

Persönliche PDF-Datei für Monika Flury, Alexander Eckert, Nicolin Datz, Thomas Kapellen, Claudia Boettcher, Klemens Raile, Johannes Wolf, Birgit Rami-Merhar, Beate Karges, Andreas Neu, Reinhard Walter Holl

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Entwicklung der
Insulintherapie in der
pädiatrischen Diabetologie-
Auswertung des DPV-
Registers von 1995-2021

Diabetologie und Stoff-
wechsel

2023

10.1055/a-2004-4449

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Diabetologie und Stoffwechsel* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 1861-9002



Thieme

Entwicklung der Insulintherapie in der pädiatrischen Diabetologie- Auswertung des DPV-Registers von 1995-2021

Development of insulin therapy in paediatric diabetology- analysis from the DPV registry (1995-2021)

Autorinnen/Autoren

Monika Flury¹, Alexander Eckert^{2, 3}, Nicolin Datz⁴, Thomas Kapellen^{5, 6}, Claudia Boettcher⁷, Klemens Raile⁸, Johannes Wolf⁹, Birgit Rami-Merhar¹⁰, Beate Karges¹¹, Andreas Neu¹², Reinhard Walter Holl^{2, 3}

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Germany
- 2 Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Universität Ulm, Ulm, Germany
- 3 DZD, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, Neuherberg, Germany
- 4 Diabetologie, Endokrinologie und Allgemeine Pädiatrie, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover, Germany
- 5 Kinderendokrinologie und Diabetologie, MEDIAN Kinderklinik "Am Nicolausholz", Bad Kösen, Germany
- 6 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Leipzig, Leipzig, Germany
- 7 Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Inselspital Universitätsspital Bern Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Bern, Switzerland
- 8 Klinik für Pädiatrie m.S. Endokrinologie und Diabetologie, Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany
- 9 Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Paderborn, Germany
- 10 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria
- 11 Sektion Endokrinologie und Diabetologie, RWTH Aachen, Universitätsklinikum, Aachen, Germany
- 12 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany

Schlüsselwörter

Insulintherapie, Typ 1 Diabetes, Normalinsulin, Analoginsulin

Key words

Insulin therapy, type 1 diabetes, human insulin, analog insulin

eingereicht 07.11.2022

akzeptiert 28.12.2022

Artikel online veröffentlicht 13.01.2023

Bibliografie

Diabetologie

DOI 10.1055/a-2004-4449

ISSN 1861-9002

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Monika Flury

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Germany

Monika.Flury@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz von Insulin zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 beim Menschen hat vor 100 Jahren erstmals zum Überleben betroffener Patienten nach Manifestation der Erkrankung geführt. War zuvor die Diagnose mit der Gewissheit verknüpft, dass es sich um eine unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung handelt, wurde mit dem Einsatz des Hormons Insulin ab 1922 die Perspektive eröffnet, den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen und die Prognose für die Patienten damit zu verbessern.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse von 92366 Patienten eines pädiatrischen Patientenkollektivs aus Deutschland, Österreich, Luxemburg und der Schweiz im Hinblick auf den Einsatz der verschiedenen Insulinarten im Zeitraum 1995–2021.

Der Anteil der Insulinanaloga stieg insbesondere seit dem Jahr 2000 stark an, auch da die Nutzung von Insulinpumpen mit Analoginsulin im Vergleich zur intensivierten Insulintherapie mit Pen für alle Altersgruppen deutlich anstieg. Bereits im Jahr 2010 betrug der Anteil der Insulinanaloga in der Diabetestherapie bei Kindern insgesamt > 60%.

Im Jahr 2022 können Diabetologen auf mehr als zehn Insulinarten und mindestens fünf verschiedene Therapieformen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 zurückgreifen.

ABSTRACT

One hundred years ago, the use of insulin to treat type 1 diabetes mellitus in humans led to the survival of affected patients. While the diagnosis was previously linked to the certainty that the disease was immediately life-threatening, the use of the hormone insulin from 1922 on opened the prospect of positively influencing the course of the disease and thus improving the prognosis for the patients.

The aim of this work is the analysis of 92,366 patients in a pediatric patient collective from Germany, Austria, Luxembourg,

and Switzerland focusing on the use of the various types of insulin from 1995–2021.

The proportion of insulin analogues has increased rapidly since 2000, also because the use of insulin pumps with analogue insulin compared to intensified insulin therapy via pen increased significantly for all age groups. In 2010, the use of insulin analogues in diabetes therapy in children was > 60 %.

In 2022, diabetologists have access to more than ten types of insulin and at least five different forms of therapy to treat type 1 diabetes mellitus.

Einleitung

Der Einsatz von Insulin zur Therapie des Diabetes mellitus beim Menschen begann 1922 mit der Behandlung des 13-jährigen Leonard Thompson durch Frederik Banting. Wenige Monate später setzte die kanadische Kinderärztin Gladys Lilian Boyd Insulin bei einem 11-jährigen Mädchen im diabetischen Koma erfolgreich ein. Im Verlauf veröffentlichte sie eine Übersicht über 20 mit Insulin behandelte Kinder. Das zu dieser Zeit eingesetzte Insulin stammte aus den Bauchspeicheldrüsen von Tieren (Hund, Schwein, Rind) und führte nicht selten zu bedrohlichen allergischen Reaktionen beim Menschen. Ab 1923 wurde Insulin in größeren Mengen industriell zunächst in den USA, England und Dänemark produziert [1].

