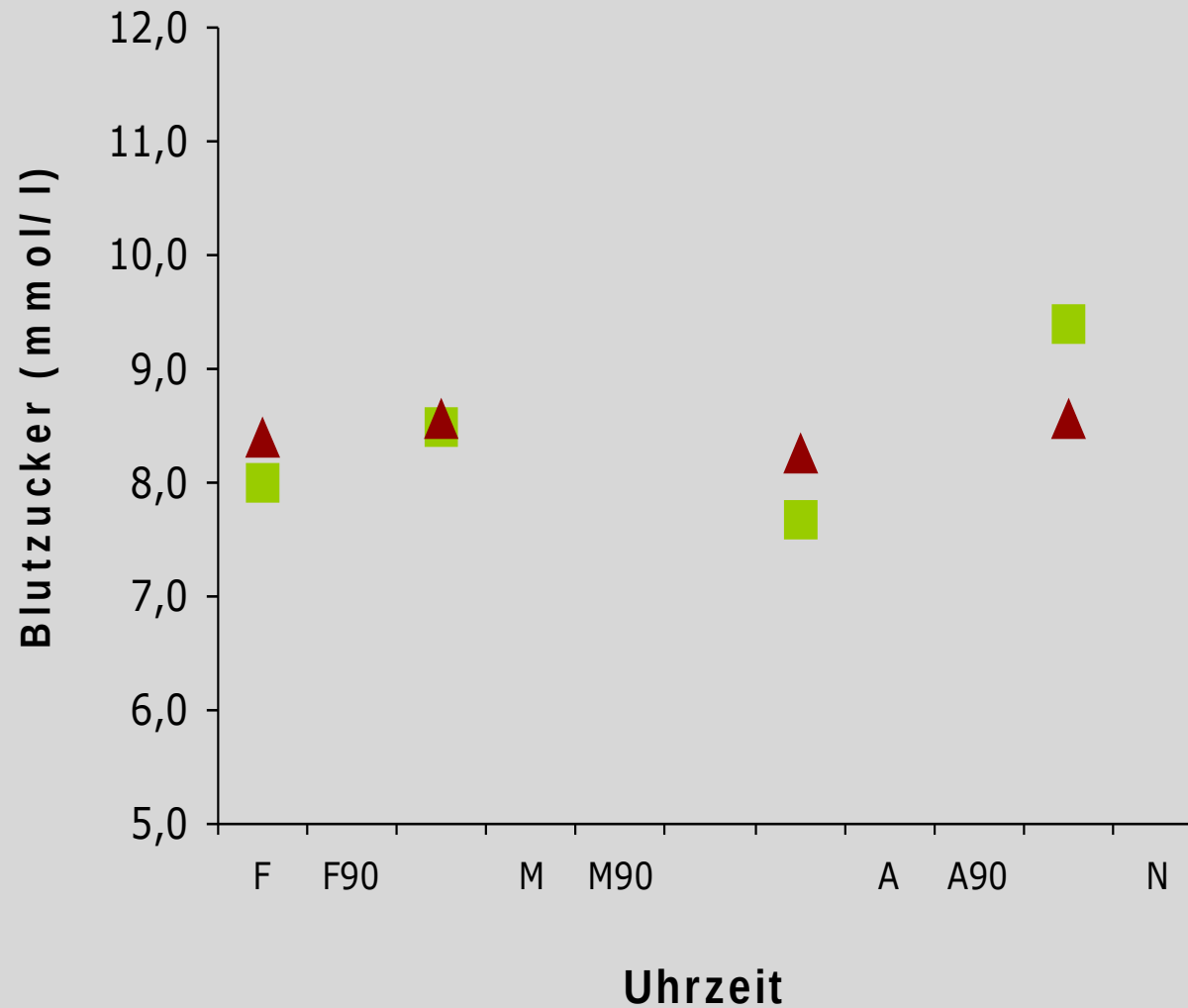


Komplexität

Strukturierte Blutzuckerselbstmessung

- Vor und 90 (oder 120) Minuten nach den Hauptmahlzeiten
- Unter Umständen um 21.00 - 22.00
- Mit Ernährungsprotokoll
- Basis einer Therapieentscheidung soll niemals ein Einzelwert sein

Klassische Tagesprofile

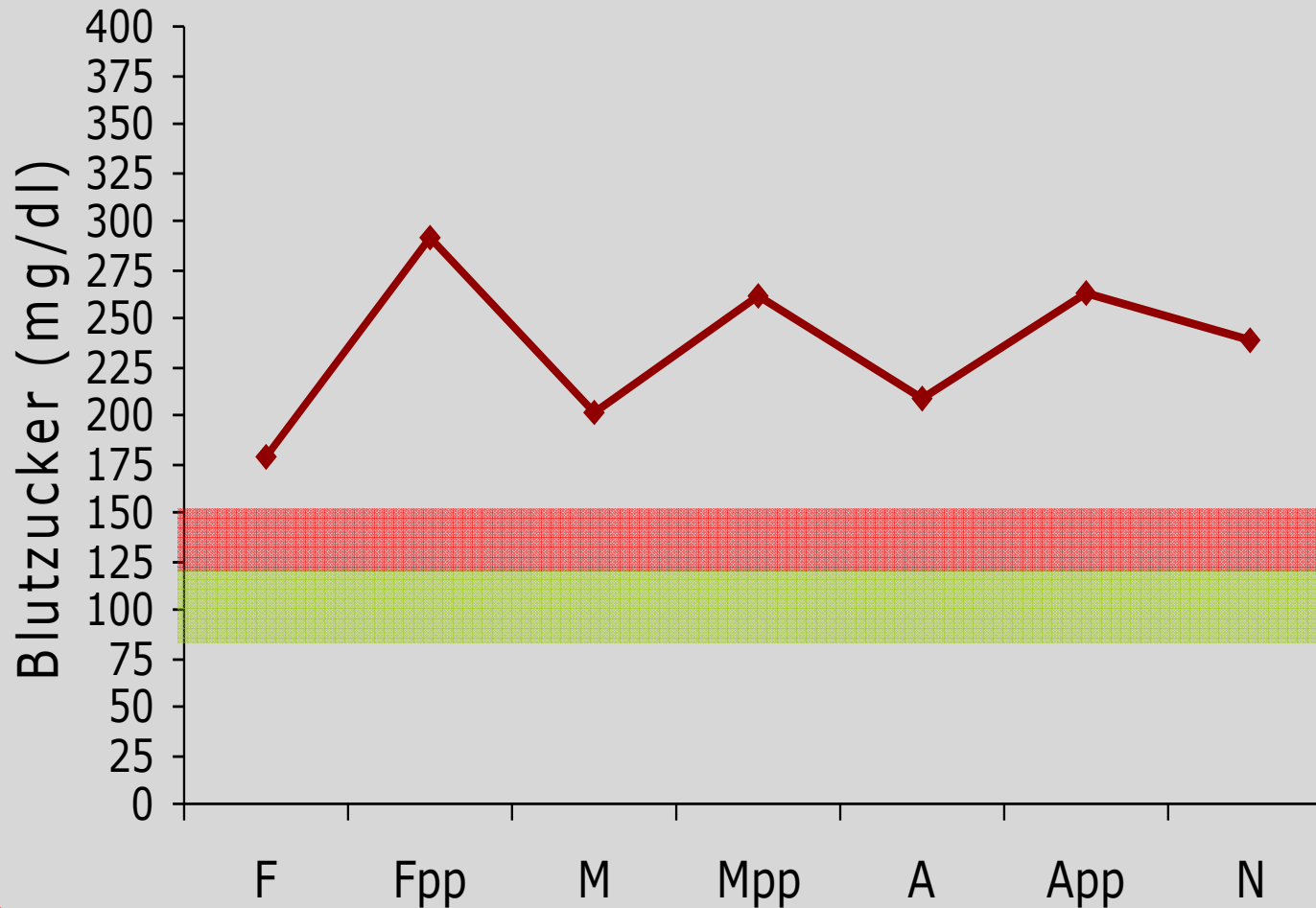


Strukturierte Blutzuckerselbstmessung



Patientin S.R. 59 Jahre

Strukturiertes Blutzuckertagesprofil

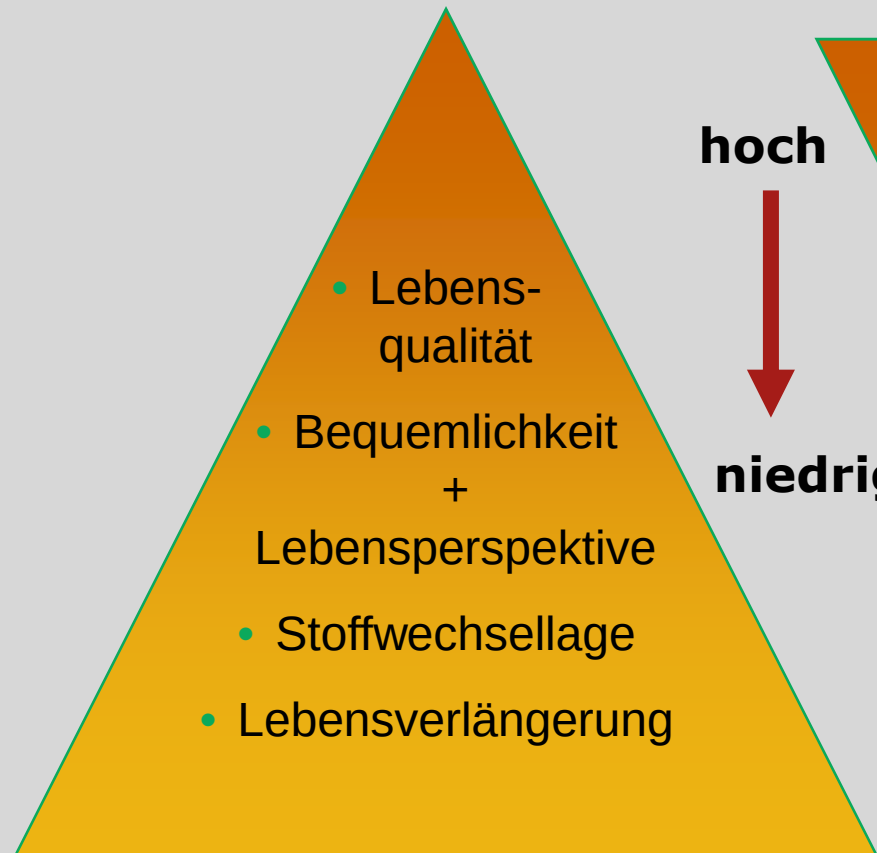


Metformin 1000 mg 1
Actos 45 mg 1
Diamicron MR 30 mg 2

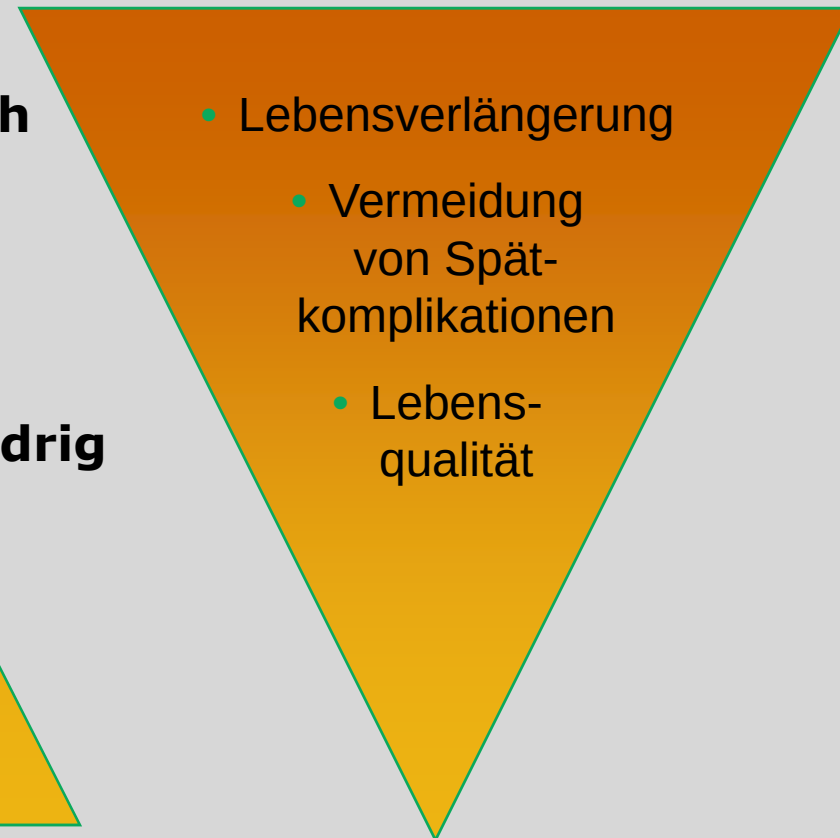
**Strukturierte BZSK verbessert das
HbA1c um 0.3 - 0.5 %**

