

Typ-2-Diabetes

Update Insulintherapie



Thorsten Siegmund

Trotz verschiedener neuer Medikamente für Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus hat die Insulintherapie nicht an Wichtigkeit eingebüßt. Im Gegenteil: Neben einer guten Schulung der Patienten, auch im Hinblick auf gesunde Ernährung, und der Blutzuckerselbstkontrolle ist die Insulintherapie ein essenzieller Baustein im sequenziellen Therapiekonzept bei Typ-2-Diabetes.

Die neue Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 [1] zeigt hierzu aktuelle Sichtweisen zur Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes auf (Abb. 1). Expertengruppen verschiedener Organisationen haben hier zusammengearbeitet, um im Rahmen der strukturierten Versorgung chronisch kranker Menschen die angemessene und evidenzbasierte ärztliche Versorgung darzustellen.

Auch eine früh begonnene Insulintherapie ist effektiv und sicher und kann die Krankheitsprogression günstig beeinflussen.

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Organisationen inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG/DGIM bzw. AkdÄ/DEGAM empfehlen ein in einigen Punkten voneinander abweichendes

therapeutisches Vorgehen. Die in der Folge aufgeführte Übersicht beleuchtet die Sichtweise der DDG/DGIM, die mit der internationalen Sichtweise [2] überwiegend im Einklang steht.

Insulin: Wann beginnen?

Leider hat die Insulintherapie noch immer nicht eine ausreichende Akzeptanz erreicht. Sie kann für manche Patienten bereits bei der Diagnosestellung unumgänglich sein. Bei den meisten anderen ist der Einstieg in die Insulintherapie aber erst nach einer Diabetesdauer von einigen Jahren nötig. Kürzlich publizierte Daten belegen, dass eine auch bereits im frühen Erkrankungsstadium begonnene Insulintherapie effektiv und sicher ist und die Krankheitsprogression günstig beeinflussen kann [3]. Über die letzten Jahre lässt sich ein klarer Trend zu einer individualisierten Therapie in der Diabetologie nachweisen. Dies zeigt sich vor allem in der Empfehlung, bereits vor Therapiestart ein individuelles Ziel zu formulieren [2].

Individuell vorgehen!

Auch die Wahl der medikamentösen Therapeutika und ihrer Kombinationsoptionen ist zunehmend durch ein individualisiertes Vorgehen gekennzeichnet. Zur Kombination stehen eine Reihe oraler Antidiabetika (OAD) und zunehmend auch GLP-1-Rezeptoragonisten zur Verfügung. Relevante Faktoren bei der Festlegung des individuellen HbA_{1c}-Ziels sind u. a. Alter, Diabetesdauer, Hypoglykämiegefahr, makrovaskuläre Vorerkrankungen, Fähigkeiten und Therapie-Adhärenz des Patienten. Gerade Hypoglykämien sollten möglichst bei allen Patienten vermieden werden. Daher ist gerade bei Notwendigkeit einer Insulintherapie eine Strategie sinnvoll, die das Therapieziel mit möglichst geringem Risiko für Hypoglykämien erreichbar macht.

Welches Insulin wählen?

In den meisten Untersuchungen, bei denen Insulin-Therapiestrategien verglichen wurden, erwies sich eine Strategie mit analogem Basalinsulin als



