

# Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Insulin kann helfen, optimale HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte zu erreichen

**Viele Patienten mit Typ-2-Diabetes benötigen im Krankheitsverlauf eine Insulintherapie. Welche Art der Insulintherapie geeignet ist, richtet sich nach verschiedenen Patientenmerkmalen und -bedürfnissen. Wichtig ist es, schwere Hypoglykämien und eine signifikante Gewichtszunahme unter der Insulintherapie zu vermeiden.**

## JAMA

Dem Typ-2-Diabetes liegen zwei pathophysiologische Mechanismen zugrunde: einerseits eine Insulinresistenz, andererseits eine fortschreitende Störung der Insulinsekretion. Orale Antidiabetika (OAD) reduzieren entweder die Insulinresistenz, oder sie erleichtern die Insulinsekretion. In frühen Krankheitsstadien können OAD effektiv sein. Insulin ist in allen Diabetesstadien wirksam, und meist wird im Krankheitsverlauf Insulin benötigt, um eine glykämische Kontrolle zu erzielen. OAD können den HbA<sub>1c</sub>-Wert im Allgemeinen nur um bis zu 1 Prozent senken, während Insulin eine deutlichere HbA<sub>1c</sub>-Reduktion erzielt.

In einer Übersichtsarbeit, die auf einer umfangreichen Literaturrecherche basiert und 100 Studien berücksichtigt, fassten amerikanische Autoren kürzlich zusammen, welche Arten von Insulin es gibt, wann bei Typ-2-Diabetikern mit einer Insulintherapie begonnen werden sollte, welche Ziele eine Insulintherapie verfolgt und wie eine Insulintherapie erfolgreich durchgeführt werden kann.

## MERKSÄTZE

- ❖ Um Diabeteslangzeitkomplikationen zu vermeiden, sollte der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei 7 Prozent oder darunter liegen. Jedoch müssen die HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte individuell angepasst werden (je nach Patientenalter, Begleiterkrankungen, Hypoglykämierisiko etc.).
- ❖ Da es bei vielen Typ-2-Diabetikern zu einem progredienten Betazellversagen kommt, ist für die glykämische Kontrolle oft die Gabe von Insulin erforderlich.
- ❖ Die Insulintherapie kann mit Basalinsulin begonnen werden. Schrittweise kann dann prandiales Insulin hinzugefügt werden. Hypoglykämien sind zu vermeiden, und die Gewichtszunahme sollte durch Lebensstilmodifikation so gering wie möglich gehalten werden.

## Ziele der Insulintherapie

Im Vergleich zu HbA<sub>1c</sub>-Werten über 7 Prozent konnte in randomisierten klinischen Studien gezeigt werden, dass ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7 Prozent die Entwicklung und die Progression von mikrovaskulären diabetischen Langzeitkomplikationen senkt und dass dieser Wert ein vernünftiges Therapieziel ist. Neuere Studien mit Typ-2-Diabetikern konnten keinen Nutzen einer intensiven Therapie mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert unter 7 Prozent hinsichtlich makrovaskulärer Komplikationen während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 bis 5 Jahren zeigen. In einer Studie war ein HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von unter 6 Prozent im Vergleich zu einem HbA<sub>1c</sub>-Zielkorridor von 7,0 bis 7,9 Prozent mit einem möglichen Schaden assoziiert.

Die glykämischen Zielwerte sollten bei Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko – beispielsweise bei Leber- oder Niereninsuffizienz oder Alkoholkrankheit – sorgfältig überdacht werden. Zudem müssen die glykämischen Zielwerte individuell angepasst werden, je nach Lebenserwartung, Komorbiditäten, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetesdauer und Ressourcen. Zwar sind in den Leitlinien keine spezifischen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte für diese Patienten angegeben, doch empfehlen einige Autoren für Patienten mit diesen Erkrankungen oder Komorbiditäten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von etwa 8,0 Prozent. In der ACCORD-Studie konnte nämlich gezeigt werden, dass ein HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von 7,0 bis 7,9 Prozent mit einer geringeren Mortalität und weniger Hypoglykämien assoziiert ist als ein HbA<sub>1c</sub>-Zielwert unter 6,0 Prozent.