Insulintherapieziele

Patienten



Ärzte



hoch

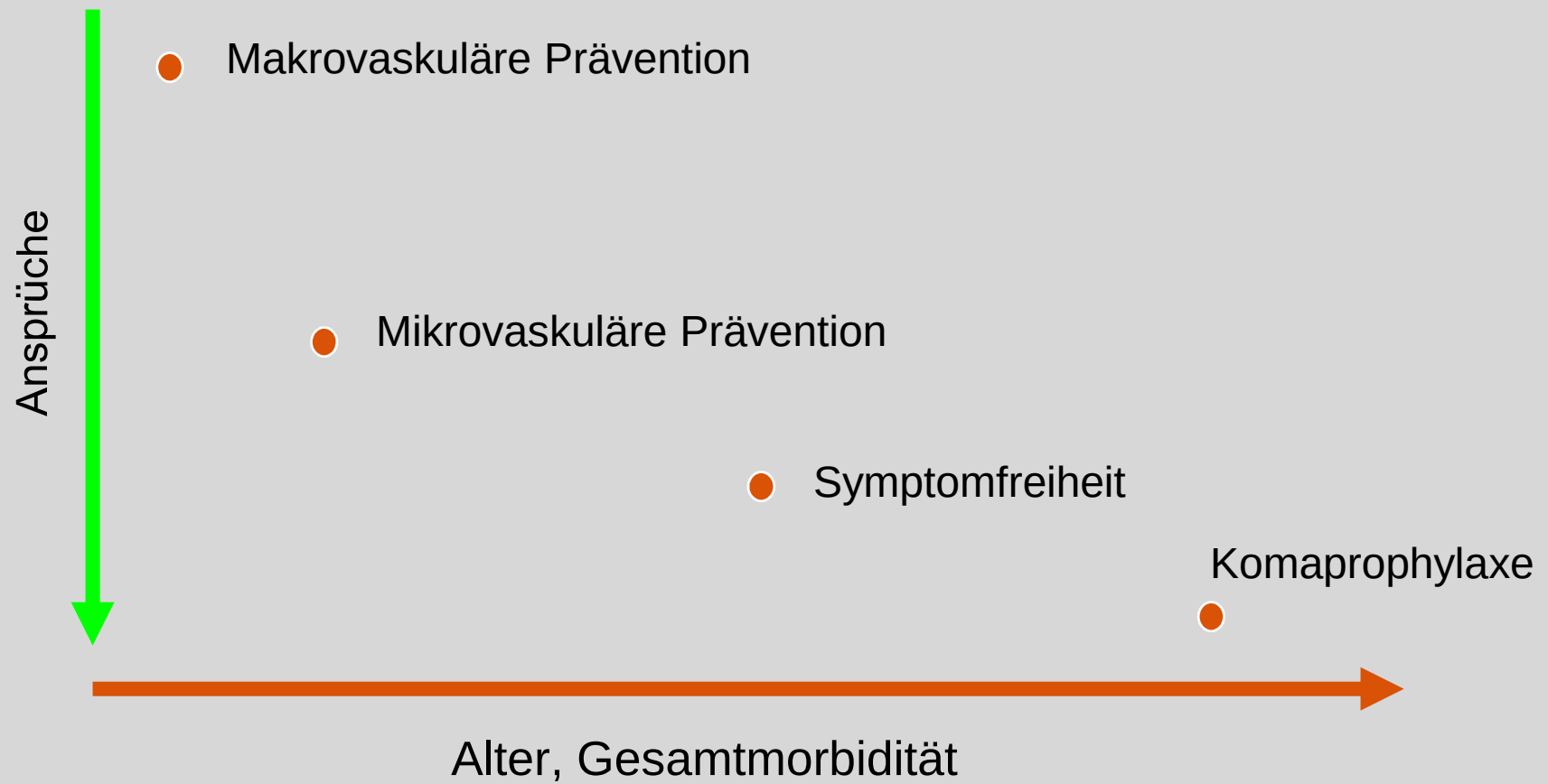


niedrig

Anforderungen an die Insulintherapie bei Typ-2 Diabetikern

- Niederschwelliger Zugang
- Einfach zu handhabende Geräte
- Geringes Hyporisiko
- Basis einer Therapieentscheidung soll niemals ein Einzelwert sein

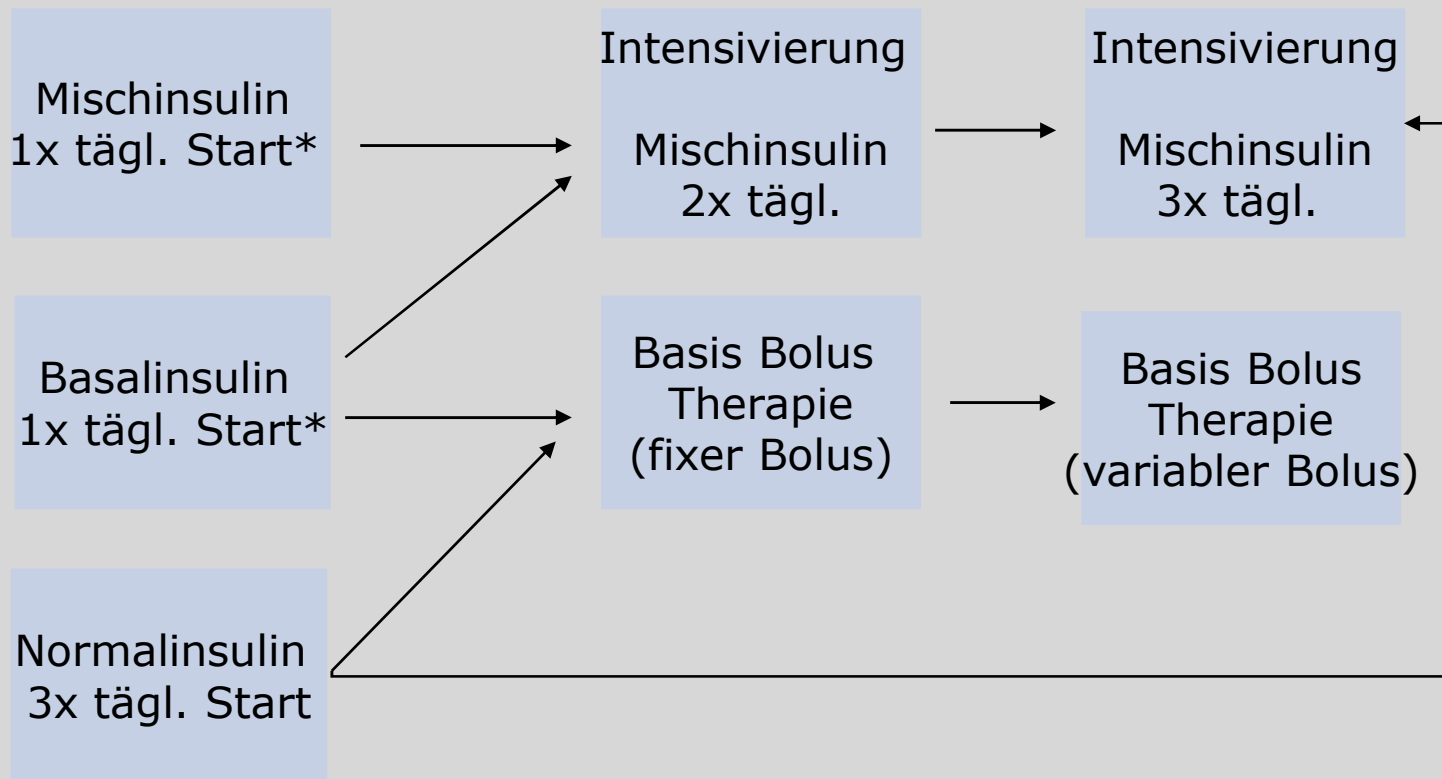
Therapieziele



Individuelle Therapieziele !!

Das Therapieziel eines Patienten ist immer
das Resultat einer individuellen
Vereinbarung

Insulintherapie bei DM-2: Strategien zur Einleitung und Intensivierung



*Weiterführung von entsprechenden OAD
Metformin (Glitazone ?) bleibt auch bei weiteren Intensivierungen

Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes **Die 4-T Studie**

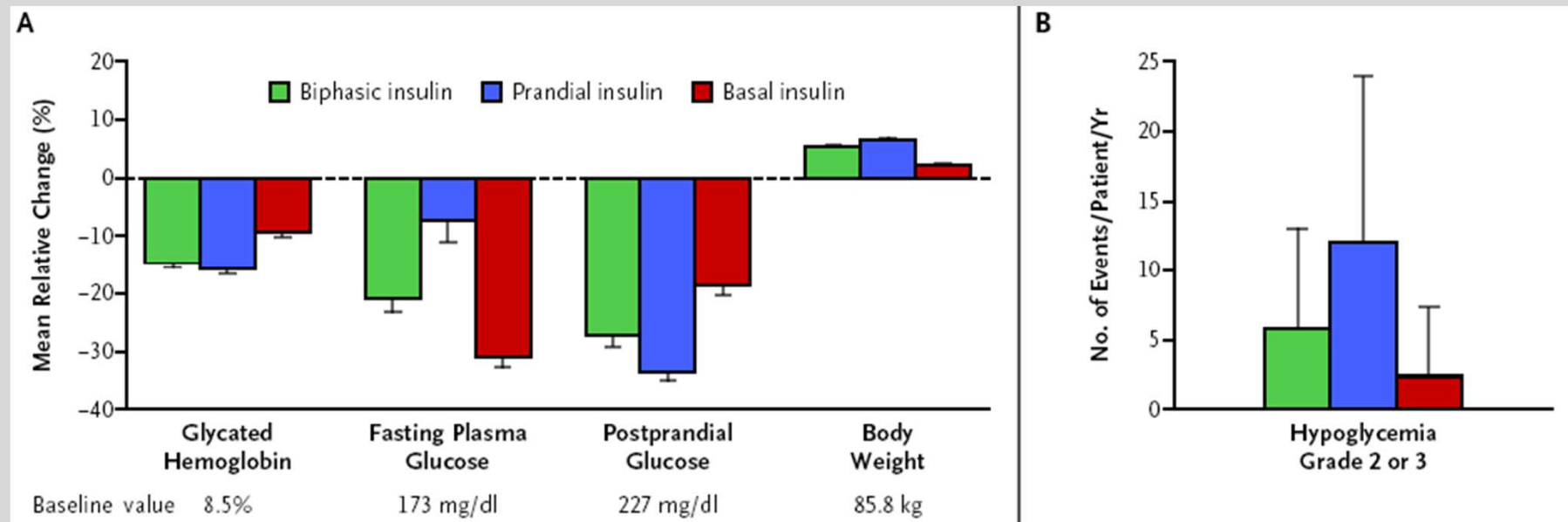
- Unzureichende Kontrolle unter maximal tolerierter SH & Metformindosis
- Entweder
 1. NovoMix 30 2x tgl.
 2. Novo Rapid 3x tgl.
 3. Levemir 1x tgl.
- Zusatztherapie an Stelle von SH wenn HbA1c >10% oder 2x >8% zwischen Woche 24 bis 52 oder danach >6,5%
- Entweder
 1. NovoMix 30 4-6 IU Novo Rapid mittags
 2. Novo Rapid 10 IU Levemir abends
 3. Levemir 4-6 IU Novo Rapid 3x tgl.
- Dosisanpassung nach 1 Jahr alle 3 Monate durch „trial management system“

Die 4-T Studie Basisdaten

Characteristic	Biphasic Insulin (N=235)	Prandial Insulin (N=239)	Basal Insulin (N=234)	All Patients (N=708)
Demographic				
Male sex — no. (%)	159 (67.7)	152 (63.6)	143 (61.1)	454 (64.1)
Age — yr	61.7±8.9	61.6±10.5	61.9±10.0	61.7±9.8
Duration of diabetes — yr				
Median	9	9	9	9
Interquartile range	6–12	6–14	6–12	6–13
Anthropometric				
Weight — kg	86.9±16.8	84.9±14.4	85.5±16.3	85.8±15.9
Body-mass index	30.2±4.8	29.6±4.5	29.7±4.6	29.8±4.6
Biochemical				
Glycated hemoglobin — %	8.6±0.8	8.6±0.8	8.4±0.8	8.5±0.8