Fotolia

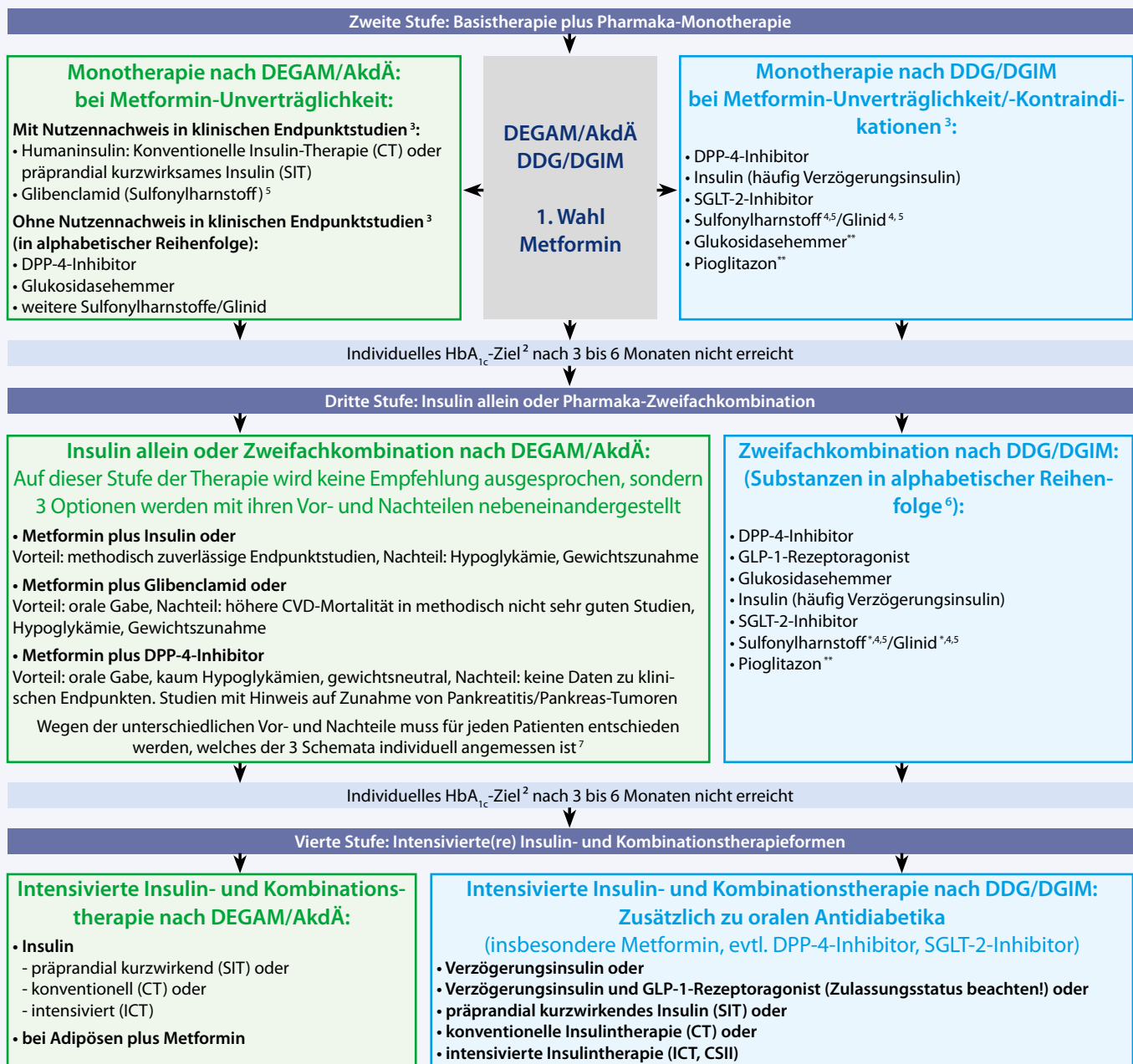


Abb. 1: Flussdiagramm zur medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes ab der Stufe 2, d. h. nach den üblichen Maßnahmen zur Basistherapie. Grün nach Empfehlungen der DEGAM/AkdÄ bzw. blau nach DDG/DGIM [1].

sicherer (geringere Hypoglykämierate) im Vergleich zu prandialen Strategien oder auch zur Mischinsulintherapie [3, 4]. Auch bei der Gewichtsentwicklung zeigt sich eine Basalinsulinstrategie bei Einleitung einer Insulintherapie am günstigsten. Dagegen sind die prandialen Therapiestrategien häufig effektiver im Hinblick auf die HbA_{1c}-Senkung, auch im Vergleich zu Mischinsulin, bei vergleichbarem Hypoglykämierisiko [3].

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse erbrachte ähnliche Resultate [5]. Die

Arbeit zeigt aber auch, wie schwierig direkte Vergleiche verschiedener Insulin-Therapiestrategien sind. Für valide direkte Vergleiche benötigt man ähnliche Studienkollektive, Studiendauern, Therapieziele, Endpunkte und die Beigabe bestimmter oraler Antidiabetika. Die in die Metaanalyse aufgenommenen Studien sind jedoch bzgl. dieser Kriterien sehr unterschiedlich.

In der Metaanalyse ergibt sich vor allem für basale Analoginsuline gegenüber humanen Insulinen beim Aspekt „Hypo-

glykämievermeidung“ ein Vorteil. Ein weiteres Ergebnis ist, dass aufgrund der Progression der Erkrankung sukzessive höhere Insulindosen notwendig werden, was gerade auch bei Strategien mit Basalinsulin aufgrund des zunehmenden Betazelldefizits eine weitere Intensivierung der Therapie notwendig macht.

