

# Einstieg in die supplementäre Insulintherapie zur Intensivierung der Behandlung des Typ 2 Diabetes – Daten zu Insulindosistitration und Blutzuckermonitoring aus der SIT-Studie

Rendschmidt T.<sup>1</sup>, Wizemann E.<sup>2</sup>, Milek K.<sup>3</sup>, Medding J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Novo Nordisk Pharma GmbH, Abteilung Medizin, Mainz, <sup>2</sup>Praxis Dr. Wizemann, Herrenberg, <sup>3</sup>Praxis Dr. Milek, Hohenmölsen, <sup>4</sup>Novo Nordisk Pharma GmbH, Abteilung Datenmanagement und Statistik, Mainz

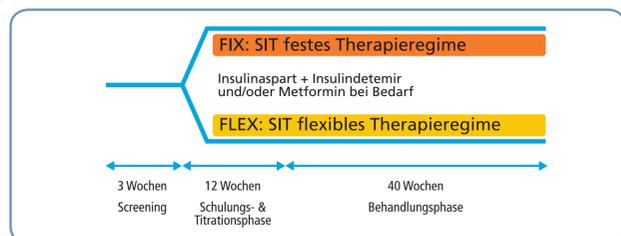


## Fragestellung

Obwohl die supplementäre Insulintherapie (SIT) in verschiedenen Varianten eine große Verbreitung unter deutschen Diabetologen hat, gibt es zur Therapieeinstieg in eine SIT bislang kaum wissenschaftliche Daten, die einen Leitfaden für ein strukturiertes Vorgehen in der Praxis darstellen könnten.

Die SIT-Studie untersuchte zwei unterschiedliche Konzepte zur Intensivierung eines bislang unzureichend eingestellten Typ 2 Diabetes: eine supplementäre Insulintherapie als flexibles Schema (FLEX) mit intensivem Blutzucker-(BZ)-monitoring sowie mahlzeitenadaptierter Insulindosisanpassung gegenüber einer SIT als einfaches Schema mit fester Dosierung und seltener BZ-Kontrolle (FIX). Neben Daten zu Effektivität und Sicherheit der beiden Therapieregime sollten als sekundäre Parameter auch das Vorgehen der Studienärzte in Bezug auf die Schulung, die Blutzuckermessung sowie die Insulindosierung erfasst werden.

## Abbildung 1 Studiendesign



## Methoden

Es wurde eine 52-wöchige, randomisierte, kontrollierte, Multicenter-Parallelgruppenstudie bei 62 Diabetologen in ganz Deutschland, (überwiegend in diabetologischen Schwerpunktpraxen) durchgeführt.

373 Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden in die beiden Gruppen FIX bzw. FLEX randomisiert. In beiden Gruppen sollte die Therapie zunächst mit Insulinaspart zu den Mahlzeiten sowie Metformin bei Bedarf begonnen werden. Bei persistierenden hohen Nüchternblutzuckerwerten, konnte Insulindetemir am Abend oder zur Nacht hinzukombiniert werden. Eine zweite (morgendliche) Gabe von Insulindetemir durfte nur eingeführt werden, wenn der Bedarf an Basalinsulin tagsüber durch einen relevanten Blutzuckeranstieg über 36 mg/dl (2,0 mmol/l) in einem Fastentest zuvor nachgewiesen worden war.

Neben Stoffwechselfparametern und Therapiezufriedenheit insbesondere während der Titrationsphase Schulungszeiten, Insulindosierungen und BZ-Messfrequenzen engmaschig erfasst.

Während der initialen 12-wöchigen Titrationsphase konnten die Studienärzte den Therapieeinstieg in Bezug auf Schulungsumfang, Dosisanpassung und BZ-Messfrequenz weitgehend selbst bestimmen. Vorgaben wurden dahingehend gemacht, dass die Gruppe FLEX, Kohlenhydratmenge in die Lage versetzt werden sollte, das Insulin entsprechend anzupassen und ggf. erhöhte Blutzuckerwerte durch zusätzliche Insulingaben zu korrigieren. In der Gruppe FIX gab es hingegen nur eine Basisschulung, die in der Gabe von festen Insulindosen zu den jeweiligen Mahlzeiten mündete.

Die Insulintitration wurde von den Studienärzten individuell ohne Protokollvorgaben durchgeführt. Auch die dazu benötigte Blutzuckermessfrequenz konnte anfangs in der Titrationsphase vom Studienarzt frei gewählt werden. Erst in der Behandlungsphase waren für die Gruppe FLEX tägliche Blutzuckertagesprofile mit 3–8 Messungen, hingegen für die Gruppe FIX nur maximal 2 Blutzuckertagesprofile pro Woche mit je 3–8 Messungen vorgeschrieben.