Die 4-T Studie

Resultate nach 1 Jahr



Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes

Die 4-T Studie: Endresultate

Variable	Biphasic Insulin (N=235)	Prandial Insulin (N=239)	Basal Insulin (N=234)	Overall†
Primary outcome				
Glycated hemoglobin — %				
Median at 3 yr (95% CI)	7.1 (6.9 to 7.3)	6.8 (6.6 to 7.0)	6.9 (6.6 to 7.1)	0.28
Absolute change from baseline	-1.3±0.1	-1.4±0.1	-1.2±0.1	
Other outcomes				
Glycated hemoglobin — no. (%)				
≤6.5%	75 (31.9)	107 (44.8)	101 (43.2)	0.006
≤7.0%	116 (49.4)	161 (67.4)	148 (63.2)	<0.001
Patients with a baseline glycated hemoglobin of ≤8.5% — no. (%)				
No. of patients	115 (48.9)	118 (49.4)	125 (53.4)	
Patients achieving target glycated hemoglobin of ≤6.5%	40 (34.8)	62 (52.5)	67 (53.6)	0.008
Change in self-measured capillary glucose — mg/dl				
All time points excluding 3 a.m.	-56±47	-67±47	-58±43	0.001
Fasting	-50±47	-49±45	-47±49	0.83
Postprandial	-61±58	-85±59	-67±50	<0.001
At 3 a.m.	-38±77	-27±70	-45±77	0.46
Increase in weight — kg	5.7±0.5	6.4±0.5	3.6±0.5	0.20

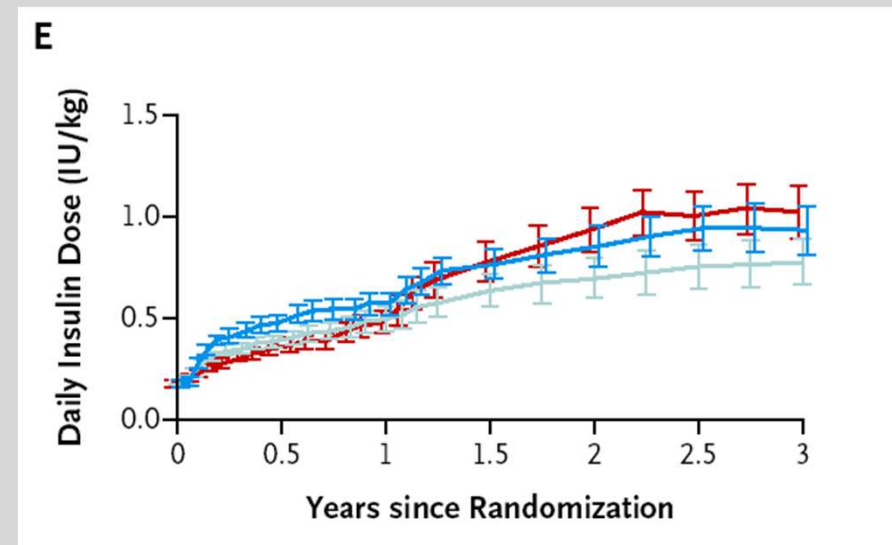
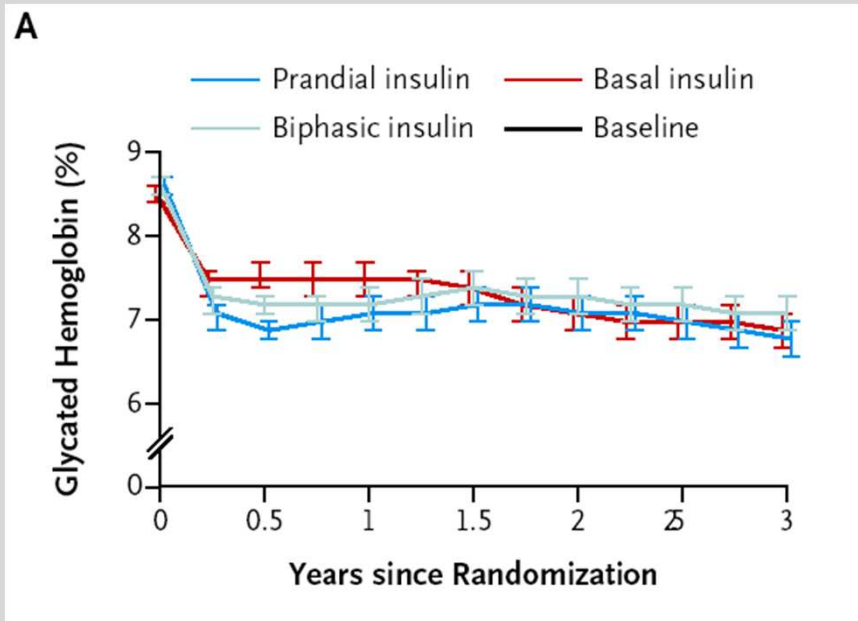
Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes

Die 4-T Studie: Endresultate

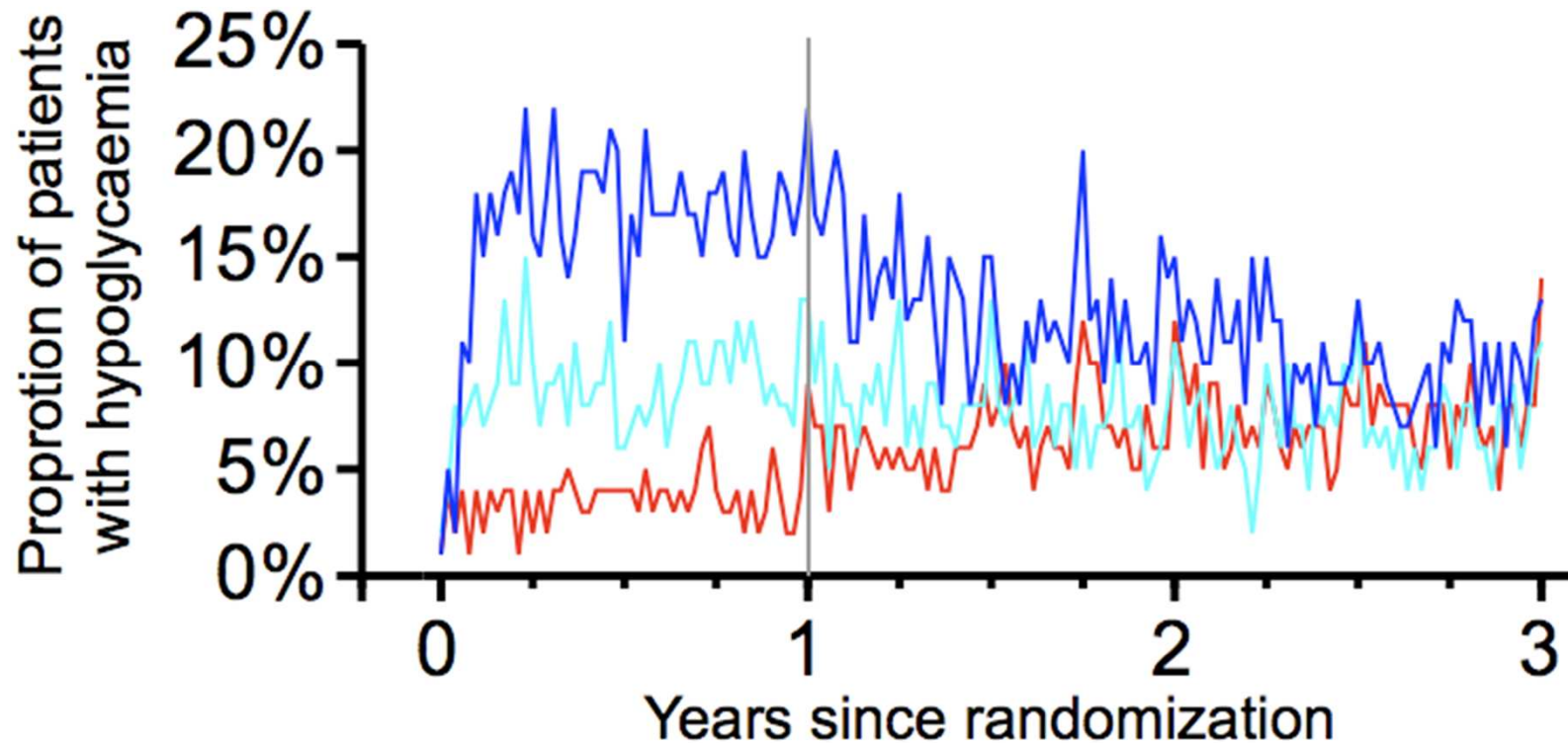
Variable	Biphasic Insulin (N= 235)	Prandial Insulin (N=239)	Basal Insulin (N=234)	
Insulin dose				
All patients				
Dose — IU/day				
Median (95% CI)	70 (58 to 82)	86 (73 to 99)	88 (74 to 102)	0.05
Dose — IU/day/kg				
Median (95% CI)	0.78 (0.67 to 0.90)	0.94 (0.82 to 1.06)	1.03 (0.90 to 1.16)	0.02
Patients taking two types of insulin				
No. (%)	159 (67.7)	176 (73.6)	191 (81.6)	0.002
Dose — IU/day				
Median (95% CI)	79 (64 to 94)	105 (91 to 119)	105.5 (90 to 121)	0.04
Dose — IU/day/kg				
Median (95% CI)	0.86 (0.71 to 1.01)	1.14 (1.01 to 1.28)	1.21 (1.08 to 1.34)	0.02
Ratio of prandial to total insulin				
Median (95% CI)	0.40 (0.39 to 0.41)	0.72 (0.71 to 0.77)	0.58 (0.56 to 0.59)	<0.001
Hypoglycemic events — no./patient/yr				
All patients				
Grade 1, median (95% CI)	3.8 (3.3 to 4.3)	5.7 (4.3 to 7.2)	2.7 (2.3 to 3.0)	0.002
Grade 2, median (95% CI)	3.0 (2.3 to 4.0)	5.5 (4.3 to 6.9)	1.7 (1.3 to 2.0)	<0.001
Grade 3, median (95% CI)	0	0	0	NA
Grade 2 or 3, median (95% CI)	3.0 (2.3 to 4.0)	5.7 (4.3 to 7.0)	1.7 (1.3 to 2.0)	<0.001

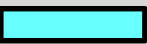
Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes

Die 4-T Studie: Endresultate



Grade 2 or 3 Hypoglycaemia Over 3 Years



 Biphasic
± prandial

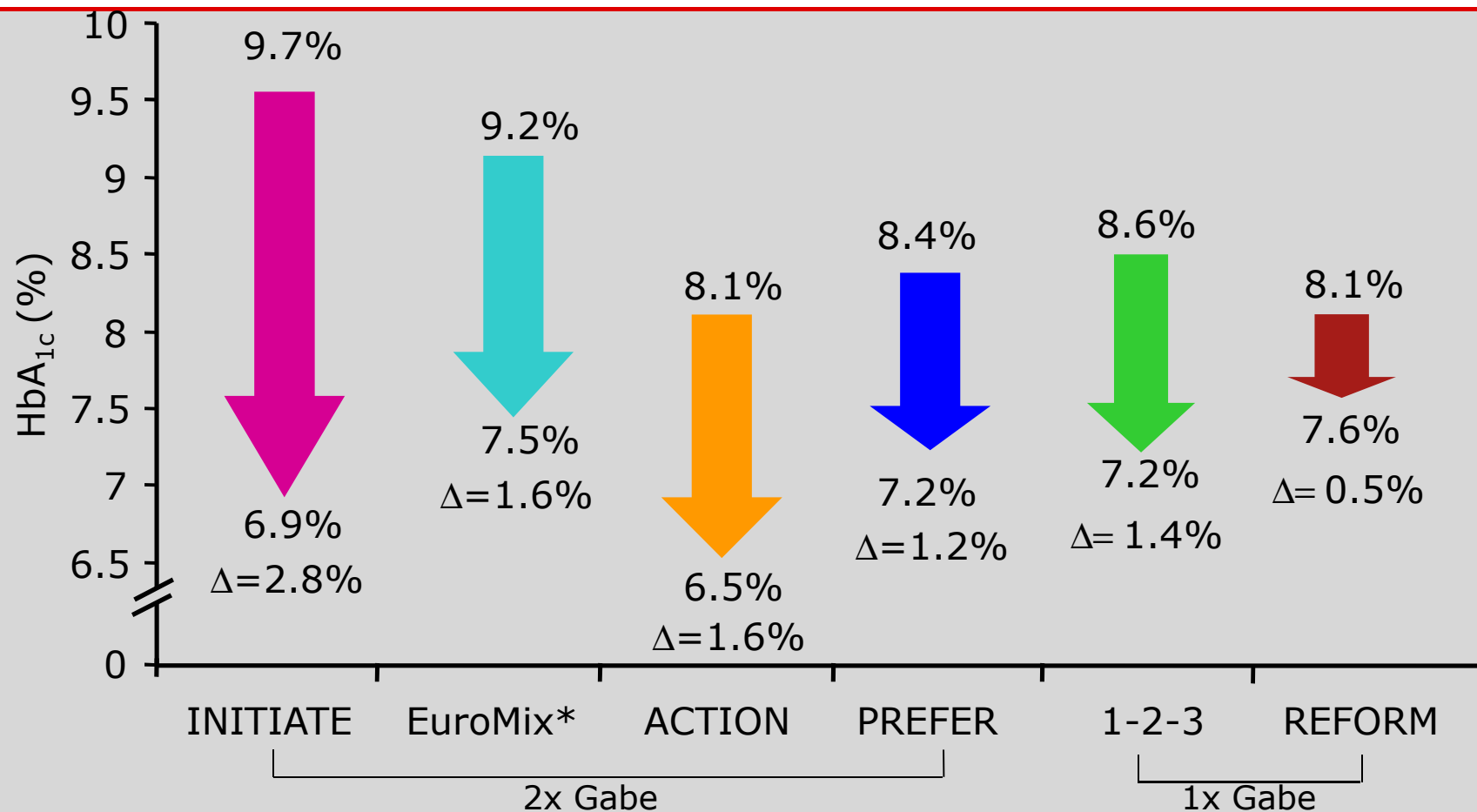
 Prandial
± basal

 Basal
± prandial

Die 4-T Studie Zusammenfassung und Kommentar

- Kein echtes „treat to target“ Konzept
- Die Ergänzung von Mischinsulin mit Altrinsulin ist inkonsistent
- Die geringere Insulindosis in der Mischinsulingruppe weist auf einen schlechten Algorithmus in dieser Gruppe hin.
- **Die Konklusion aus der 4-T Studie ist eigentlich:
Werden Insulintherapien praktiziert wie in dieser Studie spielt die Wahl der Therapiemodalität eine untergeordnete Rolle**
- Weniger Patienten im Ziel bei vergleichbarer HbA1c Reduktion und vergleichbarem Endwert sind ein statistisches Phänomen.
- **Damit ist sie nur eingeschränkt aussagekräftig für den klinischen Alltag**
- Die Inzidenz von Hypoglykämien ist nur initial, nach Einleiten der Therapie unterschiedlich

NovoMix® 30: Wirksamkeit - HbA_{1c}



* EuroMix war keine treat-to-target Studie

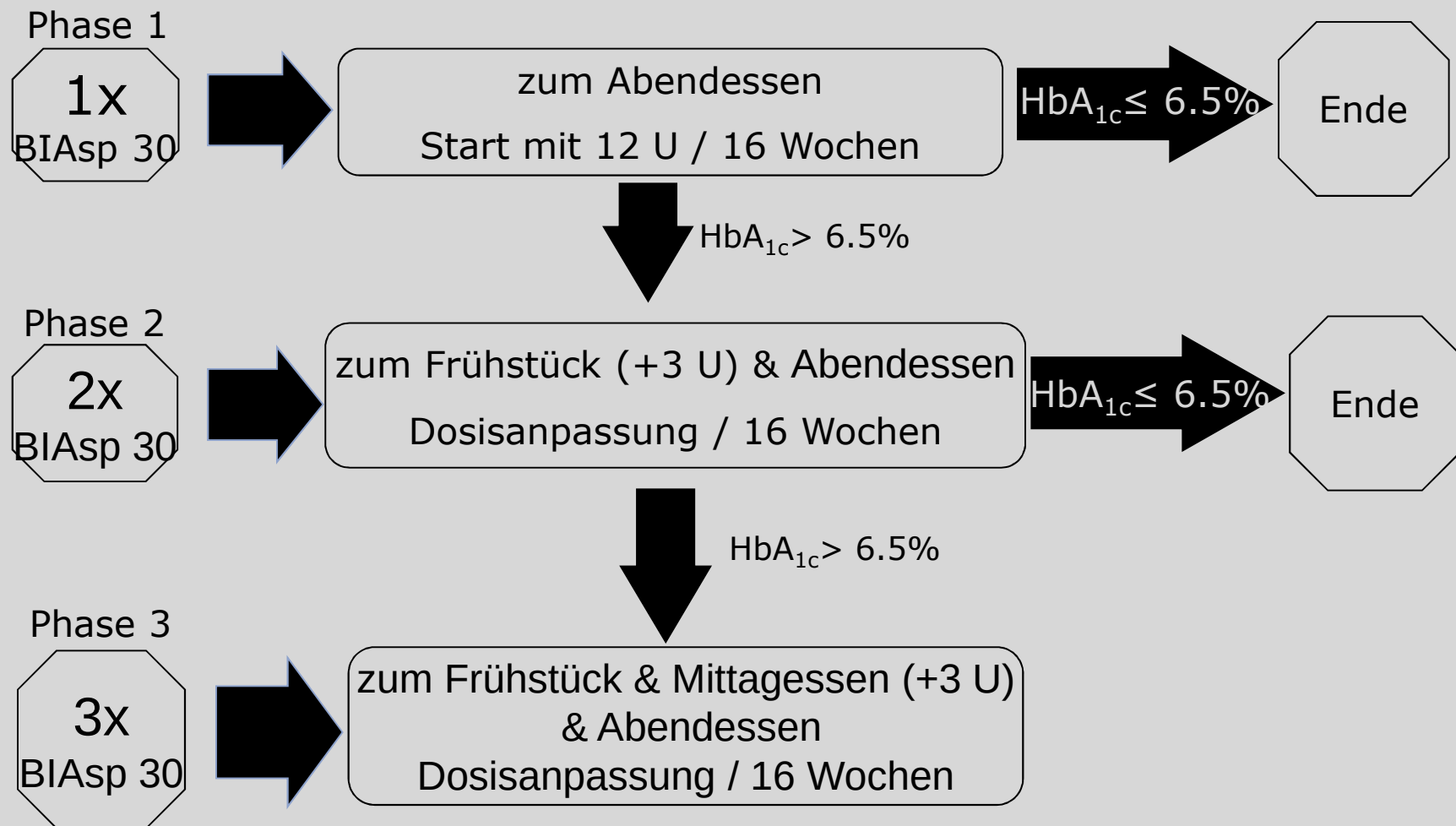
Optimierte Therapie zur initialen Insulinisierung

Treat to target

Erfasst Nüchternblutzucker und postprandialen Blutzucker

Durchgängiges Konzept

1-2-3 Studiendesign



Wirksamkeit – HbA_{1c}

Anzahl der Injektionen	HbA _{1c} < 7%
1x	41%
2x	70%
3x	77%

- Vereinbarung eines individuellen Blutzuckerzieles für den Patienten
 - NBZ
 - NBZ, abends v.d. Essen
 - NBZ, abends & mittags v.d. Essen
- Regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle.
- Dosisanpassung durch den Patienten anhand eines fetgelegten Algorithmus.

Vereinfachte Dosisadaption

Dosisanpassung aufgrund der BZ-Werte der vorangegangenen 3 Tage
Dosisanpassung 1x bis 2x wöchentlich bis BZ_c-Zielwert erreicht ist

BZ-Werte vor der Mahlzeit	NovoMix® 30 Dosisanpassung (U)
mg/dl	
< 80	- 2
80—110	0
> 110	+ 2

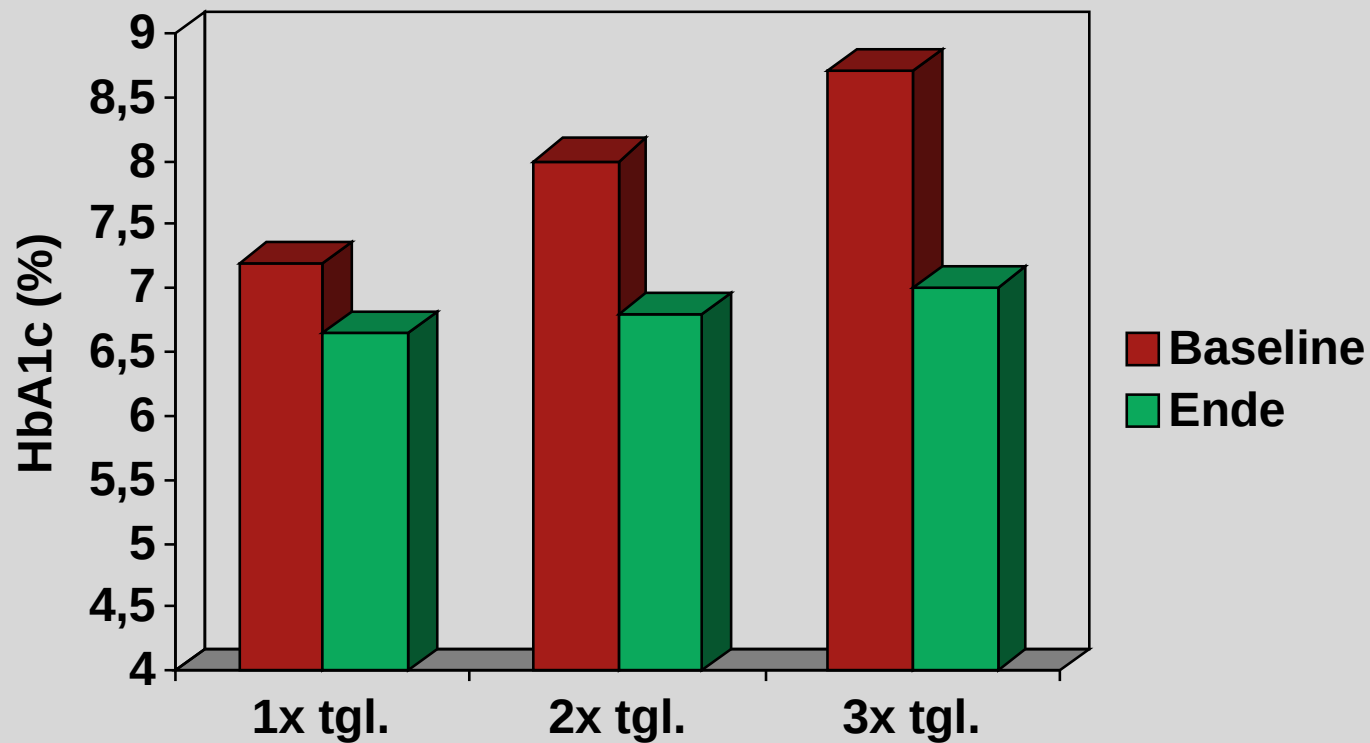
1-2-3: Zusammenfassung und Schlußfolgerung

- 1x tgl. Insulin BiAsp 30 stellt eine wirkungsvolle initiale Insulinbehandlung dar.
- Eine Intensivierung der Behandlung (2-3x tgl.) lässt die Mehrzahl der Patienten das Therapieziel eines HbA1c < 7% erreichen.
- Das kann ohne eine erhöhte Inzidenz von Hypoglykämien erreicht werden.
- Die notwendigen Insulindosen liegen in dieser amerikanischen Studie deutlich über den in Europa gemeinhin verwendeten.