Die Extraktion und Verarbeitung des tierischen Insulins wurden seither optimiert und Verunreinigungen möglichst geringgehalten. Die semisynthetische Herstellung von Humaninsulin aus Schweineinsulin und die biosynthetische Herstellung mittels gentechnischer Verfahren führten Ende der 1980er Jahre zum weitgehenden Verschwinden tierischer Insuline aus der Therapie des Diabetes mellitus beim Menschen [2, 3]. In den folgenden Jahren kamen zunehmend neu entwickelte Insuline mit unterschiedlichen Wirkprofilen auf den Markt, sodass wir heute, 100 Jahre nach dem ersten Einsatz von Insulin am Menschen, auf eine Vielzahl von Insulinarten zur Therapie zurückgreifen können [4, 5, 6].

Ziel der Therapie heute ist nicht mehr das *reine Überleben*, sondern eine stabile diabetische Stoffwechsellage, die dem betreffenden Kind eine normale kindliche Entwicklung und Teilhabe, dem Erwachsenen das gewünschte Berufs- und Privatleben ohne schwerwiegende Folgeerkrankungen ermöglicht.

Sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten zeigte sich nach Markteinführung neu zugelassener Insulinpräparate jeweils ein zügiger Anstieg des Anteils von Analoginsulinen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 [7].

Hintergrund

Ziel ist die Darstellung der Verwendung der unterschiedlichen Insulinarten im zeitlichen Verlauf seit 1995 bis 2021. Dafür erfolgte die Auswertung der DPV-Daten von 92366 Patienten < 18 Jahre aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg.

Fragestellung

Wie veränderte sich der Einsatz der verschiedenen Insuline in der Kinderdiabetologie in den deutschsprachigen Ländern seit 1995 bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes? Wie änderte sich das Verhältnis der Nutzung von langwirksamen Insulinen, Normal- und Analoginsulinen über die Zeit?

Die Auswertung soll für unterschiedliche Altersklassen (< 6 Jahre; 6- < 12 Jahre; 12- < 18 Jahre) erfolgen und die verschiedenen Therapieformen (CT, ICT, CSII incl. SUP und AID) berücksichtigt werden.

Methoden

Diese Analyse basiert auf der Datenbank der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV). Die DPV-Datenbank enthält Daten aus spezialisierten Diabetes-Versorgungszentren, Krankenhäusern und Facharztpraxen und bietet eine nahezu vollständige Erfassung der pädiatrischen Diabetespatienten in den teilnehmenden Ländern (> 90 % in Deutschland). Das elektronische Patientendatensystem wird zur standardisierten Dokumentation diabetes-relevanter Parameter eingesetzt (siehe <http://www.d-p-v.eu>). Die lokal dokumentierten Daten werden halbjährlich als verschlüsseltes Archiv in pseudonymisierter Form an die Universität Ulm übermittelt. Die Daten werden auf Konsistenz und Plausibilität geprüft und anschließend in einer anonymisierten, kumulativen Datenbank zusammengefasst. 511 Diabeteszentren aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg stellten dem Register bis März 2022 Daten in Bezug auf Diabetesbehandlung und Behandlungsverlauf zur Verfügung. Zur vorliegenden Auswertung trugen 417 Zentren bei.

Eingeschlossen wurden alle Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) mit T1 D aus Deutschland, Österreich, Luxemburg und der Schweiz, die seit 1995 mindestens einmal im DPV-Register dokumentiert wurden und bei denen Informationen zur Insulinbehandlung vorlagen (n = 92.366) (► **Abb. 1**).

(► Tab. 1 Patientendeskription)

In der DPV-Auswertung werden Insulin detemir und glargin U100 den langwirksamen Insulinanaloge der 1. Generation zugeordnet, unter den langwirksamen Analoginsulinen der 2. Generation werden Insulin degludec und Insulin glargin U300 subsummiert. Im Bereich der Prandialinsuline finden sich Insulin aspart, Insulin lispro und Insulin glulisin unter den schnellwirksamen

Analoginsulinen, zu den ultraschnellwirksamen Analoginsulinen zählen *faster-acting* Insulin aspart und *ultra rapid* Insulin lispro.

Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit SAS (Statistical Analysis Software, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) Version 9.4, Built TS1M7, auf einem Zentralrechner mit Windows Server (2016) erstellt.

Die Deskriptive Analyse erfolgte im jeweiligen ersten und aktuellsten Behandlungsjahr der Patienten. Stetige Variablen werden als Median mit unterem und oberem Quartil (Q1; Q3) dargestellt und binäre Variablen als % angegeben.

Für die Darstellung der einzelnen Insulinarten über die Jahre 1995–2021 wurde der Anteil von Zink-Insulinen, NPH-Insulin und langwirksamen Analoginsulinen der 1. und 2. Generation (langwirksame Insuline) sowie der Anteil von Normalinsulin, schnellwirksamen Analoginsulinen und ultraschnellen Insulinanaloga (schnellwirksame Insuline) analysiert: Dafür wurden logistische Regressionsmodelle, adjustiert für Altersgruppen (<6, 6<12, 12-<18), Geschlecht und

Diabetesdauer-Gruppen (<2, 2-<5, ≥5 Jahre) über die aggregierten Daten je Patient und Kalenderjahr verwendet.