Dies zeigen auch die Ergebnisse der 4T-Studie [3], in der ein großer Teil der Patienten im Verlauf von einem einfacheren Regime in Richtung einer intensiveren Strategie umgestellt werden musste. ▶

Hierzu passend zeigt sich das aktuelle Konsensus-Statement der amerikanischen (ADA) und europäischen (EASD) Diabetesfachgesellschaften zum Vorgehen bei der Insulintherapie [2] (Abb. 2). Aber auch dieses Konsensus-Statement kann nur als Anhalt dienen. Letztlich entscheidend für die gewählte Strategie

sind das individuelle Blutzuckertagesprofil, der gemessene HbA_{1c} -Wert, das definierte individuelle HbA_{1c} -Ziel und vor allem die Motivation und die Fähigkeiten eines Patienten.

Der klassische Weg bei der Initiierung einer Insulintherapie führt bei einem Großteil

der Patienten beginnend mit einem (analogem) Basalinsulin hin zur intensiviert konventionellen Insulintherapie (ICT = Basis-Bolus-Konzept) (vgl. auch Abb. 3). Hierbei wird die Intensivierung von einer BOT zur ICT zunehmend häufiger nicht in einem Schritt bewerkstelligt. Für ein mehrstufiges Vorgehen beim prandialen Insulin liegen mittlerweile zunehmend Daten vor [6], so dass diese Strategie häufiger Anwendung findet und auch ein Bestandteil des ADA/EASD-Algorithmus ist. Dies macht gerade dann Sinn, wenn der Patient noch nicht völlig entgleist ist, wenn also dem Prinzip einer rechtzeitigen Intensivierung der Therapie Rechnung getragen wird.

Cave: Hypoglykämierisiko!

Ein Therapiestart nur mit prandialem Insulin ist bei denjenigen Patienten eine Option, die mit gutem Nüchternblutzucker in den Tag starten und deren Primärproblem im Blutzuckertagesprofil die postprandialen Blutzuckeranstiege sind. Eine rein prandiale Therapie ist im Vergleich zur Therapie mit einem analogen Basalinsulin jedoch mit einer höheren Rate an Hypoglykämien verbunden, auch der zu betreibende Aufwand ist bei einer prandialen Therapie deutlich größer [4].

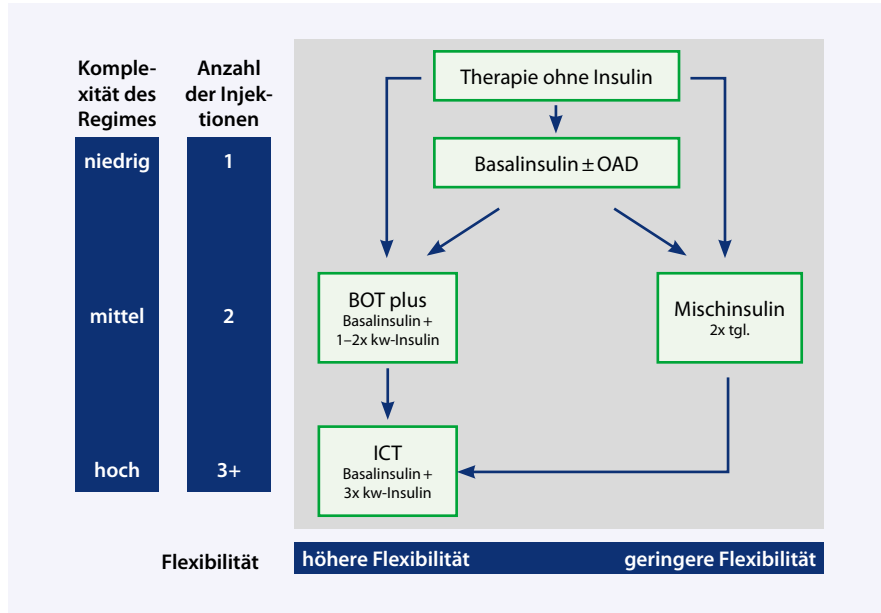


Abb. 2: Sequenzielles Vorgehen mittels verschiedener Insulinstrategien nach dem Konsensus-Statement der ADA/EASD [2].

