

Injektionstherapie beim Diabetes Typ 2

Ergänzung der oralen Medikation

Bei einigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes Typ 2 muss die orale Medikation durch injizierbare Medikamente ergänzt werden. Dazu stehen verschiedene Insulin-Optionen sowie in naher Zukunft auch die neueren Inkretin-Mimetika zur Verfügung. In ihrem Übersichtsartikel stellen die Autoren die verschiedenen Möglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen vor.

POSTGRADUATE MEDICINE

Wenn bei Patienten mit Diabetes Typ 2 die orale Therapie nicht ausreichend wirkt, sollte mit einer Injektionstherapie begonnen werden. Bei Diabetes Typ 2 erfolgt die Injektionstherapie meist zur Ergänzung und weniger als Ersatz der oralen Medikation. Traditionell gilt Insulin als Medikament der Wahl, inzwischen sind jedoch auch andere Optionen verfügbar.

Inkretin-Mimetika

Oral zugeführte Glukose stimuliert die Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen, die als Inkretine bezeichnet werden.

Das Inkretin GLP-1 (glucagon-like peptide 1):

- verzögert die Magenentleerung
- unterdrückt die Glukagonproduktion
- veranlasst eine physiologische Freisetzung von Insulin
- stimuliert die Produktion der Betazellen.

Bei Diabetes Typ 2 fehlt dieses Darmhormon. GLP-1 kann jedoch nicht oral oder als Injektion zwischendurch zugeführt werden, da es eine äusserst kurze Halbwertszeit hat und im Körper sofort abgebaut wird. An stabileren oralen GLP-1-Formen wird noch geforscht.

Derzeit ist als einziges Inkretin-Therapeutikum das injizierbare Inkretin-Mimetikum Exendin-4 (Exenatide, in der Schweiz noch nicht zugelassen) verfügbar. Dabei handelt es sich um ein Polypeptid aus dem Speichel des Gila-Monsters, einer Eidechse, deren Mahlzeiten manchmal monatelang auseinanderliegen. Exendin-4 bindet an einen GLP-1-Rezeptor und ist damit ein GLP-1-Agonist.

Bei leichteren Krankheitsformen von Diabetes Typ 2 kann zusätzlich zur oralen Medikation eine Exendin-4-Injektion gegeben werden, mit der eine Senkung des HbA_{1c}-Werts um etwa 1 Prozent erreicht wird. Im Gegensatz zu Insulin, das unausweichlich eine Gewichtszunahme nach sich zieht, kann Exendin-4 sowohl eine Abnahme der Insulin-Resistenz als auch des Gewichts bewirken.

Insulin-Therapie

Muss der Langzeitblutzuckerwert HbA_{1c} um mehr als 1 Prozent gesenkt werden, ist eine Insulin-Behandlung indiziert. Durch die Insulin-Zufuhr soll ein Anstieg des Nüchternblutzuckers über einen Wert von 100 mg/dl verhindert werden, sodass morgens ein physiologischer Glukosespiegel gewährleistet ist und orale Medikamente die glykämische Kontrolle über den Rest des Tages aufrechterhalten können. Je nach Ausprägung des Krankheitsbilds des Typ-2-Diabetes kann dazu eine Insulin-Injektion einmal täglich ausreichend oder mehrmals täglich erforderlich sein. Um den Nüchternglukosespiegel zu senken, sollte eine Injektion vor dem Abendessen oder vor dem Schlafengehen erfolgen, beginnend mit einer Dosis von 2,0 U/kg (normalerweise 14 bis 20 E). Der Patient kann die Dosis einmal pro Woche langsam steigern, bis ein Nüchternglukosespiegel von 100 mg/dl oder darunter erreicht ist.

Insulin einmal täglich

Für die tägliche Insulin-Gabe in Kombination mit einer oralen Medikation stehen folgende Formen zur Verfügung:

- NPH-Insulin (NPH = Neutral Protamin Hagedorn)
- Insulin Glargin (Lantus®)
- Insulin Detemir (Levemir®)
- vorgefertigte Mischinsuline.

Alle Insuline haben Vor- und Nachteile. Die Auswahl erfolgt nach den individuellen Erfordernissen der Patientin/des Patienten.

Bei Anwendung von *NPH-Insulin* vor dem Schlafengehen wird die höchste Wirksamkeit in den frühen Morgenstunden erreicht, wenn die Insulin-Resistenz am höchsten ist. Ein potenzieller Nachteil von *NPH-Insulin* besteht darin, dass diese maximale Wirksamkeit auch zu früh morgens auftreten kann, wenn die Insulin-Resistenz am niedrigsten ist. Als Folge können Hypoglykämien auftreten.

Insulin Glargin gewährleistet einen stabilen Insulin-Spiegel, der bei den meisten Patienten mit Diabetes 2 ohne Schwankungen 24 Stunden lang aufrechterhalten werden kann. Aufgrund der stabilen Konzentrationen kann der Nüchternblutzuckerspiegel von 100 mg/dl mit einer geringeren Häufigkeit von nächtlicher Hypoglykämie erreicht werden. Allerdings fehlen Konzentrationsanstiege zum Ausgleich des Blutzuckeranstiegs nach den Mahlzeiten sowie auch der «dawn-peak», der in den frühen Morgenstunden zur Vermeidung von Hyperglykämie erforderlich ist. Deshalb sollten zusätzlich zu *Glargin* orale Sekretagoga wie Sulfonylharnstoffe oder Glitidine gegeben werden.