Wenn ein Patient in einem Jahr mehrere langwirksame oder mehrere schnellwirksame Insuline verwendete, wurde jeweils die aktuellere Insulinart verwendet. Die Reihenfolge war hier bei den langwirksamen Insulinen: Analoga 2. Generation > Analoga 1. Generation > Zinkinsulin > NPH. Bei den schnellwirksamen Insulinen wurde folgendermaßen hierarchisiert: ultraschnellwirksame Analoga > schnellwirksame Analoga > Normalinsulin. Für die Auswertung der lang-/schnellwirksamen Insuline über die Jahre wurde jeweils nur das Patientenkollektiv verwendet, das auch lang-/schnellwirksame Insuline verwendete.

Für die Regressionsmodelle der langwirksamen Insuline wurden nur Patienten mit Injektionstherapie eingeschlossen, Patienten mit Pumpentherapie wurden ausgeschlossen. Alle Auswertungen wurden zusätzlich stratifiziert für Altersgruppen vorgenommen und für die schnellwirksamen Insuline wurde zusätzlich nach Spritzen-/Pumpentherapie stratifiziert.

Ergebnisse

In den vorliegenden Auswertungen wird die Nutzung der verschiedenen Insuline im zeitlichen Verlauf seit 1995- 2021 dargestellt.

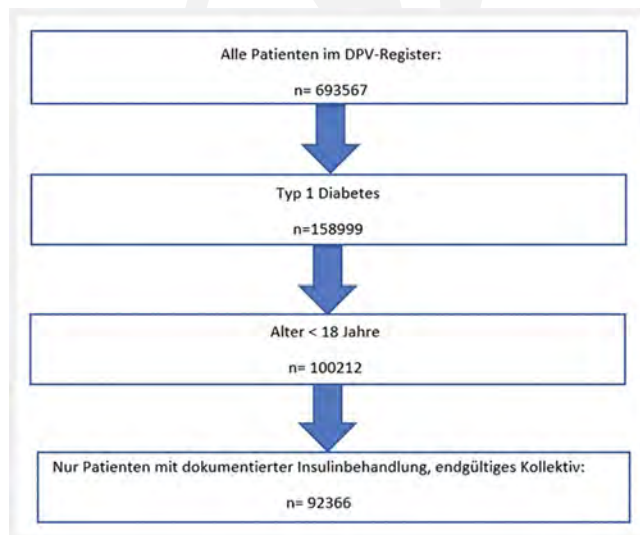
Im untersuchten Zeitraum wurde die Mehrheit der Patienten initial auf eine intensivierte Insulintherapie mit Pen eingestellt, im Verlauf der Erkrankung nahm der Anteil der Pumpentherapie deutlich zu.

Seit ca. 20 Jahren ist der Trend zum vermehrten Einsatz der Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen festzustellen, der ab 2016 zur überwiegenden Nutzung von CSII im Vergleich zu CT bzw. ICT bei jungen Patienten führte (> 50%). Heute liegt der Anteil der Insulinpumpentherapie bei etwa 60%.

Der Einsatz einer konventionellen Insulintherapie ist im letzten Behandlungsjahr noch für 6% der Patienten dokumentiert.

1. Einsatz von Normalinsulin und schnellwirkenden Analoga der 1. und 2. Generation seit 1995

Zu Beginn der vorliegenden Auswertung lag der Gesamtanteil von Normalinsulin in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kin-



► **Abb. 1** Auswahl der Studienpopulation.

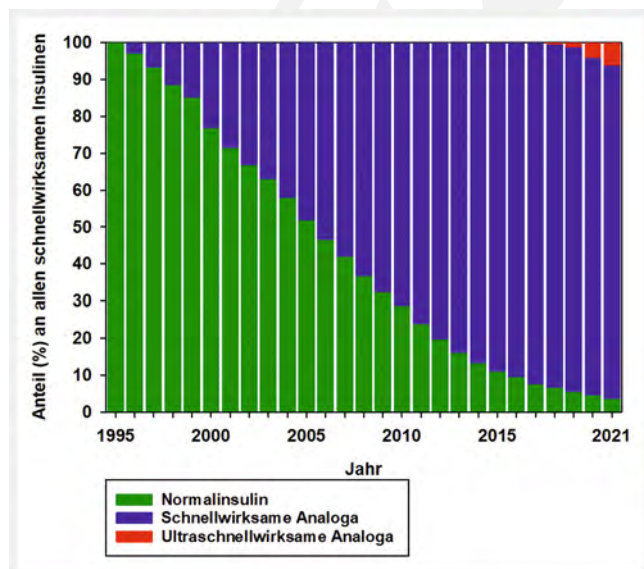
► **Tab. 1** Patientendeskription mit Angabe von Alter, HbA1c und Diabetesdauer im jeweiligen ersten und aktuellsten Behandlungsjahr.