Niedrigere HbA<sub>1c</sub>-Werte sind für jüngere Patienten und für Patienten, die bisher keine Hypoglykämien entwickelt haben, empfehlenswert, ebenso für Patienten, bei denen der Schutz vor mikrovaskulären Erkrankungen wichtiger ist als die Risiken eventueller Hypoglykämien.

## Beginn der Insulintherapie

Eine Insulintherapie ist eindeutig bei Patienten angezeigt, bei denen sich das Therapieziel nicht mit zwei oder mehr OAD erreichen liess, sowie bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie (Nüchternblutzucker > 250 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> > 10%) und/oder Hyperglykämiesymptomen. Insulin kann allein oder in Kombination mit OAD gegeben werden. Wenn sich der HbA<sub>1c</sub> dem Zielwert nähert, tragen die postprandialen Blutzuckerwerte mehr zur glykämischen Gesamtkontrolle bei als die Nüchternblutzuckerspiegel. Wenn rasch wirksame Insulinanaloga zu den Mahlzeiten oder OAD hinzugefügt werden, um den postprandialen Blutzucker zu senken, führt dies zu einer deutlicheren Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-Werte und zu einer geringeren Gewichtszunahme als eine Erhöhung der Basalinsulindosis.

### Insulinarten

#### Schnell wirksame Insulinanaloga

Wenn schnell wirksame Insulinanaloga 0 bis 15 Minuten vor den Mahlzeiten injiziert werden, ahmen sie den durch Nahrungszufuhr stimulierten physiologischen Insulinanstieg nach. Bei Patienten mit Gastroparese oder Inappetenz kann das Insulin während oder nach der Mahlzeit gespritzt werden; auch die Dosis kann dem Umfang der Mahlzeit angepasst werden.

#### Kurz wirksame Insuline

Normalinsulin sollte ungefähr 30 Minuten vor den Mahlzeiten verabreicht werden. Metaanalysen zeigen, dass schnell wirksame Insulinanaloga die postprandialen Blutzuckerspiegel besser kontrollieren und zu weniger Hypoglykämien führen als Normalinsulin. Darüber hinaus gewähren schnell wirksame Insulinanaloga mehr Flexibilität hinsichtlich der Anwendungszeit.

#### Intermediär und lang wirksame Insulinanaloga

Neutralprotamin-Hagedorn-Insulin (NPH-Insulin) muss in der Regel zweimal täglich dosiert werden. Doch gibt es beträchtliche inter- und intraindividuelle Schwankungen hinsichtlich des Erreichens der Maximalspiegel, sodass die Glukosekonzentrationen kaum vorhersagbar sind.

Insulin glargin muss meist nur einmal täglich verabreicht werden. Gelegentlich benötigen Patienten mit hohem Insulinbedarf zwei Dosen Insulin glargin täglich. Insulin detemir erfordert in vielen Fällen zwei tägliche Applikationen. Laut einer Metaanalyse müssen 13,6 bis 57,2 Prozent der Patienten Insulin detemir zweimal täglich injizieren. Beide Insuline weisen im Vergleich zu NPH-Insulin eine erheblich geringere Tag-zu-Tag-Variabilität der Wirkdauer auf. Randomisierte Studien mit Typ-2-Diabetikern belegen, dass eine einmal tägliche Gabe von Insulin glargin oder detemir den HbA<sub>1c</sub>-Wert ähnlich gut senkt wie zweimal täglich verabreichtes NPH-Insulin, doch treten unter Insulin glargin oder detemir weniger Unterzuckerungen auf.