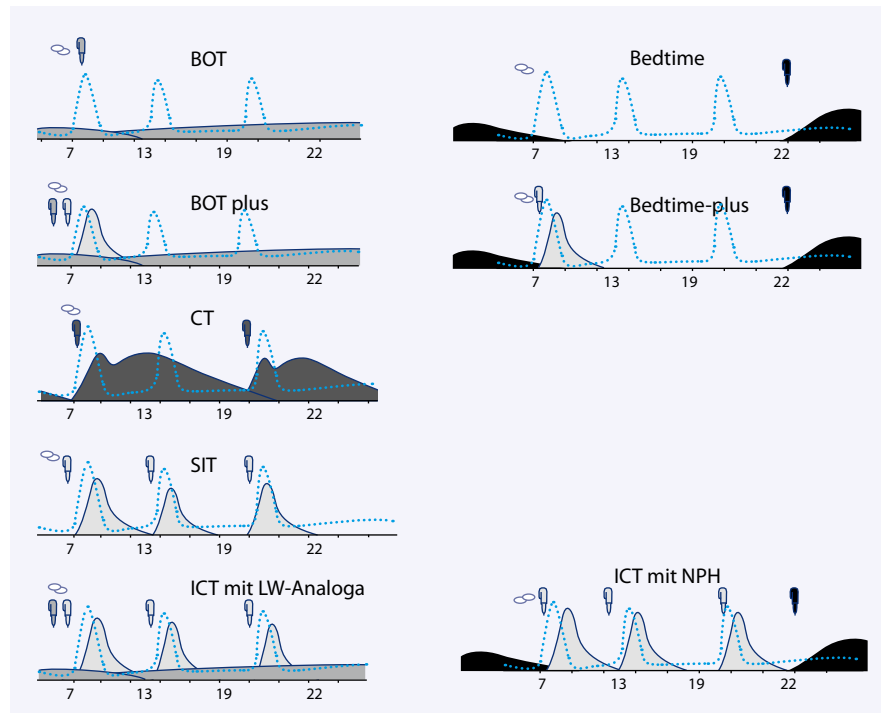


Abb. 3: Schematische Darstellung aktuell verfügbarer Insulintherapiestrategien mit zu erwartenden Insulinspiegeln nach Injektion der für die Strategie üblichen Insuline. Diese können z.T. mit Humaninsulinen oder mit Analoginsulinen erfolgen. Die Punktlinien zeigen physiologische Insulinspiegel bei gesunden Kontrollen [9].

Auch die Mischinsulintherapie verliert als Therapiestart an Stellenwert, da hier ebenfalls im Vergleich zu analogem Basalinsulin ein erhöhtes Hypoglykämierisiko besteht. Die geringe Flexibilität spricht ebenfalls gegen eine Mischinsulintherapie [3].

Bei Versagen von Basalinsulin aufgrund der Krankheitsprogression werden zunehmend weniger Umstellungen auf Mischinsulin vorgenommen. Mehr Patienten werden über eine BOT plus in Richtung einer ICT umgestellt. Zusätzlich besteht seit kurzem eine neue Option, nämlich die Kombination von Basalinsulin mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten. Diese sogenannte BIT, d. h. „Basal-unterstützte Inkretintherapie“ (gerade bei adipösen Patienten sinnvoll), kann als Zwischenschritt vor Einführung einer ICT genutzt werden [7, 8].

Vor Beginn einer Insulintherapie ist neben der Betrachtung des Blutzuckerpro-

filis und des HbA_{1c}-Werts sehr wichtig, die Patienten bezüglich ihrer Fähigkeiten und ihrer Compliance einzuschätzen, um dann die individuell geeignete Therapie festlegen zu können. Je aufwendiger eine Strategie, desto mehr Compliance ist gefragt.

BOT oder Bedtime-Insulintherapie

Die Basal-unterstützte Orale Therapie (BOT) besteht üblicherweise aus einer Kombination von lang- bzw. intermediärwirksamen Insulinen und ein bis zwei oralen Antidiabetika (OAD). Voraussetzung für die Wahl dieser Therapiestrategie ist ein erhöhter Nüchternblutzucker im Blutzuckertagesprofil. Das Ziel ist es, durch Erreichen eines optimierten Nüchternblutzuckers (BZ) in Kombination mit den OAD das BZ-Profil zu optimieren. Ein idealer Nüchtern-BZ liegt bei < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l). Dieses Therapieziel kann ggf. beim geriatrischen Patienten mit einem häufig höheren HbA_{1c}-Ziel, zumeist bis 8 % [10], angehoben werden, z. B. auf < 130 mg/dl (< 7,2 mmol/l).

Diese Therapieform ist für die meisten Patienten die geeignete und meist ein guter Einstieg in die Insulintherapie. Wird ein NPH-Insulin gewählt, sollte es idealerweise nicht vor 22 Uhr injiziert werden, um einen ausreichenden Effekt auf den Nüchtern-BZ zu erhalten und die Hypoglykämiegefahr in der Nacht möglichst gering zu halten.

Die BOT besteht üblicherweise aus einer Kombination von lang-/intermediärwirksamen Insulinen mit ein bis zwei oralen Antidiabetika.