Patienten < 18 J. Typ 1 mit Insulintherapie	n = 92366		
Zeitraum	1995–2021		
Datenstand	März 2022		
Patientenjahre	491.202		
Anteil männlich	53,4 %		
Alter bei Diabetes-manifestation (J)	8,9 (5,2; 12,1)		
		Erstdokumentation	Aktuellste Dokumentation
Alter (J)		10,6 (6,9;13,6)	16,2 (12,5;17,6)
HbA1c (MOM-DCCT, %)		7,1 (6,3;8,1)	7,8 (7,0;8,9)
Diabetesdauer (J)		0,2 (0,1;1,0)	5,2 (2,2;8,7)

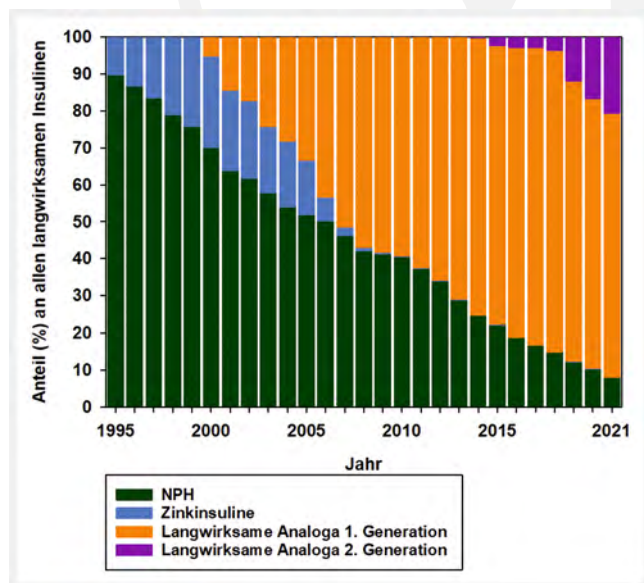
den und Jugendlichen noch bei 99,6%. Alternativ kamen ab 1996 bereits die ersten schnellwirksamen Analoga zum Einsatz. Ab dem Jahr 2008 überzog nun der Anteil von schnellwirksamen Analoga gegenüber der Verwendung von Normalinsulin deutlich (63,1 % vs. 36,8%). Im Jahr 2021 liegt die Nutzung von schnell- und ultraschnellwirksamen Analoginsulinen bei 96,4% im Vergleich zu Normalinsulin (3,6%) (► **Abb. 2**).

2. Einsatz von NPH-Insulin, Zink-Insulin und langwirkenden Analoga der 1. und 2. Generation seit 1995

Im Bereich der langwirksamen Basalinsuline lässt sich ebenso eine deutliche Dynamik erkennen (► **Abb. 3**). Betrug der Anteil des



► **Abb. 2** Schnellwirksame Insuline von 1995–2021 – Gesamtgruppe.



► **Abb. 3** Langwirksame Insuline von 1995–2021- Gesamtgruppe.

NPH-Insulins im Jahr 1995 noch 89 %, so sank der Anteil im Jahr 2006 auf etwa 50 %. Im Jahr 2021 lag der Anteil der Verwendung von NPH-Insulin bei 8,1 %.

Für Zinkinsuline bildet sich ein etwas anderer Nutzungsverlauf ab. Hier sehen wir seit 1995 einen Anstieg von zunächst 10,2% auf 24,7% im Jahr 2000. Allerdings sank dieser Anteil bis zum Jahr 2008 auf < 1%, nachdem die Produktion von Semilente-Insulin in Deutschland im Jahr 2006 eingestellt worden war.

Nach Markteinführung der ersten langwirksamen Insulinanaloga im Jahr 2000, stieg der Anteil in unserer Patientengruppe bereits 2001 auf 14,4%. Im Jahr 2008 lösten diese Analoga das NPH-Insulin als zuvor hauptsächlich eingesetztes Basalinsulin ab (56,9% vs. 42,2%). Im Jahr 2021 lag der Anteil langwirksamer Insulinanaloga der 1. Generation bei Kindern und Jugendlichen mit Spritzen-therapie bei 71,3%.

Seit 2013 kamen zusätzlich langwirksame Insulinanaloga der 2. Generation zum Einsatz und erreichten in unserer Patientengruppe im Jahr 2021 einen Anteil von 20,5%.

3. Insulinnutzung im Zusammenhang mit Alter und Therapieform (CT/ ICT/ CSII incl. SUP)

Der Anteil der langwirksamen Analoga an allen langwirksamen Insulinen (► **Abb. 4**) stieg zügig nach Markteinführung des ersten Präparates bei der Gruppe der 12-< 18-Jährigen innerhalb von fünf Jahren auf ca. 40% und nach zehn Jahren bereits auf knapp 80% an und lag im Jahr 2021 bei ca. 95%. Auch bei den 6-< 12-Jährigen stieg die Nutzung bis zum Jahr 2021 auf etwa 85% an.

Bei den <6-Jährigen kam es ab dem Jahr 2011 zum vermehrten Einsatz, sodass der Anteil in dieser Altersgruppe bei Pentherapie im Jahr 2021 etwa 65% betrug.

Allerdings spielt diese Therapieform in der zuletzt genannten Altersgruppe kaum mehr eine Rolle, da bei Kleinkindern bereits mit Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zu ca. 90% mit einer Insulinpumpentherapie begonnen wird.