#### Mischinsuline

Mischinsuline enthalten ein kurz und ein lang wirksames Insulin. Sie werden in der Regel vor dem Frühstück und vor dem Abendessen verabreicht. Da in Mischinsulinen zwei verschiedene Insulinarten enthalten sind, müssen bei der Wahl der Dosierung die Peaks beider Insulinformen berücksichtigt werden. Die zweimal tägliche Dosierung ist der Hauptvorteil von Mischinsulinen. Bei ihrem Einsatz sind jedoch eine Dosisanpassung und eine Verschiebung der Mahlzeiten nur schwer möglich, weil beide Insulinarten gleichzeitig angepasst werden müssen.

Studien zeigen, dass eine Therapie mit Mischinsulinen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Basalinsulin zwar zu einer ähnlichen oder besseren glykämischen Kontrolle führt, jedoch auch vermehrt zu Hypoglykämien. Eine grosse 3-Jahres-Studie mit Typ-2-Diabetikern ergab, dass Mischinsuline eine schlechtere glykämische Kontrolle und mehr Unterzuckerungen nach sich zogen als die alleinige Gabe von Basalinsulin. Der Einsatz von Basal-Bolus-Insulin bewirkt eine bessere glykämische Kontrolle als mit Mischinsulin.

### Indikationen und Strategien der Insulintherapie bei Versagen von OAD

#### Zusätzliche Gabe eines lang wirksamen Basalinsulins

Ähnliche Nüchternblutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Werte, aber weniger Hypoglykämien und bessere abendliche Blutzuckerwerte wurden im Vergleich zu NPH-Insulin oder zweimal täglich appliziertem Mischinsulin erreicht, wenn Insulin glargin oder detemir zusätzlich zu OAD verabreicht wurden. HbA<sub>1c</sub>-Werte von unter 7 Prozent können bei etwa zwei Drittel der Patienten erreicht werden, wenn Insulin glargin oder detemir (ohne prandiales Insulin) zusätzlich zu Metformin gegeben wird. Deswegen wird Insulin glargin oder detemir und nicht NPH-Insulin als nächster Schritt empfohlen, wenn die Glukosezielwerte mit OAD nicht erreicht werden oder wenn ein GLP-(glucagon-like peptide)-1-Rezeptor-Agonist nicht in Betracht kommt. Eine Anfangsdosis von 10 Einheiten kann allmählich gesteigert werden, bis der Nüchternblutzuckerzielbereich erreicht ist.

#### Intensivierung der Insulintherapie

Prandiales Insulin ist bei Patienten indiziert, deren HbA<sub>1c</sub> hoch bleibt, obwohl die angestrebten Nüchternblutzuckerspiegel durch Gabe von Basalinsulin erreicht wurden. Prandiales Insulin kann schrittweise hinzugefügt werden, und zwar anfangs zur grössten Mahlzeit des Tages und dann in Abständen von 8 bis 12 Wochen auch zur zweiten und dritten Mahlzeit, wenn die HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte nicht erreicht wurden. Die Anfangsdosis von 2 bis 4 Einheiten kann alle 3 Tage um 1 bis 2 Einheiten erhöht werden, wenn der Glukosewert vor der nächsten Mahlzeit nicht im Zielbereich von 70 bis 130 mg/dl liegt. In einer Studie, in der dieses schrittweise Vorgehen angewandt wurde, konnte nach 48 Wochen bei 75 Prozent der Patienten, die dreimal täglich prandiales Insulin spritzten, eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von 1,2 Prozent erzielt werden. Schon eine einzige Injektion von schnell wirksamem Insulin vor der Hauptmahlzeit bessert die Glukosekontrolle. Wenn ein Patient nur zweimal täglich Insulin spritzen möchte, werden bevorzugt einmal täglich ein lang wirksames Basalinsulin und ein prandiales schnell wirksames Insulin zur Hauptmahlzeit injiziert – und nicht zwei Mischinsulininjektionen verabreicht.