Demgegenüber bringt die Verwendung von langwirksamen Analoginsulinen die Option einer früheren, flexibleren Injektion (die Injektion von Insulin Detemir in der BOT/Einmalgabe z. B. zum Abendessen, die von Insulin Glargin ist zu jeder Tageszeit möglich) [11]. Ein großer Vorteil der langwirksamen Insulinanaloge im Vergleich zu humanem NPH-Insulin besteht vor allem in einem signifikant geringeren Risiko für (vor allem nächtliche) Hypoglykämien [12, 13].

Gestartet werden kann abhängig vom Schweregrad der Entgleisung mit 0,1 – 0,2 E/kg Körpergewicht. Als Faustregel gilt:

- Nüchtern-BZ 100 – 150 mg/dl (5,6 – 8,3 mmol/l) => 6 – 10 E
- Nüchtern-BZ 150 – 200 mg/dl (8,3 – 11,1 mmol/l) => 10 – 14 E
- NBZ > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) => 14 – 20 E [9]

Die notwendige Titration (Tabelle 1) muss konsequent erfolgen, bis das Nüchtern-BZ-Ziel erreicht ist. Bei NPH-Insulin sollte wegen der höheren nächtlichen Hypoglykämiegefahr gelegentlich gegen 2 Uhr nachts der BZ gemessen werden, eine Dosissteigerung sollte wegen der Gefahr nächtlicher Hypoglykämien nur bei Blutzuckerwerten um 2 Uhr von > 120 mg/dl (6,7 mmol/l) erfolgen.

Standardtitration bei Bedtime-/BOT-Therapie	
Nüchternblutzucker	Dosissteigerung (E=Einheiten)
> 180 mg/dl (10,0 mmol/l)	+ 8 E
> 160 mg/dl (8,9 mmol/l)	+ 6 E
> 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	+ 4 E
> 120 mg/dl (6,7 mmol/l)	+ 2 E
< 80 mg/dl (4,4 mmol/l)	- 2 E

Tabelle 1

BOT-plus-Insulintherapie

Das im Rahmen der Krankheitsprogression zunehmende Betazellversagen führt im Verlauf besonders zu postprandialen BZ-Anstiegen über den Tag, die gezielt durch die zunächst einmalige Gabe eines kurzwirksamen Insulins verbessert werden können. Diese Therapieform ist ein erster Schritt hin zur ICT, kann aber auch gerade beim älteren Patienten als „Zwei-Spritzen-Therapie“ eine Mischinsulintherapie ersetzen. Zu einer bestehenden BOT-Insulintherapie wird ein kurzwirksames Insulin zur „Problemahlzeit“ (Mahlzeit mit der höchsten postprandialen Auslenkung) gespritzt. Die einmalige Gabe eines kurzwirksamen

Insulins zur Problemahlzeit erzeugt einen blutzuckerglättenden Effekt über das gesamte BZ-Tagesprofil [14], ohne die Hypoglykämierate signifikant zu steigern.

Gestartet werden kann bei einem im Zielbereich liegenden Nüchtern-BZ mit kurzwirksamen Insulin (20 % der Basalinsulinmenge [9]) zur Mahlzeit mit der höchsten postprandialen Auslenkung. Bei einem Großteil der Patienten ist das das Frühstück. Die Dosis wird so lange titriert, bis der postprandiale Wert im gewünschten Zielbereich liegt (ideal: < 140 mg/dl, < 7,8 mmol/l).

Ein Vorteil dieser Therapiestrategie im Vergleich zur konventionellen Therapie ist durch die Flexibilität beim kurzwirksamen Insulin bedingt, welches spontan in der Dosis und vom Spritzzeitpunkt angepasst werden kann. Außerdem kann bei Verwendung eines kurzwirksamen Insulinanalogons auch nach der Mahlzeit gespritzt werden, wenn unklar ist, wie viel gegessen wird. Dies ist besonders bei älteren Patienten von Vorteil. Je nach Essmenge kann die Dosis angepasst werden, z. B. halbiert, wenn Patienten nur die Hälfte der üblichen Menge gegessen haben. Weiterhin kann die Dosis abhängig vom präprandialen Blutzucker angepasst werden, es kann also eine Korrektur erfolgen.