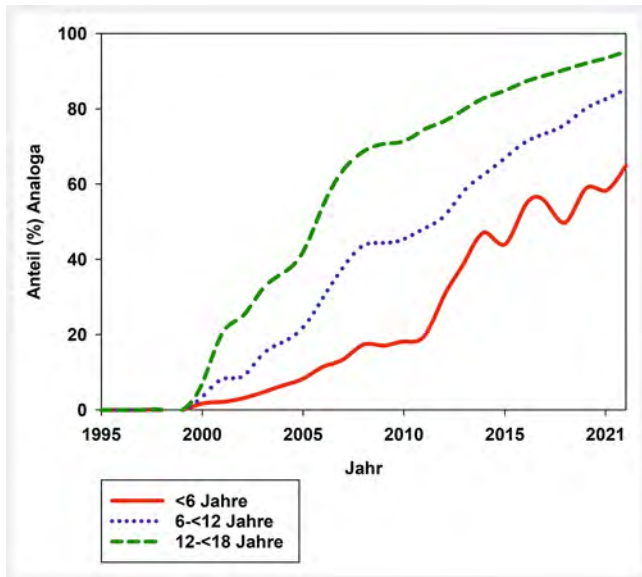
Die Entwicklung der schnellwirksamen Analoginsuline führte bei den 12-< 18-Jährigen nach Zulassung ab 1996 zum unmittelbaren Einsatz in der Therapie, zeitlich verzögert entschlossen sich die Kinderdiabetologen auch bei den <6-Jährigen und den 6-< 12-Jährigen zum Einsatz der neu entwickelten Insuline. Der Anteil dieser schnellwirksamen Insulinanaloga an allen zur Verfügung stehenden Prandialinsulinen betrug im Jahr 2010 in allen Altersgruppen etwa 70%, im Jahr 2021 >95% (► **Abb. 5**).

Der Anteil der schnell- und ultraschnellwirksamen Insulinanaloga im Rahmen einer Spritzen-therapie betrug in der Gesamtgruppe ab dem Jahr 2008 > 50%, im Jahr 2021 wurden diese bei Mehrfachinjektionstherapie zu etwa 91,7% eingesetzt, der Anteil des Normalinsulins sank und lag nur noch bei ca. 8,3%.

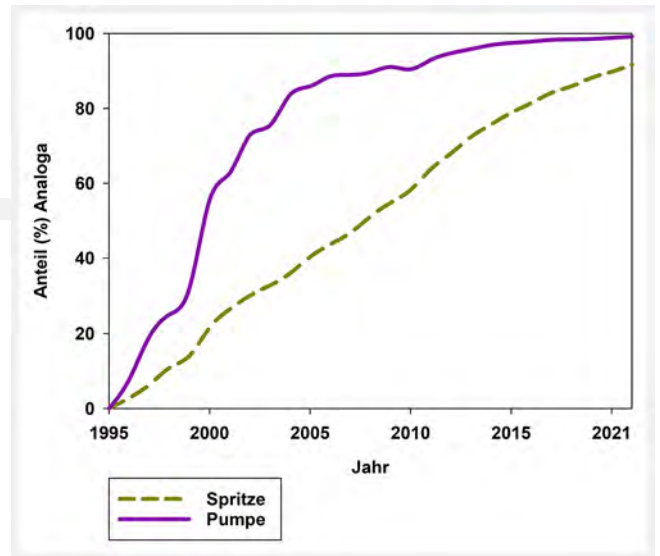
Der Anteil der ultraschnellwirksamen Insulinanaloga (*faster-acting insulin aspart*) stieg seit ihrer Markteinführung im Jahr 2017 auf 6,9% im Jahr 2021.

Der Anteil der Insulinpumpentherapie lag in unserer Patientengruppe im Jahr 1995 bei < 1%, im Jahr 2010 bei ca. 37,9%, im Jahr 2021 bei etwa 60%.

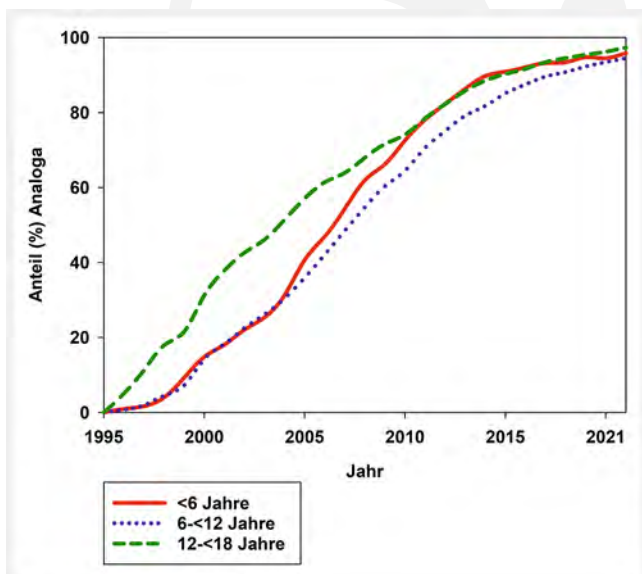
Zu Beginn unserer Auswertung im Jahr 1995, lag der Anteil des Normalinsulins in der Insulinpumpe bei unseren Patienten



► **Abb. 4** Anteil der langwirksamen Analoga an allen langwirksamen Insulinen: 1995–2021, stratifiziert nach Altersgruppe.



► **Abb. 6** Anteil der schnellwirksamen Analoga an allen schnellwirksamen Insulinen: 1995–2021, stratifiziert nach Pumpen-/ Spritzen-therapie.



► **Abb. 5** Anteil der schnellwirksamen Analoga an allen schnellwirksamen Insulinen: 1995–2021, stratifiziert nach Altersgruppe.

noch bei 99,9%. Der Anteil der schnellwirksamen Analoginsuline bei Insulinpumpentherapie (CSII) lag 2021 bei 93,6%, ultraschnellwirksame Insuline machten 2021 einen Anteil von 5,6% aus.