Das *Langzeitinsulin Detemir* ist mit einer bemerkenswert geringen Variabilität der Blutglukosewerte verbunden und gewährleistet so einen vorhersagbaren therapeutischen Effekt. Auch *Detemir* sollte in Kombination mit oralen Antidiabetika angewendet werden.

Vor dem Abendessen injizierte vorgefertigte *Mischinsuline* aus langsam und schnell wirkenden Insulinen in fixer Dosierung (70/30, 70/25 oder 50/50) ermöglichen einen schnellen Insulin-Anstieg gleichzeitig mit dem postprandialen Glukoseanstieg. Das langsame Insulin wirkt dann über die Nacht. Der Nachteil der vorgefertigten Mischung liegt in der Möglichkeit eines Konzentrationsanstiegs am frühen Morgen, der sowohl nächtliche Hypoglykämie als auch morgendliche Hyperglykämie verursachen kann, wenn die Insulin-Resistenz ihren Zenit erreicht.

Multiple Insulin-Injektionen

Kann der gewünschte HbA_{1c} -Wert nicht mit oraler Medikation und einer einmaligen abendlichen Injektion erreicht werden, sollte mindestens eine weitere tägliche Insulin-Gabe erfolgen. Die beste Option stellt eine zweimal tägliche Anwendung einer vorgefertigten Mischung aus intermediärem und schnell wirkendem Insulin dar.

Bei Diabetes Typ 2 machen mehrfache tägliche Insulin-Injektionen Sekretagoga überflüssig, da das schnell wirkende Insulin für den postprandialen Anstieg sorgt, der eine Hyperglykämie nach den Mahlzeiten verhindert.

Die Anwendung von *Sensitizern* wie Metformin (*Glucophage®* und Generika) oder einem Glitazon (z.B. *Pioglitazon [Actos®]*, *Rosiglitazon [Avandia®]*), die die Insulin-Resistenz senken, sollte jedoch fortgesetzt werden, da durch die kombinierte Anwendung mit Insulin nicht nur eine bessere glykämische Kontrolle, sondern auch eine bessere glykämische Kontrolle mit weniger Insulin erreicht werden kann. Zudem kann eine Gewichtszunahme, die mit einer Monotherapie mit Insulin verbunden ist, durch die kombinierte Anwendung mit Metformin vermieden werden.

Insulin-Therapie bei neu aufgetretenem Diabetes

Tritt Diabetes erstmals bei Personen mittleren Alters oder bei älteren Menschen auf, kann ein Diabetes Typ 1 nicht immer sicher von einem Diabetes Typ 2 unterschieden werden. Ein symptomatischer Beginn mit Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust und dem Auftreten von Ketonen im Harn weist eher auf Diabetes Typ 1 hin. Bei älteren Menschen kann der Typ-1-Diabetes jedoch genauso schleichend wie ein Diabetes Typ 2 beginnen, vermutlich weil die Zerstörung der Betazellen langsamer verläuft als bei jungen Patienten.

Ein definitiver Beweis für einen spät beginnenden Diabetes Typ 1 ist der Nachweis von Serum-GAD-Antikörpern (GAD = Glutamic Acid Decarboxylase). Das Vorliegen dieser Antikörper und somit eines Diabetes Typ 1 kann bei symptomatischer Präsentation vermutet werden, wenn gleichzeitig Anzeichen für ein metabolisches Syndrom (Bluthochdruck, niedrige HDL-Cholesterin-Werte, hohe Triglyzeridwerte) fehlen oder wenn normale oder niedrige C-Peptid-Werte diagnostiziert werden.

Bei Patienten mit Diabetes Typ 1 ist Insulin indiziert. Auch bei latentem Autoimmundiabetes sollte sofort mit einer Insulin-Therapie begonnen werden, da das Immunsystem nur die Insulin-produzierenden Betazellen angreift. Durch die exogene Zufuhr von Insulin werden die Betazellen entlastet und daher weniger stark attackiert. Die Gabe von Sekretagoga sollte bei Diabetes Typ 1 jedoch unterbleiben, da sie die Autoimmun-attacke intensivieren und somit die Schädigung der Betazellen beschleunigen.

Sowohl bei Diabetes Typ 1 als auch bei Diabetes Typ 2 kann eine Kombination aus Insulin und einem Glitazon zur Erhaltung von Betazellen beitragen, vermutlich aufgrund der antientzündlichen Eigenschaften dieser Medikamente.

Bei manchen Patienten koexistiert ein Insulin-Resistenz-Syndrom mit Diabetes Typ 1. Unter diesen Umständen kann eine Kombination aus Sensitizern wie Glitazonen und/oder Metformin mit Insulin nicht nur eine glykämische Kontrolle erzielen, sondern auch die kardialen Risikofaktoren herabsetzen. ■

Quelle:

Bell David S.H., Wyne Kathleen L.: Treatment of type 2 diabetes - The addition of injection therapy, *Postgraduate Medicine* 2006; 119: 15-20.

Interessenkonflikte: Dr. Bell war im Beirat für GlaxoSmithKline und hat als Sprecher für GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca und Novo Nordisk gearbeitet.

Dr. Wyne ist im Beirat von GlaxoSmithKline, Novo Nordisk und Sanofi-Aventis. Sie arbeitet als Sprecherin für Abbott, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Novo Nordisk, ist als Beraterin für GlaxoSmithKline, Novo Nordisk sowie Sanofi-Aventis tätig und hat Forschungsgelder von Novo Nordisk erhalten.

Petra Stölting