## Ergebnisse

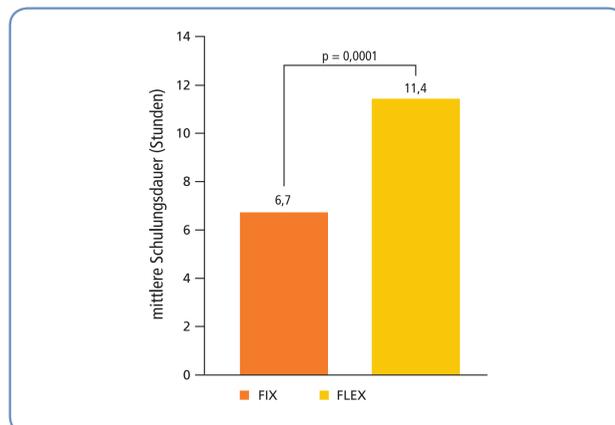
### HbA<sub>1c</sub>

Die Intention-to-treat-Analyse ergab nach 52 Wochen einen signifikanten HbA<sub>1c</sub>-Vorteil für die FLEX-Gruppe (FIX 6,97 ± 0,066; FLEX 6,72 ± 0,066; p=0,0074).

### Schulungsdauer

In der FLEX-Gruppe war die in der 12-wöchigen Schulungs- und Titrationsphase dokumentierte Schulungszeit signifikant länger (FLEX 11,40 ± 6,29 Stunden; FIX 6,70 ± 4,14 Stunden; p < 0,0001) (Abbildung 2).

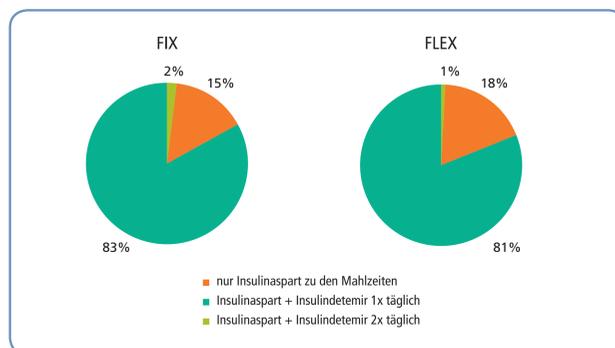
## Abbildung 2 Schulungsaufwand während der ersten 12 Wochen



### Therapieschema

Nachdem die Therapie zunächst nur mit kurz wirksamem Insulin zu den Mahlzeiten begonnen wurde, erhielten 82 % (FLEX) bzw. 85 % (FIX) der Patienten im Verlauf zusätzlich Insulindetemir. Wenn Insulindetemir eingesetzt wurde, wurde es in 98 % der Fälle als tägliche Einmalgabe verabreicht (Abbildung 3).

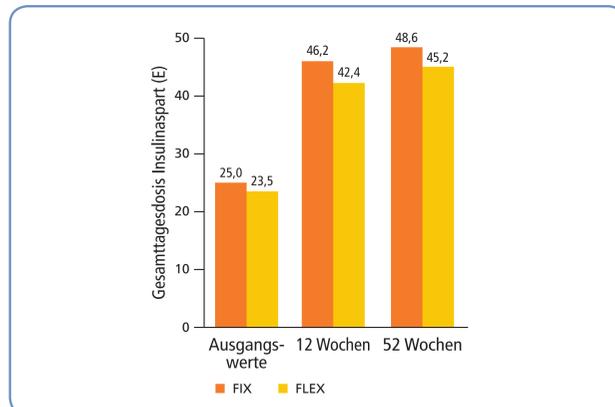
## Abbildung 3 Basis/Bolus Verteilung nach 52 Wochen



### Insulindosis

In beiden Gruppen wurde mit einer relativ niedrigen mittleren Insulinaspart-Tagesdosis begonnen (FLEX 23,5 ± 15,2 E; FIX 25,0 ± 12,8 E; Unterschied nicht signifikant). Die Startdosis wurde während der Titrationsphase gleichermaßen gesteigert (FLEX auf 42,4 ± 29,5 E; FIX auf 46,2 ± 25,2 E; Unterschied nicht signifikant) und veränderte sich im weiteren Verlauf nur noch gering (FLEX 45,2 ± 34,4 E; FIX 48,6 ± 27,9 E; Unterschied nicht signifikant) (Abbildung 4a).