Schnellwirksame Insulinanaloga lösten Normalinsulin in der Pumpe ab dem Jahr 2000 zunehmend ab. Knapp acht Jahre später betrug auch der Anteil der schnellwirksamen Insulinanaloga im Bereich der ICT > 50%, im Jahr 2021 lag der Anteil der schnellwirksamen Insulinanaloga bei ICT etwa bei 84,8%.

(► **Abb. 6**).

Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung der Nutzung verschiedener Insulinarten über den Zeitraum der Jahre 1995–2021 bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, unterteilt in drei verschiedene Altersgruppen (< 6 Jahre; 6–< 12 Jahre; 12–< 18 Jahre).

Zudem wurde der Einfluss der Therapieform auf die Nutzung der Insulinarten dargestellt. Der Analyse wurden die DPV-Datensätze von Patienten aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg zugrunde gelegt.

Durch die rasche Entwicklung verschiedener Insulinarten, welche sich durch ihren Herstellungsprozess und in ihrer Pharmakokinetik deutlich bis nur geringfügig unterscheiden, stehen für die Diabetestherapie, 100 Jahre nach dem ersten Einsatz zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 beim Menschen, nun eine Vielzahl von Insulinen zur Verfügung. Insgesamt wurden neu zugelassene Insuline zügig in die Patientenversorgung integriert, was zu einer individualisierten Therapie bei Kindern und Jugendlichen führte und die Stoffwechseleinstellung verbesserte [8, 9, 10, 11].

Auch bedingt durch die zunehmende Nutzung der Insulinpumpentherapie, wurden bei Kindern und Jugendlichen insgesamt im Jahr 2021 bereits bis zu > 96% schnellwirksame sowie ultraschnellwirksame Insulinanaloga verwendet. Die Vorteile und die Sicherheit dieser Therapieform hinsichtlich glykämischer Kontrolle, ketoazidotischer Entgleisung sowie Hypoglykämieraten wurden mehrfach belegt [12, 13, 14, 15]. Dennoch ist die Insulinpumpe nicht zwingend die beste Therapieform für alle Patienten, denn neben den objektiven medizinischen Vorteilen müssen auch die Hindernisse einer solchen Therapie bedacht werden. Der Umgang mit der Insulinpumpe im Alltag stellt die Kinder selbst und auch die betreuenden Erwachsenen vor technische Herausforderungen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist ebenso ein gut geschultes Fachpersonal und die Erreichbarkeit eines Diabe-

teszentrums für den jeweiligen Patienten. Nicht zuletzt ist die Akzeptanz des Hilfsmittels Voraussetzung eines erfolgreichen Einsatzes [16].

Im Bereich der Insulintherapie mit Pen betrug der Anteil der Insulinanaloga an allen eingesetzten Prandialinsulinen im Jahr 2021 etwa 92 %. Die Besonderheiten der Kinetik liegen u. a. im schnelleren Wirkungseintritt und in der Reduktion des postprandialen Glucoseanstiegs im Vergleich zu Humaninsulin. Der Anteil der schnellwirksamen Analoginsuline war deutlich größer als der der ultraschnellwirksamen Analoginsuline (im Jahr 2021 84,8 % vs. 6,9 %). Zugelassen sind ultraschnellwirksame Analoga für Kinder ab einem Jahr und Jugendliche im Rahmen einer CT bzw. ICT sowie in ausgewählten Pumpensystemen [17, 18]. Das bisher nicht für Kinder zugelassene *ultra rapid* insulin lispro verbessert in Studien bei Erwachsenen ebenfalls die glykämische Kontrolle [19].

Selten wurden auch noch Humaninsuline als Prandial- bzw. Basalinsulin im Rahmen einer Pentherapie eingesetzt. Ihr Anteil an Prandialinsulinen betrug im Jahr 2021 etwa 3,7 %, der Anteil an den Basalinsulinen betrug ca. 8 %.

Langwirksame Analoga kamen im Jahr 2021 mit einem Anteil von ca. 92 % an allen Basalinsulinen zum Einsatz.

Unterschiede im Nutzungsanteil der verfügbaren Insuline ergaben sich generell für die unterschiedlichen Altersgruppen sowie in Abhängigkeit der Therapieform.

Die Sicherheit der Anwendung von Analoginsulinen wurde nach Markteinführung in Fachzeitschriften diskutiert [20, 21, 22, 23] und in mehreren Studien wurde die Hypoglykämierate untersucht [24, 25].

In einer Metaanalyse von 2021 wurden die Effekte einer Langzeitbehandlung mit (ultra-) langwirksamen Analoginsulinen versus NPH-Insulin untersucht. Eine moderate Evidenz ergab sich in einer niedrigeren Hypoglykämierate für Insulin detemir versus NPH-Insulin. [26]. Die Ketoazidoseraten konnten nicht reduziert werden [27].

Der Einsatz der verschiedenen Insulinarten veränderte sich auch mit der Abwandlung der Therapieformen. Allerdings war die Weiterentwicklung der Insulinarten selbst, insbesondere durch die Veränderung der Resorptionskinetik, Voraussetzung für eine weitere Individualisierung und Anpassung der Insulintherapie an die tageszeitenabhängige Insulinresistenz, körperliche Aktivität und flexibler gewählte Nahrungsmittel, Mahlzeiten und das Alter des Kindes [28, 29, 30, 31].