#### Rolle der OAD nach Beginn oder Intensivierung einer Insulintherapie

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes besteht der erste Behandlungsschritt aus Lebensstilinterventionen und Metformintherapie – es sei denn, der HbA<sub>1c</sub>-Wert liegt über 9 Prozent; in diesem Fall kann eine Insulintherapie erwogen werden. Falls das Therapieziel nicht erreicht wird, kann zusätzlich ein zweites OAD oder ein GLP-1-Rezeptor-Agonist gegeben werden. Wird das HbA<sub>1c</sub>-Ziel immer noch nicht erreicht, kann ein drittes OAD oder ein GLP-1-Rezeptor-Agonist (falls bisher noch keiner verabreicht wird und das Therapie-schema keinen DPP-[Dipeptidyl]peptidase-4-Inhibitor enthält) gegeben werden. Es wird empfohlen, nur Metformin, SGLT-(sodium glucose transporter)-2-Inhibitoren und DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Agonisten weiterzuführen, wenn eine Insulintherapie begonnen wurde.

**Insulintherapie bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie**  
Gelegentlich stellen sich Patienten mit Nüchternblutzuckerwerten von über 250 mg/dl ( $\text{HbA}_{1c} > 10\%$ ) vor, und sie weisen eine erhebliche «Glukosetoxizität» auf – ein Phänomen, bei dem hohe Glukosespiegel sowohl die Insulinsekretion als auch die Insulinwirkung hemmen. Die Glukosetoxizität kann mithilfe einer Insulintherapie beseitigt werden. Empfohlen wird initial ein Therapieschema, bei dem Basal-/Bolusinsulin in einer Gesamtdosis von 0,5 Einheiten/kg, halb basal, halb prandial (aufgeteilt in 3 präprandiale Dosen), verabreicht wird. Eine niedrigere initiale Gesamttagesdosis (z.B. 0,25 Einheiten/kg) sollte bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einem Body-Mass-Index (BMI) unter 20 sowie bei über 65-Jährigen erwogen werden.

Wenn sich die Glukosetoxizität bessert, können die Insulindosen erheblich reduziert werden. Bei vielen Patienten kann die glykämische Kontrolle auch erhalten bleiben, wenn die Therapie auf die alleinige Gabe von OAD oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten umgestellt wird. Das gilt besonders für Patienten, deren Glukosespiegel mit einer Insulindosis von weniger als 0,42 Einheiten/kg gut zu kontrollieren sind.

### Risiken der Insulintherapie

In der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) führte die Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen Behandlung vermehrt zu Gewichtszunahme und Hypoglykämien. In der ursprünglichen Studie gab es im Zusammenhang mit den verschiedenen Therapieschemata keine signifikanten Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse oder auf die Mortalität. Nach einer zehnjährigen Nachbeobachtungszeit konnten jedoch ein Nutzen der intensiven Therapie auf kardiovaskuläre Ergebnisse (15% relative Reduktion der Herzinfarktrate, 13% relative Reduktion der Gesamtmortalität) sowie eine Reduktion aller diabetesbezogenen Ergebnisse beobachtet werden. Neuere Studien ergaben eine signifikante Gewichtszunahme (1–3 kg im Verlauf von 24 Wochen) sowie Hypoglykämien unter Insulingabe. Die Langzeiteffekte von episodisch auftretenden milden oder schweren Hypoglykämien sind nicht bekannt. Eine Intensivierung der Behandlung (multimodale Therapie inklusive Insulingabe) mit dem Ziel,  $\text{HbA}_{1c}$ -Werte unter 7 Prozent zu erreichen, führte in der ADVANCE- und in der VADT-Studie zu keinem zusätzlichen Nutzen und in der ACCORD-Studie möglicherweise zu negativen Effekten. Die in der ACCORD-Studie erhöhte Mortalität war mit den höchsten  $\text{HbA}_{1c}$ -Werten unter der Behandlung assoziiert und nicht auf vermehrte Hypoglykämien zurückzuführen, und die Ursachen der erhöhten Mortalität liessen sich nicht vollständig klären.