Supplementäre (prandiale) Insulintherapie (SIT)

Zum Einstieg in die Insulintherapie erfolgt hier die Gabe eines kurzwirksamen Insulins (Normalinsulin oder kurzwirksames Analoginsulin) zu den Hauptmahlzeiten. Die SIT ist eine aufgrund des hohen Aufwandes eher selten angewandte Therapieoption, ist aber zielführend bei Patienten, die nur einen mäßig erhöhten Nüchtern-BZ haben, jedoch über den Tag, besonders postprandial, steigende Werte dokumentieren.

Beim Start orientiert sich die Dosisfindung am Nüchternwert bzw. am HbA_{1c}:

- Nüchtern-BZ 110 – 130 mg/dl, 6,1 – 7,2 mmol/l (HbA_{1c} > 7 %) => 0,2 E/kgKG

- Nüchtern-BZ 130 – 160 mg/dl, 7,2 – 8,9 mmol/l ($HbA_{1c} > 7,5\%$) => 0,25 E/kgKG
- Nüchtern-BZ > 160 mg/dl, > 8,9 mmol/l ($HbA_{1c} > 8\%$) => 0,3 E/kgKG (ist nur selten erfolgreich, da hier ein zu großes basales Defizit vorliegt).

Die initiale Insulinverteilung bei ähnlich großen Mahlzeiten kann z. B. durch eine Aufteilung der Insulinmenge im Verhältnis 2:1:1 erfolgen [9]. Eine BE-Berechnung ist bei den meisten Patienten mit Typ 2 nicht notwendig, jedoch sollte vorab geklärt werden, wie das Essverhalten des individuellen Patienten aussieht, und dementsprechend in der Berechnung berücksichtigt werden.

Kurzwirksame Analoginsuline haben auch hier im Vergleich zum Normalinsulin den Vorteil, dass die Dosis auch nach dem Essen gespritzt werden kann, ohne eine überproportionale Blutzuckerentgleisung erwarten zu müssen.

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Meistens erfolgt die zweimalige Gabe eines Mischinsulins (Normalinsulin + NPH-Insulin oder kurzwirksames Analoginsulin + NPH-Insulin) zum Frühstück und Abendessen. Die kurzwirksamen Anteile sollen Frühstück und Abendessen abde-

cken, die langwirksamen Anteile den Tag (inklusive Mittagessen) bzw. die Nacht. Ziel ist die Erreichung des individuellen HbA_{1c} -Ziels mit zwei Injektionen. Gut geeignet ist diese Therapie bei Patienten mit geregelter Tagesablauf und gleichbleibender Mahlzeitengröße, oder auch bei Patienten, für die eine ICT nicht geeignet bzw. nicht umsetzbar ist.

Zu bedenken ist, dass die CT eine eher „starre“ Insulintherapie ist, die nur bedingt Flexibilität ermöglicht. So besteht besonders bei unregelmäßiger Nahrungsaufnahme eine erhöhte Hypoglykämiegefahr. Bei Verwendung von Mischinsulin bestehend aus Normalinsulin und NPH-Insulin werden aufgrund der Pharmakokinetik des Normalinsulins zur Vermeidung von Hypoglykämien gelegentlich Zwischenmahlzeiten notwendig. Da bei den meisten Patienten auf die Kalorien einer Zwischenmahlzeit verzichtet werden sollte, bietet sich die Wahl eines sogenannten Analog-Mischinsulins an. Hier sind keine Zwischenmahlzeiten notwendig. Der postprandiale Blutzuckeranstieg nach dem Frühstück bzw. Abendessen ist zudem häufig geringer ausgeprägt. Außerdem kann bei den meisten Patienten der „Spritz-Ess-Abstand“ entfallen.

Praktisch wird das Insulin, d. h. das Mischungsverhältnis, abhängig vom Blutzuckerprofil gewählt. Bei Patienten, die die höchsten Werte im

Die konventionelle Insulintherapie ist gut geeignet für Patienten mit geregelter Tagesablauf und gleichbleibender Mahlzeitengröße.

BZ-Tagesprofil hauptsächlich nach dem Frühstück bis zum Mittagessen haben (Hauptmahlzeit Frühstück), wird ein 50/50-Mischinsulin gewählt. Bei Patienten, die die höchsten Werte zum oder nach dem Mittagessen/am Nachmittag haben (Hauptmahlzeit Mittagessen), wird meist ein 25/75- bzw. 30/70-Mischinsulin gewählt. Die Insulin-Mengenverteilung erfolgt bei normalem Essverhalten zu 2/3 morgens und 1/3 abends. Die Startdosis kann z. B. anhand des HbA_{1c} -Wertes erfolgen. Ein vorsichtiges Vorgehen zur Vermeidung von Hypoglykämien ist zu empfehlen. HbA_{1c} -Werte < 7,5 % bedingen eine Startdosis von 0,2 E/kgKG/Tag, ein HbA_{1c} -Wert > 7,5 % rechtfertigt eine Startdosis von 0,3 E/kgKG/Tag [9].

