

Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes

Wann beginnen, wie kombinieren?

Für Typ-2-Diabetiker, die auf eine längere Krankheitsdauer und diverse Komorbiditäten blicken, ist eine Insulintherapie das Mittel der Wahl – auch wenn es heute viele neue, spannende Therapieoptionen für Typ-2-Diabetes gibt. Am besten startet man mit einer Basalinsulintherapie. Im weiteren Verlauf kann diese durch prandiales Insulin ergänzt oder mit oralen Antidiabetika beziehungsweise GLP-1-Rezeptor-Agonisten erweitert werden. Die Vorteile solcher Kombinationstherapien liegen auf der Hand: Der Patient hat ein geringeres Hypoglykämierisiko, muss seinen Blutzucker weniger oft kontrollieren und nimmt nicht zu.

Toralf Schwarz

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gibt es nur wenige Situationen, die einen raschen und unmittelbaren Beginn einer (intensivierten) Insulintherapie erfordern: Dazu zählt die Behandlung von Schwangeren mit Typ-2-Diabetes sowie von Frauen mit Gestationsdiabetes, die durch eine Ernährungsumstellung allein keine optimale Stoffwechseleinstellung erzielen. Auch können Operationen, Infekte, Begleiterkrankungen und ihre Medikation (z.B. mit Kortikosteroiden) eine vorübergehende Insulintherapie notwendig machen. Die Patienten werden dabei in der Regel in der Schwerpunktpraxis oder in der Klinik behandelt.

Meist ist eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes erst nach längerer Krankheitsdauer und nach Versagen der primären Pharmakotherapie (überwiegend mit Metformin) angezeigt. Bis heute fehlt leider die Evidenz dafür, ob eine frühzeitige Insulintherapie einer oralen Zwei- oder Dreifachkombination überlegen ist. Für eine frühe Insulintherapie sprechen die

MERKSATZ

- ❖ Die Behandlung mit einem lang wirksamen Basalinsulinanalogon und mit Metformin ist einfach anwendbar.

Fallbeispiel

Ein 56 Jahre alter Patient hat seit 5 Jahren Diabetes mellitus Typ 2 und arbeitet als Abteilungsleiter in einem Logistikunternehmen. Die Diabetestherapie erfolgte bisher mit Metformin 2-mal 1000 mg/Tag. Der HbA_{1c}-Wert stieg im zurückliegenden Jahr von 6,5 Prozent (48 mmol/mol) auf 7,8 Prozent (62 mmol/mol) an.

Erheblich über dem Zielbereich liegen die Nüchternwerte mit 7 bis 9 mmol/l (125–160 mg/dl), deshalb wird die Behandlung um eine Basalinsulingabe ergänzt. Nach einem halben Jahr spritzt der Patient täglich 22 IE Insulin. Der Nüchternblutzucker bessert sich und liegt bei 5 bis 6 mmol/l (90–110 mg/dl). Auch der HbA_{1c}-Wert ist auf 6,4 Prozent (46 mmol/mol) gesunken.

Nach weiteren 4 Jahren verschlechtert sich die Stoffwechsellage erneut. Die Insulindosis wird auf 48 IE innerhalb eines Jahres erhöht, gelegentlich treten jetzt leichte Hypoglykämien auf. Die Nüchternwerte sind mit 7 bis 8 mmol/l (125–145 mg/dl) dennoch zu hoch. Auch 2 Stunden postprandial steigt der Blutzucker auf über 11 mmol/l (200 mg/dl) an. Der HbA_{1c}-Wert liegt bei 7,5 Prozent.

Der Patient hat mittlerweile 8 Kilo zugenommen (Body-Mass-Index [BMI]: 30,5 kg/m²) und wird jetzt in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis behandelt. Dort erhält er nochmals eine Schulung und eine ergänzende Therapie mit einem GLP-(glucagon-like-peptide)-1-Rezeptor-Agonisten. Seine Insulindosis wird schrittweise auf 26 IE reduziert. Nach 6 Monaten liegen Blutzuckerwerte und HbA_{1c} wieder im Zielbereich, Unterzuckerungen kommen seit einem Vierteljahr nicht mehr vor. Und der Diabetespatient hat 2 Kilo an Gewicht verloren.

mögliche Erholung der Betazellfunktion und das Fehlen absoluter Kontraindikationen. Das Hypoglykämierisiko, die häufige Gewichtszunahme und Einschränkungen in der Lebensführung gelten als Gegenargumente. Bei der Therapiewahl müssen deshalb immer das Stadium der Erkrankung (*Abbildung 1*) und die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden (*Tabelle 1*).