REFORM: 1-2-3 in Dänemark

	1x (n=17)	2x (n=42)	3x (n=42)
Alter (Jahre $\pm$ SD)	59,9 ($\pm$ 7,4)	64,6 ($\pm$ 8,3)	64,6 ($\pm$ 7,4)
BMI (kg/m ² $\pm$ SD)	24,0 ($\pm$ 1,9)	24,4 ($\pm$ 2,1)	24,5 ($\pm$ 2,5)
Diabetesdauer (Jahre $\pm$ SD)	9,1 ($\pm$ 7,2)	10,0 ($\pm$ 6,3)	12,0 ($\pm$ 6,4)
HbA _{1c} (%) $\pm$ SD)	7,2 ($\pm$ 0,5)	8,0 ($\pm$ 1,3)	8,7 ($\pm$ 1,5)
Vorthherapie n (%)			
Diät	1 (5,9)	0	0
Sekretagoga	16 (94,1)	30 (71,4)	25 (59,5)
Metformin	13 (76,5)	26 (61,9)	20 (47,6)
Insulin	0	16 (38,1)	23 (54,8)

REFORM: HbA1c



Mittlere Insulindosis am Ende der Studie (3x tgl.):
0.20 / 0.10 / 0.29 IU pro kg Körpergewicht

Anwendungsbeobachtung zur Überprüfung des 1-2-3 Konzeptes unter Praxisbedingungen in Österreich

Multizentrisch (Spezialambulanzen, niedergelassener Bereich)

Start mit 1 oder 2 mal tgl. Insulingabe

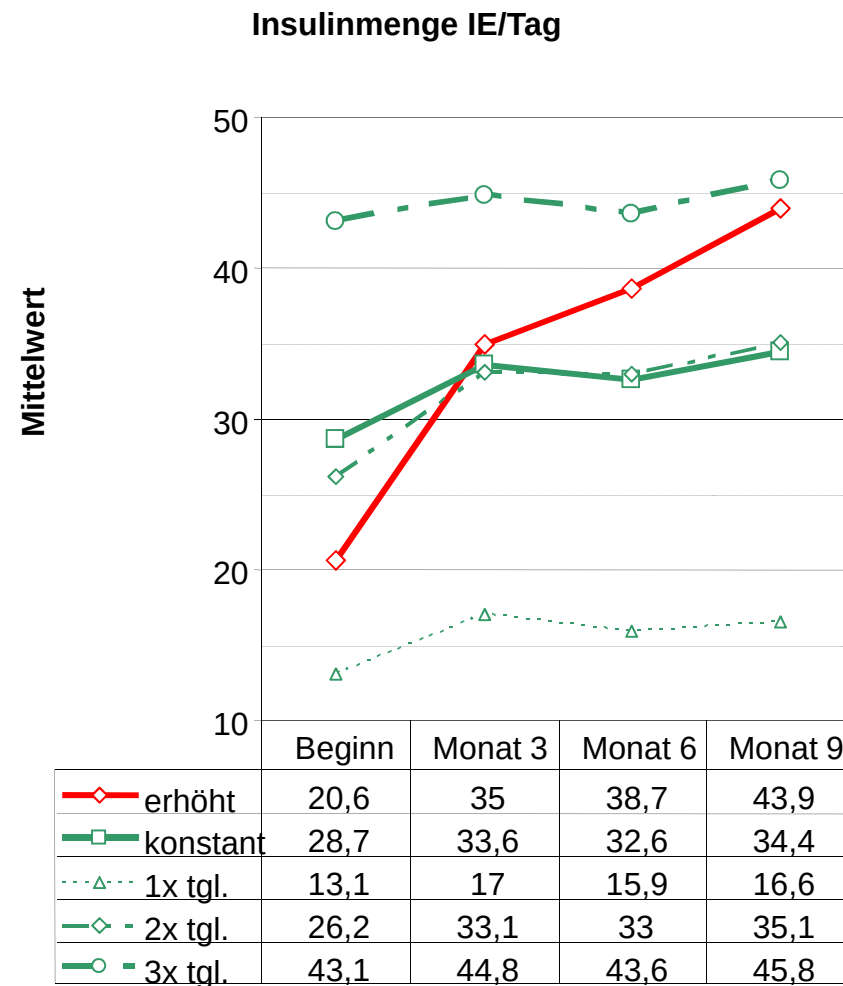
Eskalation der Therapie nach den Selbstkontrollwerten der Patienten

„Treat to target“ empfohlen

Patientendaten

Anzahl (n)	210
Alter (Jahre $\pm$ SD)	63 $\pm$
Geschlecht (w/m;%)	46/53*
BMI (kg/m ² $\pm$ SD)	28,7 $\pm$ 5,0
Diabetesdauer (Jahre $\pm$ SD)	10 $\pm$ 7,7
HbA _{1c} (% $\pm$ SD)	9,3 $\pm$ 1,7

* 1% ohne Angabe



Das 1-2-3 Konzept mit NovoMix® 30

Erlaubt einen „Treat to target“ Zugang ☐

Erfasst Nüchternblutzucker und postprandialen Blutzucker ☐

Stellt ein durchgängiges Konzept dar ☐

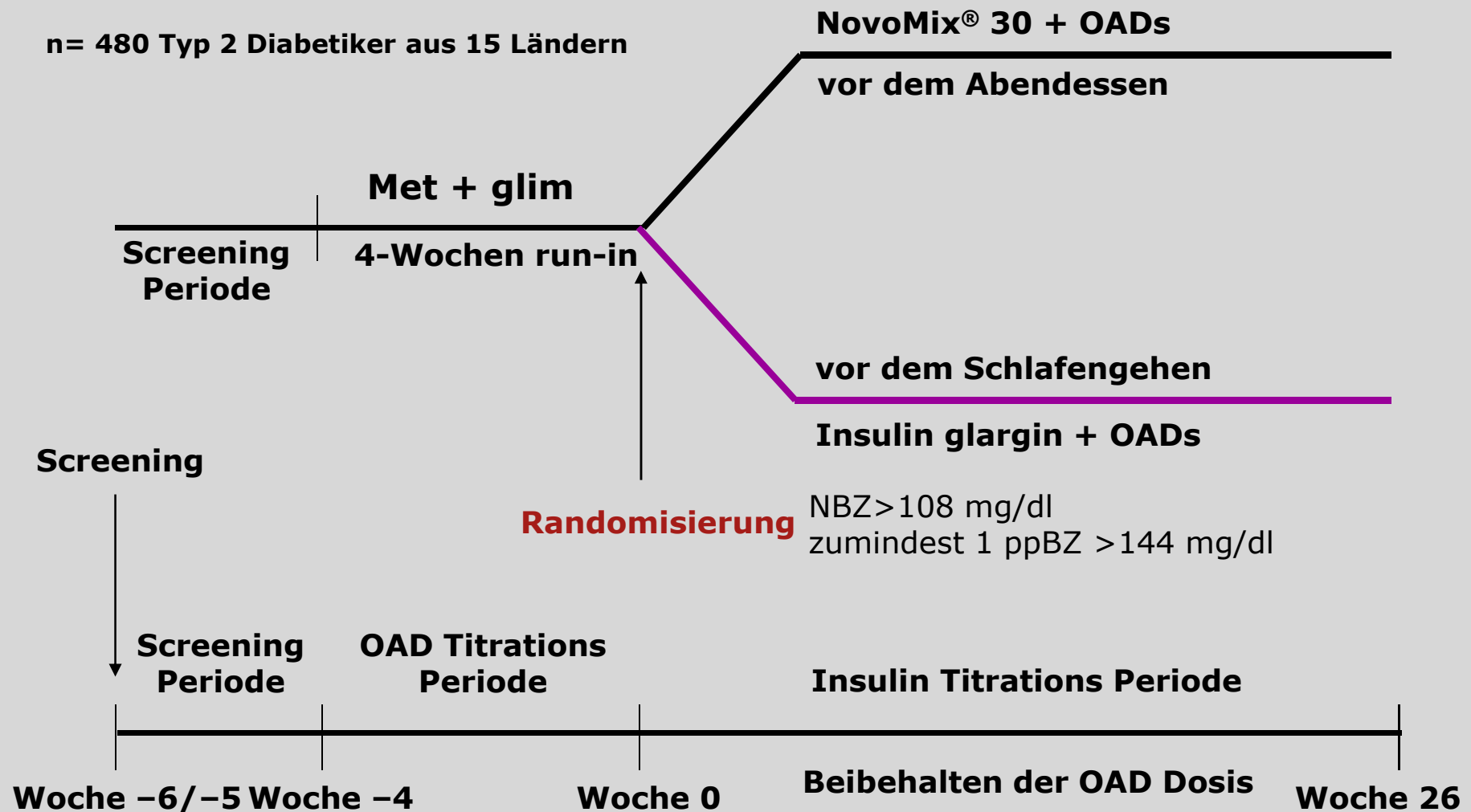
Womit starten abseits von 4-T ?

Mischinsulin

?