Dies führte seit Mitte der 1990er Jahre parallel zu einer relevanten Senkung des HbA1c und gleichzeitig auch der Hypoglykämierate [13, 14]. War im Jahr 1990 die konventionelle Insulintherapie (CT) auch beim Kind der Goldstandard, so änderte sich dies nach dem Jahr 1995 hin zur intensivierten Insulintherapie (ICT), bei der das Kind bzw. der jugendliche Patient nicht mehr zwingend an bestimmte Mahlzeiten zu festgelegten Uhrzeiten gebunden war. Die schnellwirksamen Insulinanaloga machten dies ab 1995 noch besser möglich [15, 16, 17].

Speziell ein amorphes Zinkinsulin (Semilente) wurde in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen als Basalinsulin bis Ende der Verfügbarkeit im Jahr 2006 gerne eingesetzt, um dem sog. Dawnphänomen die entsprechende, in die Morgenstunden verlängerte, Insulinwirkung entgegenzusetzen. Die Auslieferung in Deutschland wurde eingestellt, ohne dass die direkte Ver-

gleichsstudie Levemir gegen Semilente (Studiennummer NCT00184639) jemals schriftlich publiziert wurde. Die entscheidende Argumentation war hier, tierische Insuline endgültig vom europäischen Markt zu nehmen.

Kinderdiabetologen nutzten schnell die vorteilhafte Kinetik neu zugelassener, gentechnisch hergestellter, schnellwirksamer Insuline, insbesondere für die Pumpe.

Auf Grund des verkürzten Wirkungseintrittes im Vergleich zu Normalinsulin ließen sich Vorteile der neuen Therapieform noch besser nutzen. Insbesondere für Kleinkinder war der vorher häufig empfohlene Spritz-Ess-Abstand nicht mehr kategorische Empfehlung, auch der Abstand der Mahlzeiten konnte an die Bedürfnisse von Kindern angepasst werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Nahrungsaufnahme nicht vorhersehbar, sodass schnellwirksame Insuline während oder unmittelbar nach der Mahlzeit als Bolus über die Insulinpumpe abgegeben werden können.

Im Mittelpunkt der Therapie steht das Kind bzw. der jugendliche Patient, somit wird die Entscheidung für eine Therapieform und das entsprechend einzusetzende Insulin individuell getroffen. Die Diabetologie ist im deutschsprachigen Raum im Jahr 2021 bei einer eindeutig patientenorientierten Therapie angekommen.

Allerdings ist eine derart individualisierte Therapie für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht in allen Ländern der Welt möglich. Nicht nur der Zugang zu den verschiedenen Therapieformen, sondern bereits der Zugang zu Insulin ist nicht allen Ärzten und Patienten gleichermaßen möglich. In einem Bericht der WHO, veröffentlicht zum World Diabetes Day 2021, sind vor allem hohe Preise, ein schlecht ausgebautes Gesundheitswesen, die zu geringe Verfügbarkeit von Humaninsulin und wenige, den Markt dominierende Pharmaunternehmen die Hauptgründe für die eingeschränkte und ungleiche Verteilung von Insulin [32]. Eine amerikanische *cross-sectional-study* untersuchte 2020 die Kostenentwicklung von Insulin zwischen 2014 und 2018 auf dem amerikanischen Markt. Die Autoren stellten beim Listenpreis von 32 Insulinen eine durchschnittliche Preissteigerung von etwa 40 % fest und sehen die Gründe der Kostenexplosion nicht in den Herstellungskosten, sondern in Gewinnen bei Herstellern, Vertrieb und Apotheken. Sie empfehlen daher eine stärkere Regulierung und Kontrolle des Insulinpreises [33].

Auch die aktuellen „ISPAD CLINICAL PRACTICE CONSENSUS GUIDELINES 2022“ weisen in einem Kapitel auf den Kostenfaktor und die ungleiche Verfügbarkeit von Insulin weltweit hin. Gemeinsam mit der International Diabetes Federation (IDF) wurde das Ziel formuliert, im Rahmen des Projektes „Life for a Child“ (<https://lifeforachild.org>) allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes Insulin zugänglich zu machen [34].

Fördermittel

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) | Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (82DZD14E03) | Diabetes-Surveillance des RKI

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen teilnehmenden Zentren der DPV-Initiative. Eine Liste der Zentren findet sich unter <https://www.d-p-v.eu>. Die Autoren bedanken sich bei Herrn Hyseyin Baysan für Hilfe bei der Auswertung

der Daten sowie bei Frau Ramona Ranz und Herrn Andreas Hungele für das Management der DPV-Daten.

Interessenkonflikt

Frau Dr. Nicolin Datz hat in den letzten 3 Jahren für die Novoakademie (Novo Nordisk) gearbeitet sowie Vorträge für Sanofi und Dexcom im Rahmen von Fortbildungen gehalten.