Aktuell verfügbare orale Antidiabetika (OAD) in Kombination mit Insulin

OAD	Zulassung mit Insulin	Bemerkungen
Metformin	✓	Erster Kombinationspartner mit Insulin; nur bis zu einer GFR > 60 ml/min zugelassen; reduziert die notwendige Insulindosis, günstig für die Gewichtsentwicklung
Sulfonylharnstoffe (Glimepirid, Glibenclamid)	✓	In Kombination mit Insulin besteht erhöhte Hypoglykämiegefahr, insbesondere bei reduzierter GFR; einsetzbar bis zu einer GFR von 30 ml/min, ggf. reduzieren der Insulindosis; vermehrte Gewichtszunahme
DPP-4-Hemmer (Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)	✓	In der Monotherapie keine Hypoglykämiegefahr; in Kombination mit Insulin können Hypoglykämien auftreten; DPP-4-Hemmer reduzieren die notwendige Insulindosis; eine Dosisreduktion ist ab einer GFR von < 50 ml/min notwendig
SGLT-2-Hemmer (Dapagliflozin)	✓	In der Monotherapie keine Hypoglykämiegefahr; in Kombination mit Insulin können Hypoglykämien auftreten; SGLT-2-Hemmer reduzieren die notwendige Insulindosis; sind ab einer GFR ≤ 60 ml/min nicht empfohlen
Glinide (Repaglinid)	✓	In Kombination mit Insulin erhöhte Hypoglykämiegefahr, ab einer GFR von ≤ 25 ml/min kontraindiziert; reduzieren die notwendige Insulindosis, empfohlene Startdosis 3 x 0,5 mg/die, sinnvolle Maximaldosis 3 x 2 mg/die
α-Glukosidasehemmer	✓	In der Monotherapie keine Hypoglykämiegefahr; in Kombination mit Insulin können Hypoglykämien auftreten; bei Hypoglykämien sollte nur Traubenzucker eingenommen werden; ab einer GFR von ≤ 25 ml/min kontraindiziert; langsame Dosistitration notwendig wegen z. T. ausgeprägter gastrointestinaler Nebenwirkungen

Tabelle 2

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), Basis-Bolus-Therapie

Die ICT erlaubt eine Art physiologische Insulinsubstitution. Ersetzt wird neben basalem auch prandiales Insulin. Die ICT ist sehr flexibel, allerdings ist sie auch die aufwendigste Therapieform (4 – 5 Injektionen/Tag). Meist wird sie bei Typ-2-Diabetes in einem fortgeschrittenen Diabetesstadium oder bei erheblichen Entgleisungen nötig. Die ICT bietet Flexibilität bzgl. des Spritzzeitpunktes und der Dosis. Meistens können fixe Dosen zu den Mahlzeiten gegeben werden, eine kohlenhydratadaptierte Insulindosierung ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nur selten notwendig. Von Vorteil ist bei vielen Patienten eine sogenannte Insulintabelle (Spritzplan), bei der zusätzlich zur fixen Mahlzeiteninsulindosis „Korrekturinsulin“ je nach präprandialem Blutzuckerausgangswert addiert bzw. subtrahiert wird. Dies steigert bei vielen Patienten Effektivität und Sicherheit der prandialen Insulingaben.

Beim praktischen Umsetzen kann man sich zum Start auch am HbA_{1c} -Wert orientieren. Bei $> 7,5\%$ wäre eine Startdosis von $0,3\text{ E/kgKG}$ sinnvoll. Initial entfallen meist 40% der berechneten Insulindosis auf das Basalinsulin, die restlichen 60% werden zu den Mahlzeiten, z. B. im Verhältnis von $2 : 1 : 1$ (vergleichbar große Mahlzeiten), verteilt. In der Folge muss die Dosis weiter angepasst werden [9].

Orale Kombinationspartner zur Insulintherapie

Je nach gewählter Insulintherapiestrategie ist eine Kombination mit OAD sinnvoll. Mittlerweile können nahezu alle OAD mit Insulin kombiniert, d. h. vor allem in der BOT kombiniert werden (Tabelle 2). Folgende Kernaussagen lassen sich festhalten:

1. Eine Kombination mit Metformin sollte grundsätzlich zu jeder Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erfolgen, solange keine Kontraindikation gegenüber Metformin bzw. eine Unverträglichkeit vorliegt.
2. Eine BOT wird effektiver, wenn das Basalinsulin mit mindestens einem oder besser zwei OAD kombiniert

wird. Die Kontraindikationen der OAD müssen berücksichtigt werden. An erster Stelle steht Metformin, als zweites OAD wird zunehmend häufiger ein DPP-4-Hemmer eingesetzt (im Vergleich zum Sulfonylharnstoff geringeres Hypoglykämierisiko).