BOT

NovoMix 30 vs. Lantus einmal abends Studiendesign

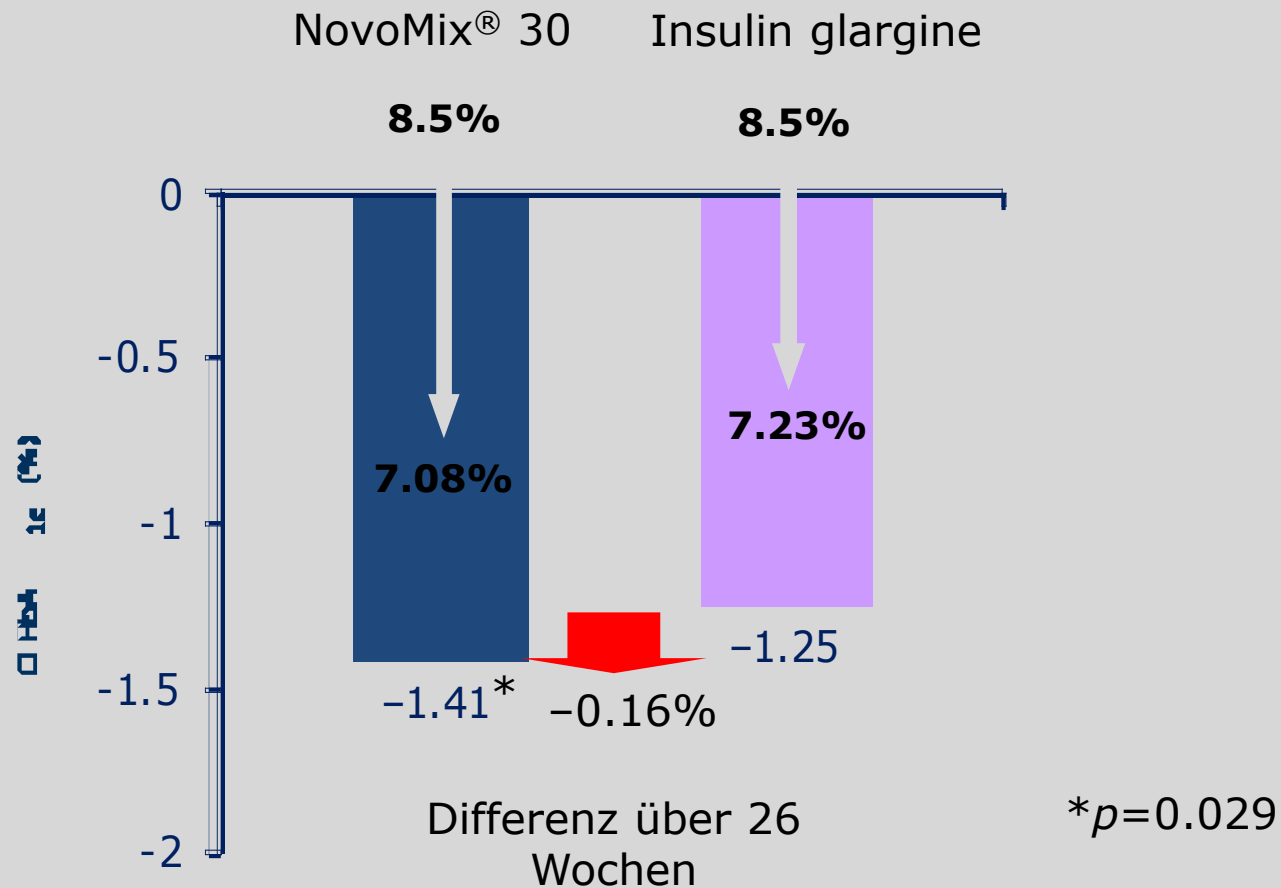


NovoMix 30 vs. Lantus einmal abends

Basisdaten

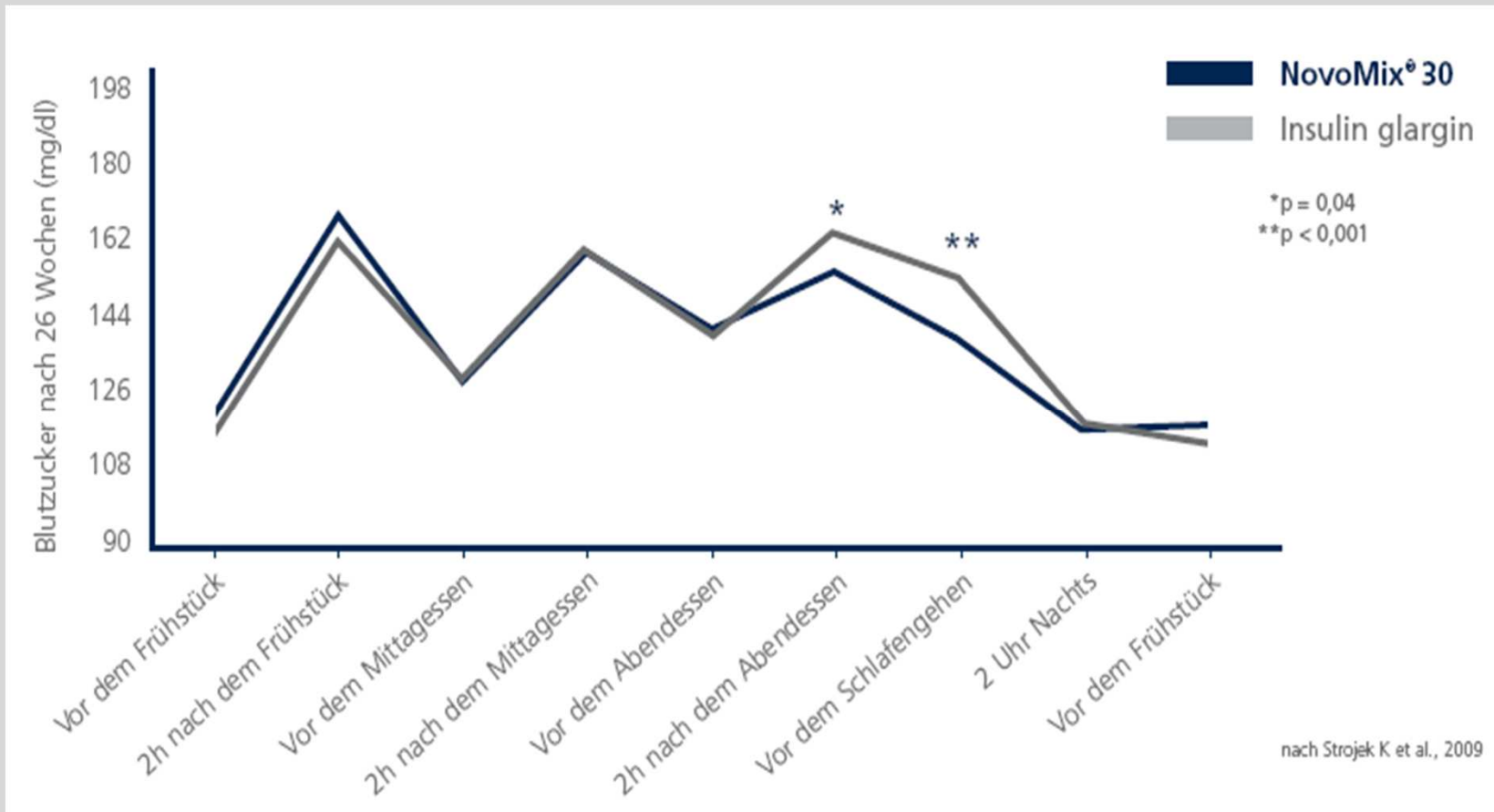
	NovoMix® 30	Insulin glargin
Patientenanzahl	231	238
Alter (Jahre $\pm$ SD)	55.9 $\pm$ 9.7	56.1 $\pm$ 10.0
Geschlecht (%): M/W	47/53	41/59
Gewicht (kg $\pm$ SD)	77.5 $\pm$ 14.6	77.3 $\pm$ 15.4
BMI (kg/m ² $\pm$ SD)	29.0 $\pm$ 4.6	29.1 $\pm$ 4.6
Bauchumfang (cm)	98.0 $\pm$ 10.9	98.8 $\pm$ 11.6
Diabetes Dauer (Jahre $\pm$ SD)	9.1 $\pm$ 5.8	9.5 $\pm$ 6.1
Ausgangs- HbA _{1c} (% $\pm$ SD)	8.5 $\pm$ 1.0	8.5 $\pm$ 1.1

NovoMix 30 vs. Lantus einmal abends HbA1c



NovoMix 30 vs. Lantus einmal abends

Blutzuckerprofile

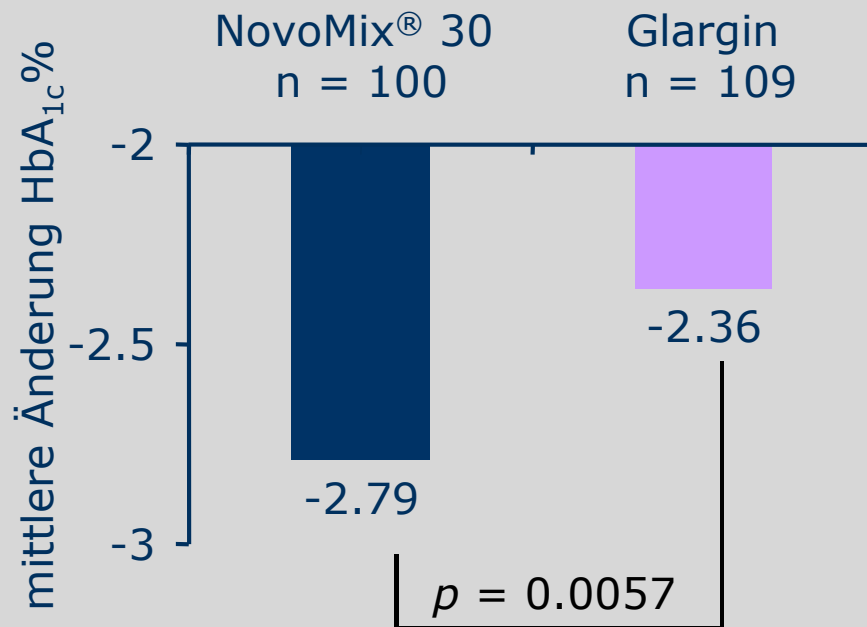


NovoMix 30 vs. Lantus einmal abends: Zusammenfassung und Schlußfolgerung

- Beide Therapieschemata erlauben eine wirkungsvolle Reduktion des HbA1c.
- Beide Insuline können nach dem Nüchternblutzucker titriert werden.
- NovoMix 30 ist signifikant besser wirksam als Lantus.
- Unter NovoMix 30 treten mehr leichte aber gleich viel schwere Hypoglykämien auf.
- Einmal abendlich NovoMix 30 ist daher ein adäquater, wirksamer Einstieg in die Insulintherapie des Typ-2 Diabetikers.

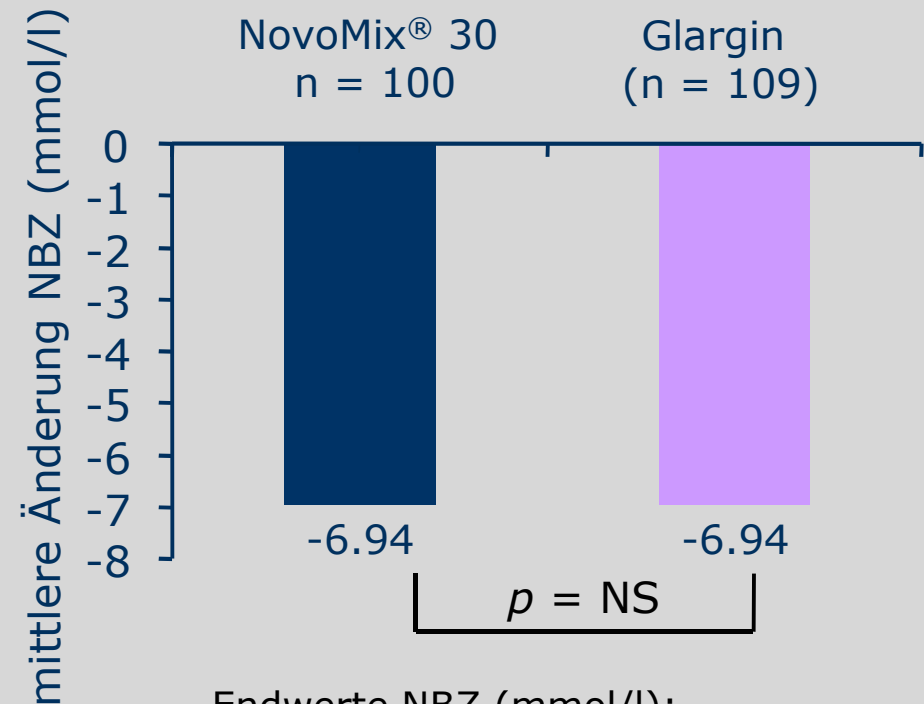
INITIATE: besseres HbA_{1c} und vergleichbarer NBZ unter NovoMix® 30 vs. Glargin

größere HbA_{1c}-Senkung



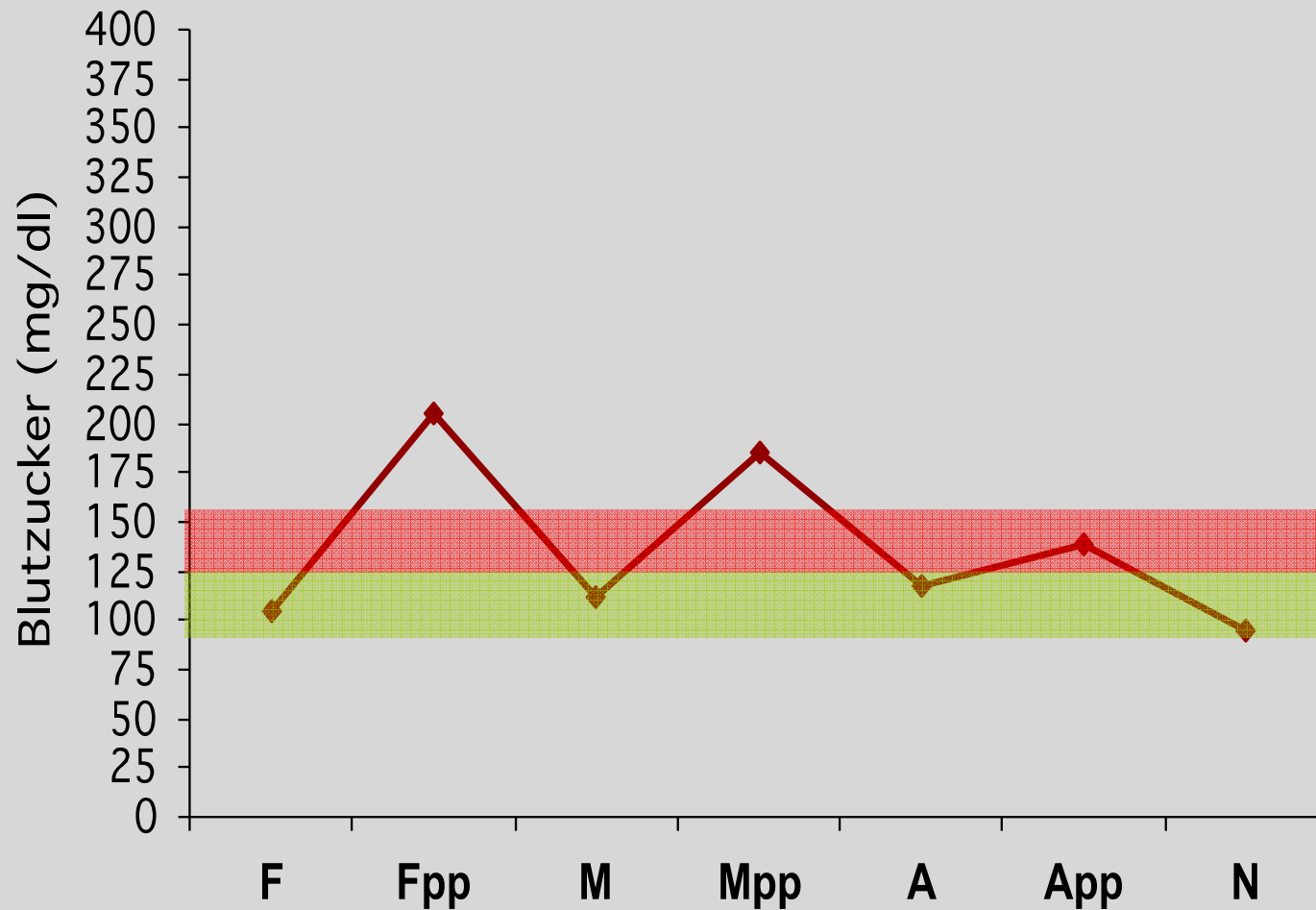
Endwerte HbA_{1c} (%):
NovoMix® 30 = 6.91
Glargin = 7.41