Literatur

- [1] Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93 (Suppl. 1): S2–S8. doi:10.1016/s-0168-8227(11)70007-9
- [2] Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352 (2): 174–183. doi:10.1056/NEJMra040832
- [3] Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41 (1): 1–24. doi:10.1016/j.ecl.2012.03.002
- [4] Kordonouri O, Danne T. Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Diabetologie* 2008; 4: 499–505. doi:10.1007/s11428-008-0246-3
- [5] Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs* 2014; 16 (2): 141–150. doi:10.1007/s40272-014-0064-6.
- [6] Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med* 2014; 127 (Suppl. 10): S25–S38. doi:10.1016/j.amjmed.2014.07.005
- [7] Eckert A, Bramlage P, Danne T et al. Verwendung von Insulinpräparaten – Auswertung des DPV-Registers. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 649–650. doi:10.3238/arztebl.m2022.0253
- [8] Bohn B, Karges B, Vogel Ch et al. 20 Years of Paediatric Benchmarking in Germany and Austria: Age-Dependent Analysis of Longitudinal Follow-Up in 63,967 Children and Adolescents with Type1 diabetes. *PLoS ONE* 2016; 11 (8): e0160971. doi:10.1371/journal.pone.0160971
- [9] Prinz N, Lange K, Holl RW für das DPV-Register der pädiatrischen Diabetologie und die AGPD, Kinder und Jugendliche mit Diabetes – aktuelle Versorgungssituation und Veränderungen der letzten 26 Jahre, Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes. 2022
- [10] Marg W, Rami-Merhar B, Casteels K et al. Versorgung von Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, heute und morgen: ein Blick auf Deutschland im Vergleich zu Belgien, Österreich und der Schweiz. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; 170: 412–421. doi:10.1007/s00112-019-00836-4
- [11] White MF, Kahn CR. Insulin action at a molecular level – 100 years of progress. *Mol Metab* 2021; 52: 101304. doi:10.1016/j.molmet.2021.101304
- [12] Karges B, Schwandt A, Heidtmann B et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2017; 318 (14): 1358–1366. doi:10.1001/jama.2017.13994
- [13] Wang X, Zhao X, Chen D et al. Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections in Pediatric Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis and Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol* 2021; 12: 608232. doi:10.3389/fendo.2021.608232
- [14] Haynes A, Hermann JM, Clapin H et al. WACDD and DPV registries. Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated with Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries from Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes Care* 2019; 42 (9): 1630–1636. doi:10.2337/dc18-2448
- [15] Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5 (1): 17–25. doi:10.1016/S2352-4642(20)30339-4
- [16] Alvarenga CS, La Banca RO, Neris RR et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic mapping review. *BMC Endocr Disord* 2022; 22 (1): 43. doi:10.1186/s12902-022-00950-7
- [17] Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological Properties of Faster-Acting Insulin Aspart. *Curr Diab Rep* 2017; 17 (11): 101. doi:10.1007/s11892-017-0931-y
- [18] Heise T, Zijlstra E, Nosek L et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (2): 208–215. doi:10.1111/dom.12803
- [19] Heise T, Linnebjerg H, Coutant D et al. Ultra rapid lispro lowers post-prandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22 (10): 1789–1798. doi:10.1111/dom.14094
- [20] Steck AK, Klingensmith GJ, Fiallo-Scharer R. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (Suppl. 6): S49–S56. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00276.x
- [21] Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Drugs* 2008; 10 (3): 163–176. doi:10.2165/00148581-200810030-00005
- [22] Werner H, Chantelau EA. Differences in bioactivity between human insulin and insulin analogues approved for therapeutic use- compilation of reports from the past 20 years. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3 (1): 13. doi:10.1186/1758-5996-3-13
- [23] Galli-Tsinopoulou A, Stergidou D. Insulin analogues for type 1 diabetes in children and adolescents. *Drugs Today* 2012; 48 (12): 795–809. doi:10.1358/dot.2012.48.12.1872944
- [24] Richter B, Neises G. Human insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005 (1): CD003816. doi:10.1002/14651858.CD003816.pub2
- [25] Fullerton B, Siebenhofer A, Jettler K et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016 (6): CD012161. doi:10.1002/14651858.CD012161
- [26] Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3 (3): CD013498. doi:10.1002/14651858.CD013498.pub2
- [27] Karges B, Kapellen T, Neu A et al. Diabetes Prospective Documentation DPV Initiative; German Federal Ministry for Education and Research BMBF Competence Network of Diabetes Mellitus. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care* 2010; 33 (5): 1031–1033. doi:10.2337/dc09-2249
- [28] Kapellen TM. Update Typ-1-Diabetes bei Kids: Insuline, Technologie, Telemedizin. *Info Diabetol* 2021; 15 (5): 42–50. doi:10.1007/s15034-021-3755-4
- [29] Galli-Tsinopoulou A. Insulin therapy in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93 (Suppl. 1): S114–S117. doi:10.1016/S0168-8227(11)70026-2
- [30] Phillips LK, Phillips PJ. Innovative insulins—where do analogues fit? *Aust Fam Physician* 2006; 35 (12): 969–973
- [31] Biester T, Kapitzke K, Danne T et al. Pharmakotherapie des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Arzneimitteltherapie* 2017; 35: 157–165
- [32] Division of Medicines and Health Products in collaboration with the Division of Communicable and Noncommunicable Diseases at WHO

Headquarters. Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal. World Health Organization. 2021

- [33] Van Nuys K, Ribero R, Ryan M et al. Estimation of the Share of Net Expenditures on Insulin Captured by US Manufacturers, Wholesalers, Pharmacy Benefit Managers, Pharmacies, and Health Plans From 2014 to

2018. JAMA Health Forum 2021; 2 (11): e213409. doi:10.1001/jamahealthforum.2021.3409

- [34] Cengiz E, Danne T, Ahmad T et al. ISPAD CLINICAL PRACTICE CONSENSUS GUIDELINES 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2022; 23 (8): 1277–1296. doi:10.1111/pedi.13442