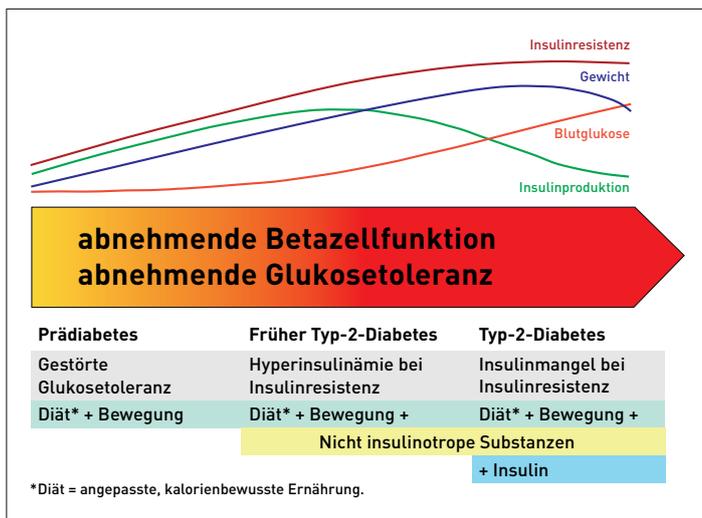


Abbildung 1: Stadiengerechte Diabetestherapie

Tabelle 1:
Insulintherapie versus Kombination von OAD

Insulin frühzeitig	Mehrfachkombination von OAD
Kontraindikationen gegen OAD	Hypoglykämievermeidung (Tauglichkeit!)
rascher Krankheitsbeginn (Glukose ↑↑↑, HbA _{1c} moderat ↑)	lange Krankheitsgeschichte
	Ziel: Gewichtsreduktion
	Patientenwunsch

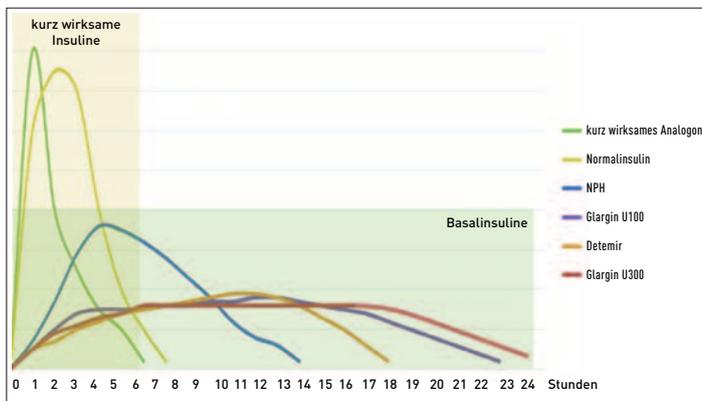


Abbildung 2: Wirkprofile verschiedener Insuline

Tabelle 2:
Insuline und Therapiestrategien

Insulinregime	CT	konventionell (Mischinsulin, 2-mal tgl.)
	SIT	supplementär (kurz wirksam, zu Mahlzeiten)
	ICT	intensiviert (Basis-Bolus-Therapie mit Dosisanpassung)
	CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion
Kombinations-therapie	BOT	basalunterstützte orale Therapie
	MOT	mischinsulinunterstützte orale Therapie
	BIT	basalinsulinunterstützte Inkretintherapie

Schulung muss sein!

Grundlage jeder Diabetestherapie ist eine adäquate Schulung. Obwohl es heute eine Vielzahl von Schulungsprogrammen gibt, sind sie nicht alle innerhalb der DMP-(Disease-Management-Programme-)Verträge abrechenbar. Auch muss die schulende Praxis in der Diabetesschulung routiniert sein, um dem Patienten die notwendige Sicherheit im Umgang mit seiner Erkrankung zu vermitteln.

Eine weitere Voraussetzung für eine begründete Therapieentscheidung mit Insulin ist, dass der Patient seinen Blutzucker selbst kontrollieren kann. An drei bis vier aufeinanderfolgenden Tagen sollten Tagesprofile gemessen werden (morgens nüchtern und präprandial vor den Hauptmahlzeiten, 2 h postprandial und vor der Nachtruhe).

Soll der Patient dann mit einer Insulintherapie starten, muss die geeignete Therapieform für ihn gefunden werden. Die Optionen möglicher Therapieregime sind vielfältig (Tabelle 2), das gilt auch für die heutigen Insuline (Abbildung 2, Tabelle 3).