vergleichbare NBZ Senkung



Endwerte NBZ (mmol/l):
NovoMix® 30 = 7.05
Glargin = 6.5

Patientin S.R. 62 Jahre Prandiales Mischinsulin



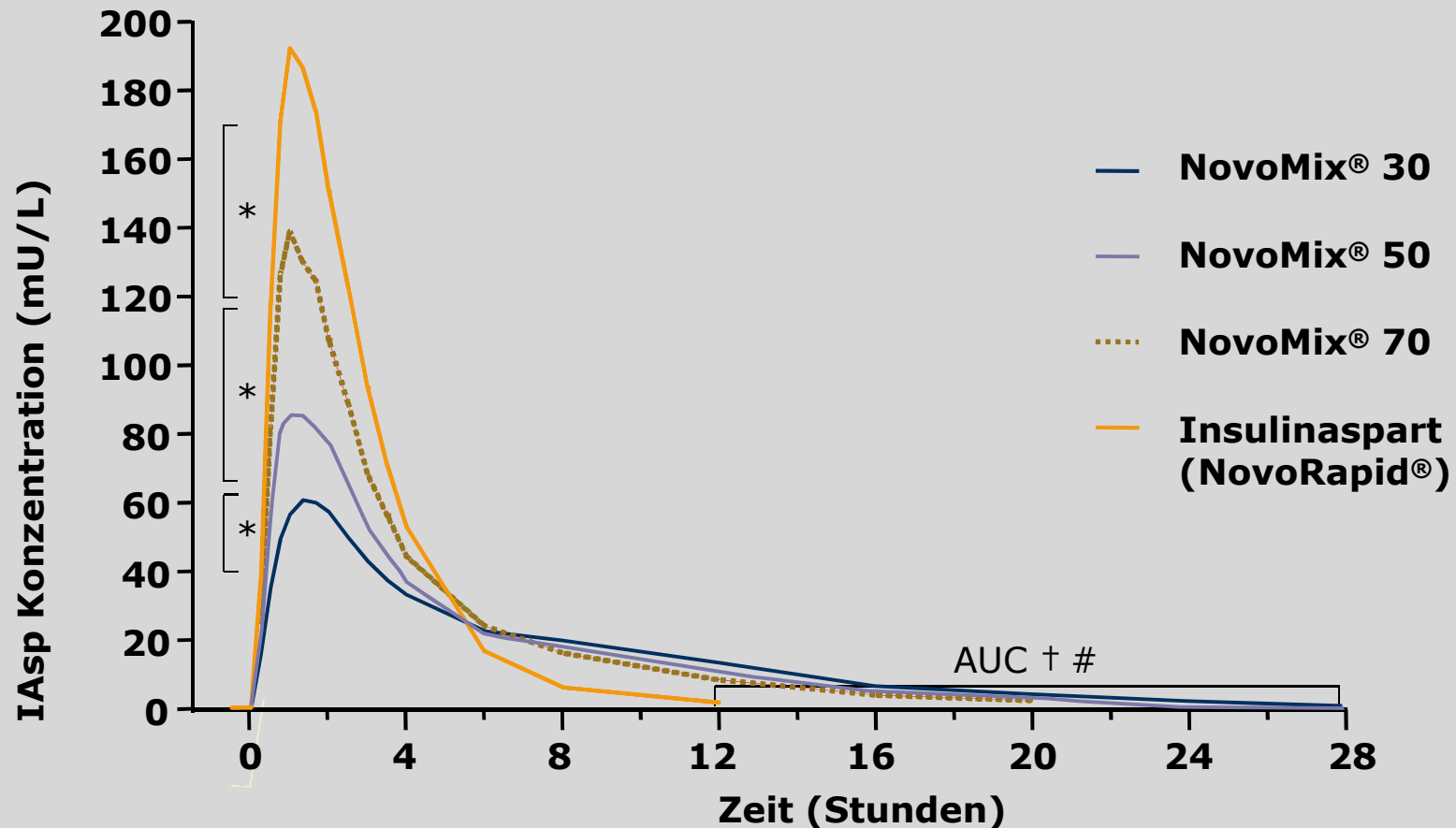
Metformin 1000 mg
NovoMix 30

1
24

22

1
18 IE

NovoMix 30/50/70: Pharmakokinetik - C-max



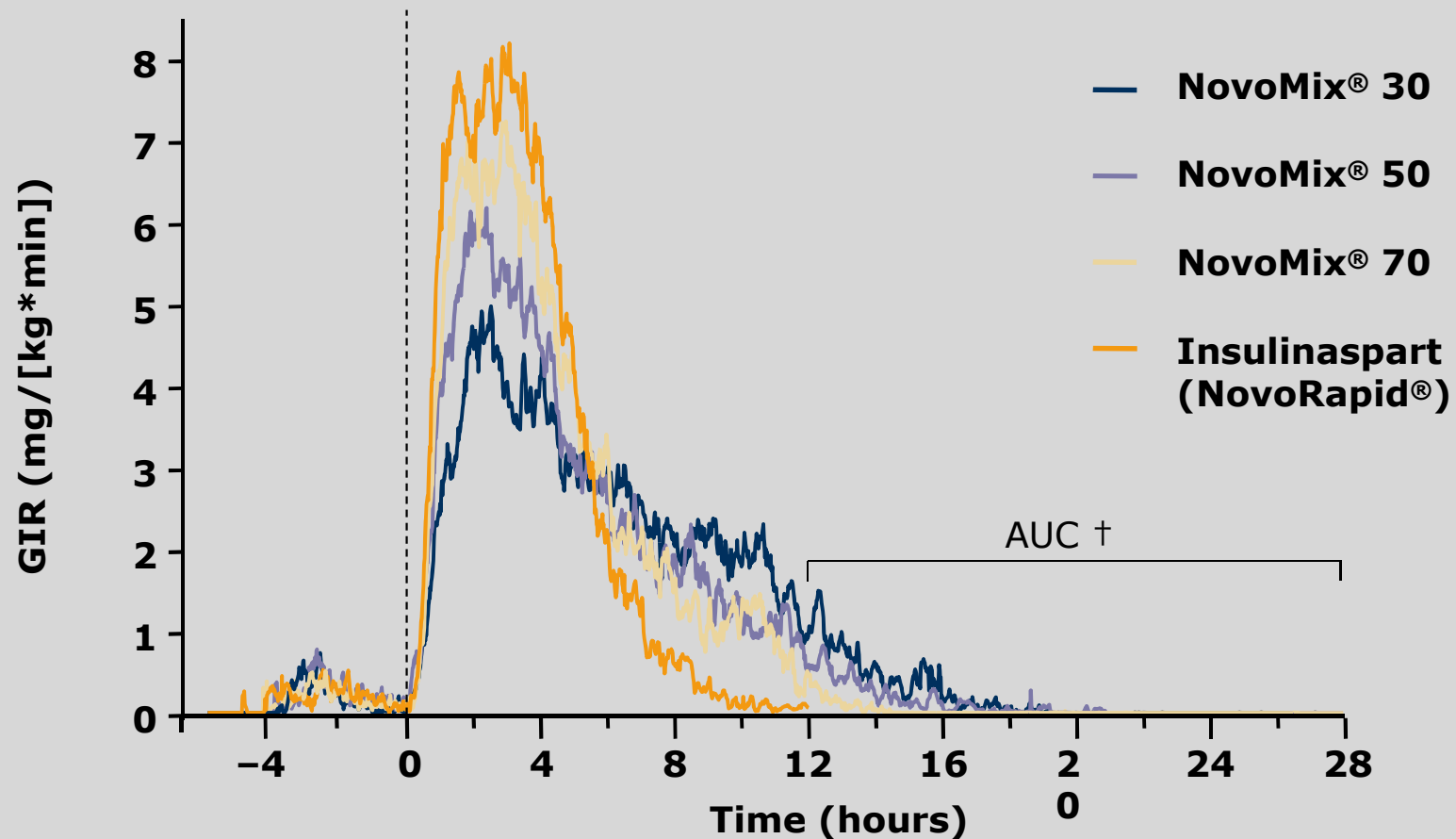
* $p < 0.01$ C_{max}

† $p < 0.01$ NovoMix® 70 vs. NovoMix® 30

$p < 0.01$ NovoMix® 50 vs. NovoMix® 30

Heise T et al Diab Technol Ther 2008; 10, 6: 479-485

NovoMix 30/50/70: Pharmakodynamik - GIR (Glukoseinfusionsrate)

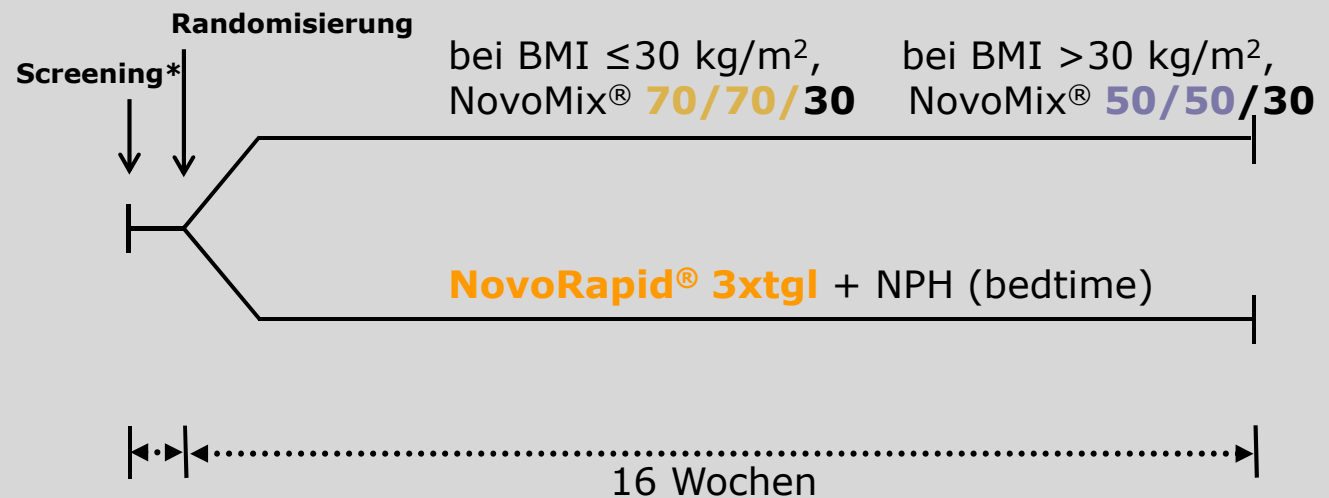


† $p < 0.05$ zwischen NovoMix® - Insulinen

NovoMix[®] 50 oder NovoMix[®] 70 vs. BBIT (Basis-Bolus Insulintherapie)

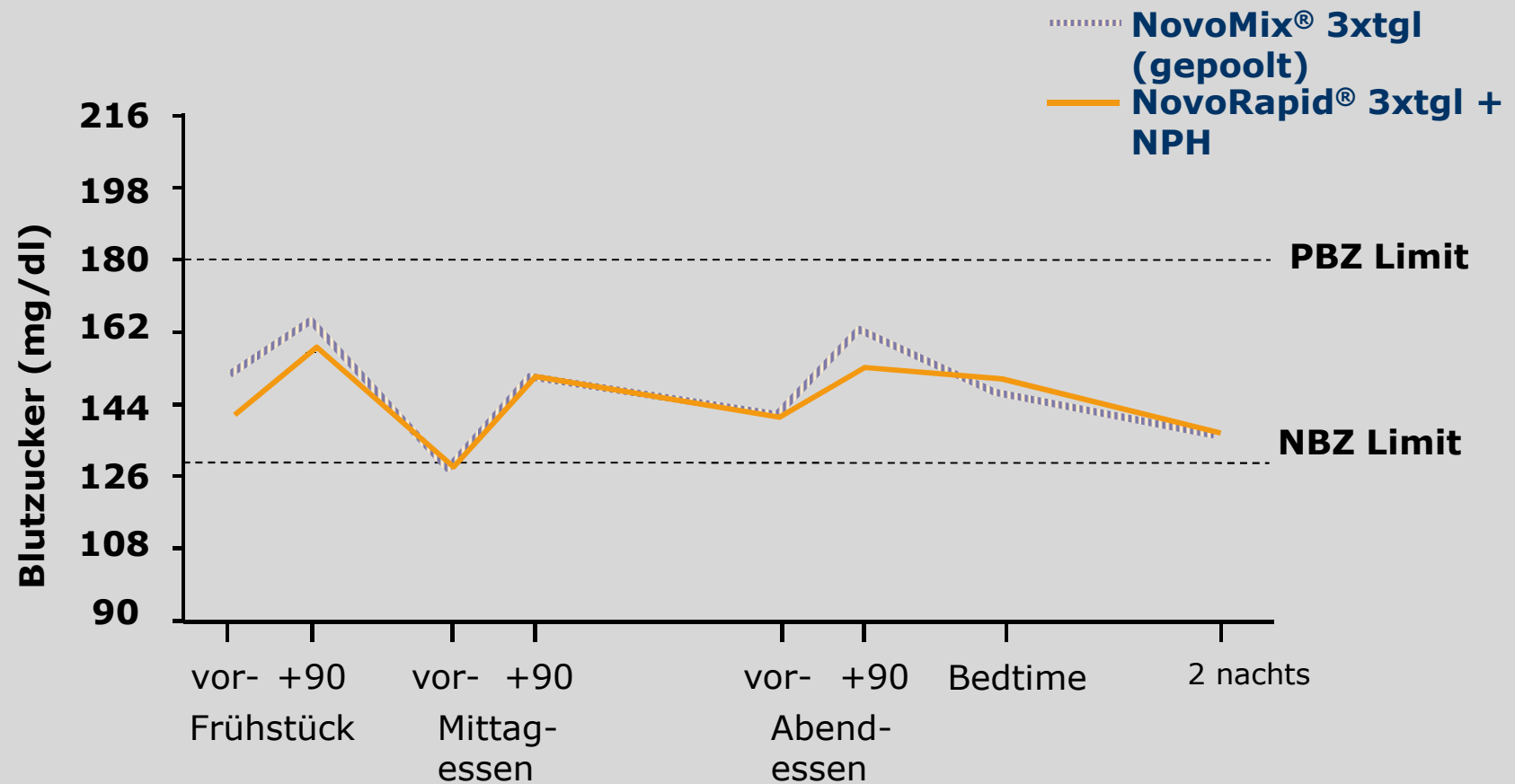
Einschlusskriterien

- T2DM (n=394)
- Vorbehandlung:
Humaninsulin oder
moderne Insuline 1
oder 2x/täglich ≥ 3
Monate $\pm$ OADs
- HbA_{1c}: 8.0–10.5%
- BMI: ≤ 35 kg/m²