3. Eine BOT plus mit Basalinsulin plus einmal am Tag kurzwirksames Insulin profitiert ebenfalls von der Kombination mit einem, besser mit zwei OAD. Das zweite OAD nach Metformin behält die günstigen Effekte auf die nicht mit kurzwirksamem Insulin abgedeckten Mahlzeiten.
4. Bei einer BOT plus mit Basalinsulin plus zweimal kurzwirksames Insulin kann häufig auf das zweite OAD nach Metformin verzichtet werden.
5. Eine ICT wird üblicherweise nur mit Metformin kombiniert, solange keine Kontraindikation gegenüber Metformin bzw. eine Unverträglichkeit vorliegt.
6. Seit kurzem sind Kombinationen von Insulin mit GLP-1-Rezeptoragonisten zugelassen. Vor einer solchen Therapie sollte der aktuelle Zulassungsstatus geprüft werden.

Neue Insuline

Eine ganze Reihe neuer kurz- und langwirksamer sogenannter „Zweit-Generation-Analoginsuline“ befinden sich aktuell in klinischen Prüfungen. Bereits zugelassen und im Verlauf des Jahres auch auf dem deutschen Markt zu erwarten ist das ultralang wirksame Insulin Degludec (Tresiba®) mit neuer, innovativer, verzögerter Freisetzung aus Multihexameren [15]. Trotz einer deutlich längeren Wirkdauer als 24 Stunden (über 42 Stunden) wird das Insulin bei den meisten Patienten einmal täglich gespritzt. Als Vorteil zeigte sich in den Zulassungsstudien gegenüber dem aktuellen Goldstandard Insulin Glargin, dass bei ähnlicher HbA_{1c} -Effektivität die Rate an Hypoglykämien etwas geringer ausfällt [15]. Interessant ist auch die Tatsache, dass Degludec, anders als die bisher verfügbaren basalen Analoginsuline, mit kurzwirksamem Insulin mischbar ist, sodass eine BOT-plus-Strategie und vor

allem auch die bisherige Mischinsulintherapie mit NPH-Insulin als basalem Anteil durch diese neue Option ergänzt bzw. möglicherweise ersetzt werden könnte.

Mittlerweile können nahezu alle OAD mit Insulin kombiniert werden, vor allem in der BOT.

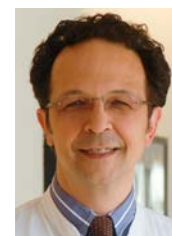
Diverse weitere Insuline mit neuen Mechanismen zur Veränderung der Pharmakokinetik sind in Erprobung. Dies beinhaltet auch die sogenannten „Smart-Insuline“ die bei hohem Blutzuckerspiegel effektiver wirken oder gezielt auf den Leberstoffwechsel, den primären Wirkort von Insulin, Einfluss nehmen [16]. Auch an Insulinen, die nicht mehr injiziert werden müssen, vor allem an oral applizierbarem Insulin, wird weiter intensiv geforscht.

Zusammenfassung

Die Progression des Diabetes mellitus Typ 2 hat zur Folge, dass im Verlauf von einigen Jahren für die meisten Patienten ein Start mit Insulin nötig wird. Das Ziel ist auch bei der Insulintherapie, eine individuell passende Therapiestrategie zu entwickeln. Zunehmend geschieht dies in Deutschland mithilfe von Analoginsulinen. Neue Insuline werden die aktuellen Möglichkeiten sukzessive sinnvoll ergänzen und erweitern. Je nach Strategie ist die Ergänzung mit geeigneten OAD sinnvoll, auch eine Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten ist möglich. Die Entscheidung für eine Insulintherapie sollte nicht unnötig hinausgezögert werden, um die Prognose der Patienten möglichst günstig zu gestalten. ■

Diesen Beitrag sowie die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.allgemeinarzt-online.de

Interessenkonflikte: Vorträge bzw. Teilnahme an Advisory Boards: Berlin-Chemie, Lilly, NovoNordisk, Sanofi, MSD, Novartis, AstraZeneca/BMS



*Dr. med. Thorsten Siegmund
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Angiologie
Städtisches Klinikum
München GmbH, Klinikum
Bogenhausen
81925 München*