Hypoglykämierisiko beachten

Eine konventionelle Therapie (CT) mit Mischinsulin sollte – auch wenn die Leitlinien dies noch teilweise empfehlen – nur noch in Ausnahmefällen der Einstieg in die Insulinbehandlung sein. Das Risiko für Hypoglykämien liegt bei Mischinsulinen einfach höher. Für Patienten, die erhebliche postprandiale Blutzuckeranstiege und dabei nur gering erhöhte Nüchternwerte aufweisen, ist eine supplementäre Insulintherapie (SIT) eine mögliche Option. Alternativ kommen auch GLP-1-Rezeptor-Agonisten infrage. Bei den meisten Typ-2-Diabetikern stellen jedoch zu hohe Nüchternwerte das wesentliche Problem dar. Für diese Patientengruppe empfiehlt sich die Behandlung mit einem lang wirksamen Basalinsulinanalogon (Insulin detemir, Insulin degludec oder Insulin glargin), unter Fortführung der bisherigen oralen Medikation (in der Regel Metformin).

Der grosse Vorteil dieser Therapiestrategie: Sie ist einfach anwendbar, das Risiko für Unterzuckerungen ist gering. Diese Therapieform ist daher auch gut für die Einstellung in der hausärztlichen Praxis geeignet. Begonnen wird mit der Gabe von 10 IE täglich, der geeignete Zeitpunkt ist vor der Nachtruhe. Für Patienten, die bei der Insulingabe auf Hilfe angewiesen sind, ist Insulin glargin vorteilhaft, weil die Applikation auch zu einem anderen Tageszeitpunkt erfolgen kann. Anhand des Nüchternblutzuckers wird die Insulindosis schrittweise angepasst. Diese Dosistitration kann vom Patienten nach Anleitung meist problemlos selbst vorgenommen werden. Dafür sollte man ihm ein leicht verständliches Schema aushändigen (Tabelle 4). In der Titrationsphase kann der Aufwand für Patient und Praxis deutlich reduziert werden, wenn Praxisbesuche (im Abstand von 4 bis 6 Wochen) durch telefonische Konsultationen ergänzt werden.

Intensivierung der Insulintherapie und Kombination mit OAD

Wird mit einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) keine gute Stoffwechselkontrolle erreicht, muss die Therapie ausgeweitet werden. Dies kann durch zusätzliche prandiale Insulingaben geschehen – mit dem Ziel einer intensivierten Insulintherapie. In den meisten Fällen ist diese aufwendige Einstellung, die eine erneute Schulung erforderlich macht,

Tabelle 3:

Übersicht der in der Schweiz erhältlichen Insulinpräparate

Insulinart	Präparate (alphabetisch)	Wirkbeginn (h)	Wirkmaximum (h)	Wirkdauer (h)	Austauschbarkeit untereinander
Normalinsulin («Altinsulin»)	❖ Actrapid® ❖ Insuman® Rapid	0,5–1,0	2–3	4–6	ja
Kurz wirksame Insulinanaloga	❖ Insulin aspart (NovoRapid®) ❖ Insulin glulisin (Apidra®) ❖ Insulin lispro (Humalog®)	< 0,25	0,5–1,5	3–4	ja
Intermediär wirksames Insulin (NPH-Insulin)	❖ Huminsulin® Basal ❖ Insuman® Basal ❖ Insulatard®	1–2	4–6	7–14	ja
Lang wirksame Insulinanaloga	❖ Insulin detemir (Levemir®)	1–2	3–12 «steady state» nach 2–3 Tagen minimal	7–18	nein bedingt
	❖ Insulin degludec (Tresiba®)	3–4		> 42	
	❖ Insulin glargin (Abasaglar®, Lantus®)	3–4	minimal	18–24	ja
	❖ Insulin glargin U300 (Toujeo®)	3–4	minimal	20–30	bedingt
Mischinsuline	❖ NPH + Normalinsulin (Insuman Comb®) ❖ Insulinanaloga (Humalog® Mix, NovoMix®)	0,5–1	dual	10–16	bedingt*
		< 0,25	dual	10–16	bedingt*
	> 1	dual	> 42	nein	

* bei gleichem Mischungsverhältnis

Tabelle 4:

Leitfaden zum Beginn einer Insulintherapie mit Basalinsulin

Schulung (Lebensstil, Ernährung, Insulinwirkung, Dosisanpassung, Soziales)

Beenden: Sulfonylharnstoffe und Glinide

Belassen: Metformin (DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-RA)

Basalinsulin (lang wirksames Analogon):