### Widerstände gegen die Insulintherapie, «psychologische Insulinresistenz» und Therapieadhärenz

Therapiekosten und -adhärenz, Patientenwünsche und die Vielfalt an Behandlungsmethoden beeinflussen die Therapieergebnisse. Nur ein kleiner Prozentsatz der Diabetespatienten erreicht adäquate glykämische Zielwerte und eine angemessene Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Das verdeutlicht, dass bewährte Methoden erwünscht sind, welche die Patientenbetreuung unter «Real life»-Bedingungen verbessern. Eine amerikanische Studie ergab, dass die Insu-

lintherapie bei vielen Diabetespatienten nicht leitliniengerecht erfolgt und dass eine Intensivierung der Insulintherapie häufig unterbleibt. Warum das so ist, sollte untersucht werden. Ebenso sollte herausgefunden werden, warum bei so vielen Patienten und Ärzten eine «psychologische Insulinresistenz» vorliegt. Bis zu 33 Prozent der Patienten sind nicht gewillt, mit der Insulintherapie zu beginnen, wenn ihnen diese empfohlen wird, und viele von ihnen bringen eine ganze Reihe von negativen Argumenten gegen Insulin vor. Die Therapieadhärenz (60–80%) ist bei einer Insulintherapie geringer als unter OAD, insbesondere bei Patienten, die häufig Insulin spritzen sollen. Folgende Faktoren beeinflussen die Adhärenz:

- ❖ Verständnis für das Therapieschema
- ❖ wahrgenommener Nutzen
- ❖ unerwünschte Wirkungen
- ❖ Therapiekosten (Insulin, Spritzen, Glukoseteststreifen)
- ❖ Komplexität des Therapieplans
- ❖ emotionales Wohlbefinden.

Patienten, die bereits Insulin spritzen, äussern im Vergleich zu Patienten ohne Insulinerfahrung weniger Vorbehalte gegen Injektionen oder gegen eine Intensivierung der Therapie, doch haben sie mehr Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen, Aufrechterhaltung der glykämischen Kontrolle und Vermeidung von Hypoglykämien.

### Internationale klinische Praxisleitlinien

Klinische Empfehlungen zum Diabetesmanagement gibt es von der American Diabetes Association (ADA), dargestellt im Positionspapier der European Association for the Study of Diabetes (EASD), in den Leitlinien des UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und von der International Diabetes Federation (IDF). Alle sprechen sich für eine Betreuung von Diabetespatienten durch multidisziplinäre Teams aus, zu denen auch Diabetesberater gehören, sowie für eine Beratung hinsichtlich des Lebensstils. In der ADA-Leitlinie heisst es, dass Insulin glargin und detemir gegenüber NPH-Insulin bevorzugt werden, dass schnell wirkende Insuline im Vergleich zu Normalinsulin präferiert werden und dass Mischinsuline vermieden werden sollten. Dagegen raten die NICE- und die IDF-Leitlinien nicht von Mischinsulinen ab. In den ADA- und NICE-Leitlinien werden  $\text{HbA}_{1c}$ -Zielwerte von unter 7 Prozent empfohlen, während die IDF-Leitlinie ein  $\text{HbA}_{1c}$ -Ziel unter 6,5 Prozent angibt.

Alle drei Leitlinien sprechen sich für ein patientenzentriertes Diabetesmanagement aus und betonen, dass die Faktoren Patientenalter, Patienteneinstellungen, Krankheitsdauer, Komorbiditäten und Ressourcen sowohl bei der Therapieentscheidung als auch bei der Definition der glykämischen Zielwerte berücksichtigt werden sollten. ❖

Andrea Wülker

Wallia A et al.: Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMA 2014; 311 (22): 2315–2325.

Interessenlage: Beide Autoren haben Forschungsstipendien sowie Honorare von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.