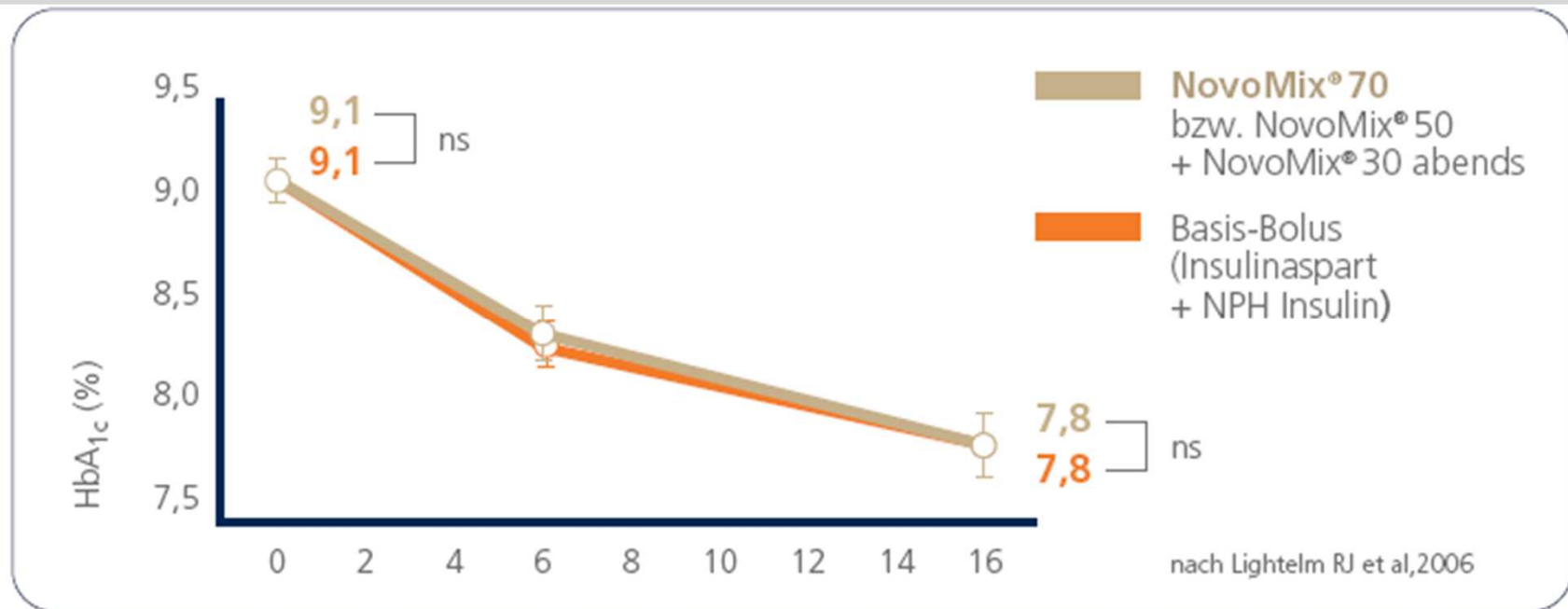


*alle OADs werden abgesetzt

Wirksamkeit (Blutzuckerprofil)

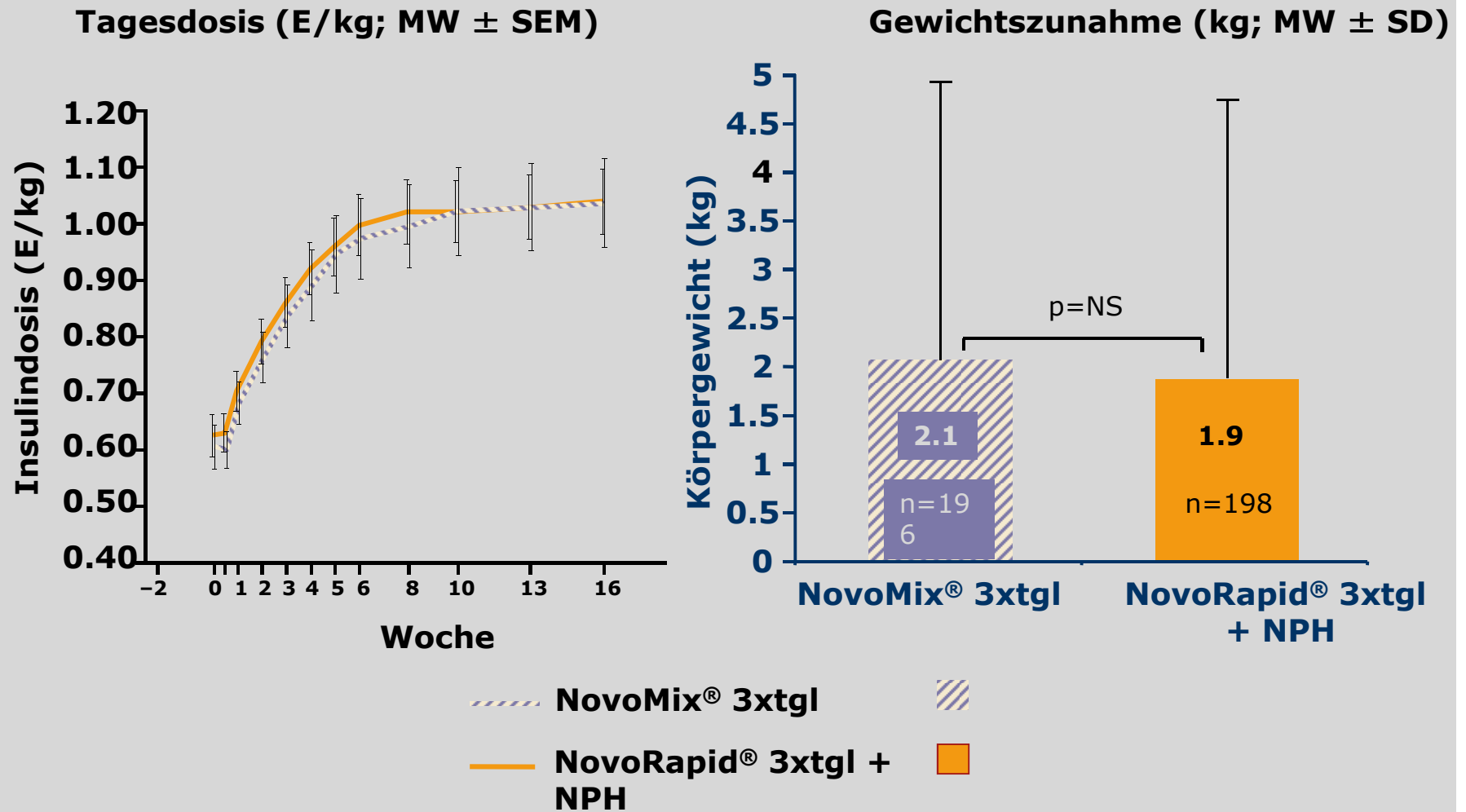


Vergleichbare Wirksamkeit mit der Basis-Bolus Therapie

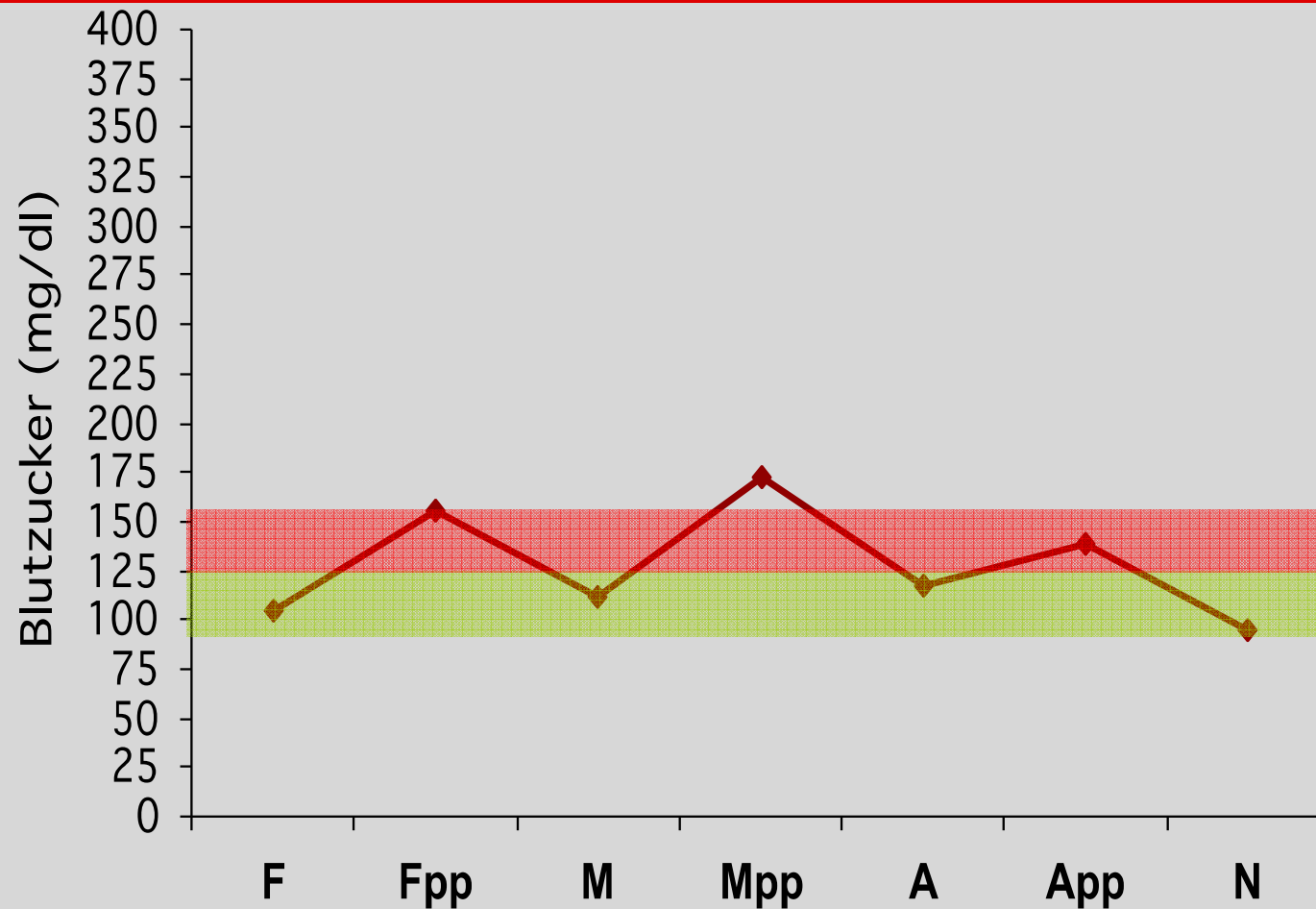


- Reduktion des HbA_{1c} vergleichbar (-1,3% über 16 Wochen)
- Rate an Hypoglykämien vergleichbar

Insulindosis / Gewichtsverlauf



Patientin S.R. 62 Jahre Prandiales Mischinsulin

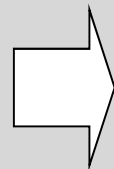


Metformin 1000 mg	1			1
NovoMix 30	0	0	18 IE	
NovoMix 70	20	18	0 IE	

NovoMix® 30 und NovoMix® 70 in der Therapiekaskade des Typ 2

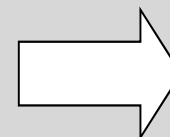
Stufe 1
Einfacher Start

1x täglich
NovoMix® 30
+/-Metformin
+/- SH



Stufe 2
aktuelle Intensivierung

2x / 3x täglich
NovoMix® 30
+/-Metformin



Stufe 3
Intensivierte CT

NovoMix®
+/-Metformin

70 / 70 / 30
70 / 70 / 70
andere Kombinationen
individuell zu
entscheiden

Zentrale Punkte die den Erfolg jeder Insulintherapie bedingen

- SHs bleiben bei einzeitiger Therapie
- Metformin (Glitazone ?) bleibt immer
- Rechtzeitige Insulinisierung ($\text{HbA1c} > 7.5\%$)
- **Treat to target**
- **Selbstanpassung der Insulindosis**