Beginn mit 10 IE (Detemir zur Nacht, Degludec und Glargin morgens oder abends)
Titration alle 3 oder 7 Tage, bis Zielwert nüchtern erreicht ist

Zielwert nüchtern
5,6 mmol/l (100 mg/dl)
4,0–7,2 mmol/l
(70–130 mg/dl)

Titration von Basalinsulin

- ❖ Beginn mit 10 IE
- ❖ Titration alle 3 Tage nach Nüchternwert:
 - Zielwert 5,6 mmol/l (100 mg/dl)
 - 4–7 mmol/l (70–130 mg/dl)
- ❖ Dosissteigerung:
 - +2 IE, wenn 3-(7-)Tages-Mittel über Zielwert
 - Dosisreduktion: –2 IE
 - bei 1-maligem Messwert < 4,0 mmol/l (70 mg/dl)

Richtschnur für Patienten

Summe NBZ (mmol/l)		Dosisänderung
3 Tage	7 Tage	Einheiten
< 15	< 35	–2
15–20	35–45	0
> 15	> 15	+2

Aufgabe der Schwerpunktpraxis. Dort kann auch abgeklärt werden, ob andere Kombinationstherapien infrage kommen. Als potenzielle Kombinationspartner sind – neben Metformin – SGLT-(«sodium-glucose cotransporter»)-2-Inhibitoren, Acarbose und Pioglitazon sowie GLP-1-Rezeptor-Agonisten verfügbar.

Eine Kombination von Insulin mit Sulfonylharnstoffen sollte wegen des Hypoglykämierisikos und der erhöhten kardiovaskulären Mortalität unterbleiben. Pioglitazon kann laut «Arzneimittel-Kompendium» in der Regel nur für maximal 2 Jahre verordnet werden. Acarbose wird wegen häufiger gastro-intestinaler Nebenwirkungen und der recht moderaten Blut-

zuckersenkung bei hohen Tagestherapiekosten ebenfalls nur wenig eingesetzt. SGLT-2-Inhibitoren eignen sich als Kombinationspartner von Insulin für ausgewählte Patienten.

Eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität durch Empagliflozin konnte die EMPA-REG-OUTCOME-Studie im vorletzten Jahr nachweisen. Insbesondere bei Hochrisikopatienten mit längerer Diabetesdauer und bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung sollte deshalb die Behandlung mit Empagliflozin zusätzlich zur bestehenden Therapie erwogen werden.

Insulin und GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Die Kombination einer Basalinsulintherapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten ist eine pathophysiologisch sinnvolle Option, um die Stoffwechsellage bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verbessern. Ohne das Risiko einer Hypoglykämie zu steigern, kann das HbA_{1c} gesenkt und häufig auch eine Gewichtsreduktion erreicht werden. Das kurz wirksame Exenatid wird dabei zu den beiden kohlenhydratreichsten Mahlzeiten verabreicht und ist besonders effektiv bei sehr hohen postprandialen Blutzuckerspitzen. Von den lang wirksamen Präparaten ist nur Liraglutid (1-mal tägliche Gabe) zur Kombination mit einem Basalinsulin zugelassen. Auch für Liraglutid konnte 2016 in der LEADER-Studie eine Reduktion der Ereignisrate für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko nachgewiesen werden.

Die Indikationsstellung zu der ebenfalls möglichen Kombination einer intensivierten Insulintherapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten sollte der Schwerpunktpraxis vorbehalten sein. ❖

Toralf Schwarz
 Praxis für Innere Medizin
 Diabetologische Schwerpunktpraxis
 Weinhold-Arkade 4
 D-04442 Zwenkau
 E-Mail: info@praxis-schwarz.de

Interessenlage: Der Autor hat in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare und Reisekostenunterstützungen von Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi und Astra Zeneca erhalten.

Literatur:

Love D, Fonseca V: Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29(2): 295–301.

Mannucci E et al.: Cardiovascular effects of basal insulins. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7: 113–120.

Meah F, Juneja R: Insulin tactics in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2015; 99(1): 157–186.

von Bibra H et al.: Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: a randomized controlled long-term study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15(1): 7.

Eng C et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2014; 384(9961): 2228–2234.

Rys P et al.: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2015; 52(4): 649–662.

Brunton LL et al.: Goodman & Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 2011: New York, McGraw-Hill Medical.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung. AWMF-Register: Nr.: nvl-001g, 2013.

Inzucchi SE et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149.

Zinman B et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.

Marso SP et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt», 15/2016. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Anpassungen an Schweizer Verhältnisse erfolgten durch die Redaktion von ARS MEDICI und durch den Autor.