## Abbildung 4a Insulinaspart-Dosis im Verlauf

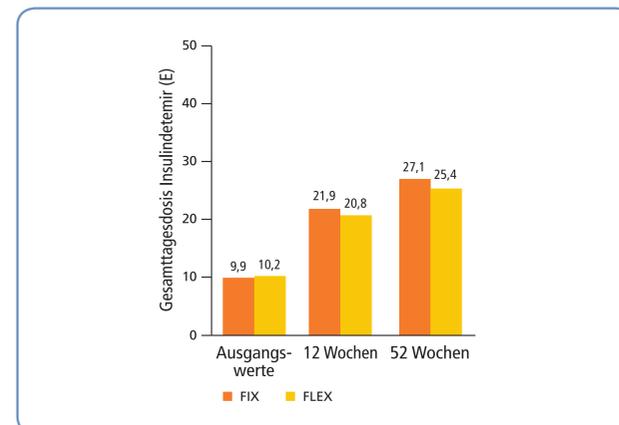


Die Insulindetemir Startdosis wurde im Mittel gemäß den Dosierungsempfehlungen relativ gering gewählt (FLEX 10,2 ± 6,1 E; FIX 9,9 ± 5,3 E). In der Titrationsphase wurden diese Dosen auf FLEX 20,8 ± 11,6 E bzw. auf FIX 21,9 ± 12,0 E gesteigert. Im Gegensatz zu kurz wirksamem Insulin erfolgte hier eine weitere relevante Steigerung der Dosis in beiden Gruppen bis Studienende auf 25,4 ± 17,2 E (FLEX) bzw. 27,1 ± 16,4 E (FIX) (Abbildung 4b).

Trotzdem blieb der Nüchtern-Blutzucker nach 52 Wochen mit 129 ± 2,18 (FLEX) bzw. 135 ± 2,20 mg/dl (FIX) im Mittel weiter erhöht (Differenz n.s.).

54,7 % (FLEX) bzw. 63,7 % (FIX) der Pat. erhielten zusätzlich zur Insulintherapie noch Metformin (Unterschied nicht signifikant).

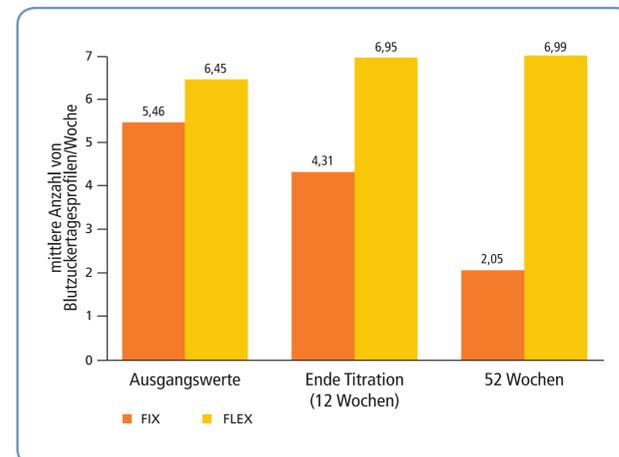
## Abbildung 4b Insulindetemir-Dosis im Verlauf



### Therapiekontrolle

Zu Beginn der Titrationsphase lag die empfohlene Messhäufigkeit im Mittel bei 6,36 ± 1,68 Tagesprofilen/Woche mit je 4,90 ± 1,38 Messungen (FLEX) und bei 4,93 ± 2,44 Tagesprofilen/Woche mit je 4,87 ± 1,55 Messungen (FIX) (Abbildung 5).

## Abbildung 5 Messhäufigkeit beim Einstieg in die SIT



Die Patienten zeigten anhand der dokumentierten Blutzuckerwerte in den Tagebüchern eine hohe Compliance mit den Empfehlungen der Studienärzte zur Messhäufigkeit.

### Weitere Ergebnisse

- Sowohl die Ergebnisse der Auswertung der Therapiezufriedenheit als auch die der Lebensqualität zeigten keine signifikante Änderung über den Studienzeitraum oder signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es bestand jedoch in beiden Gruppen ein Trend zu einer leicht verbesserten Therapiezufriedenheit im Vergleich von Studienanfang zu Studienende.
- Die Rate an Hypoglykämien und anderen unerwünschten Ereignissen war niedrig, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten nicht auf.

## Schlussfolgerungen

- Mit einer SIT im flexiblen Schema kann eine signifikante HbA<sub>1c</sub>-Verbesserung gegenüber einem fixen Schema erreicht werden. Allerdings besteht ein erhöhter Ressourcenaufwand an Schulungszeit und Blutzucker-Monitoring.
- Zum Einstieg in die Therapie werden während der initialen Insulindosisfindung im Mittel ca. 4–5 Blutzuckertagesprofile pro Woche für das Schema FIX und 5–6 Blutzuckertagesprofile für das Schema FLEX mit je 4–5 Messungen pro Tagesprofil benötigt.
- Während der Behandlungsphase sind ca. 2 Blutzuckertagesprofile pro Woche ausreichend, um eine sichere und effektive Therapie nach dem FIX Schema zu ermöglichen.
- Über 80 % der Patienten benötigten eine Kombination aus Insulinaspart zu den Mahlzeiten und Insulindetemir einmal täglich.
- Um ehrgeizige Therapieziele zu erreichen, scheint nach dem Einstieg eine Steigerung der Tagesinsulindosen auf im Mittel ca. 45–50 E für Insulinaspart sowie ca. 30 E für Insulindetemir nötig zu sein.