

Rechtzeitig beginnen, passendes Schema wählen

Einstieg in die Insulintherapie – Wann und wie umstellen?

Hausärzte werden angesichts der steigenden Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) zunehmend mit der Frage konfrontiert, wann und wie eine Insulintherapie (IT) begonnen werden sollte.

Die mit zunehmendem Alter kontinuierliche Abnahme der Betazellfunktion des Pankreas definiert den DMT2 als chronisch progrediente Erkrankung. Da längerfristig erhöhte Blutzuckerwerte die Insulinrestsekretion vermindern können (Glukotoxizität), ist das Bestreben vieler Patienten und mancher Ärzte [1] eine IT möglichst zu vermeiden kontraproduktiv. Der rechtzeitige Einsatz von Insulin ermöglicht eine raschere Kontrolle der Blutzuckerwerte mit einer geringeren Anzahl von Injektionen, niedrigerer Insulindosis und weniger Gewichtszunahme.

HbA_{1c} Zielwerte

Die evidenzbasierte Grundlage eines HbA_{1c} Zielwertes von <7% liefern die UKPDS-Daten, die für eine intensivierete Stoffwechsellkontrolle (HbA_{1c} 7,0% vs. 7,9%) eine signifikante Reduktion von mikro- und makrovaskulären Komplikationen zeigten [2, 3]. Bei Patienten mit geringem Hypoglykämierisiko, kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung wird ein HbA_{1c} Ziel von 6,5% vorgeschlagen. Nach schweren Hypoglykämien, bei eingeschränkter Lebenserwartung, fortgeschrittenen mikro- oder makrovaskulären Komplikationen kann eine weniger strenge Kontrolle mit einem HbA_{1c} Wert zwischen 7 und 8% sinnvoll sein [4].

Indikationen zum Beginn einer Insulintherapie bei Typ 2-Diabetes

Bei einem DMT2 mit ungenügender Stoffwechsellaage trotz bestmöglicher Anpassung des Lebensstils muss beurteilt werden, ob mittels Ausbau der oralen Antidiabetika (OAD) die Therapieziele erreicht werden können. Dabei wird der Effekt einer Dosissteigerung oder einer Kombination von mehr als zwei OAD häufig überschätzt. Tabelle 1A gibt Anhaltspunkte, wann abhängig von HbA_{1c} und Anzahl OAD eine IT nötig ist, um realistisch ein HbA_{1c} <7% zu erzielen. Bereits bei der Erstdiagnose eines DMT2 ist bei ausgeprägter Hyperglykämie mit Vorliegen von katabolen Symptomen eine IT indiziert. Beim pankreatopriven und steroidinduzierten Diabetes ist das Ansprechen auf OAD eingeschränkt, sehr häufig wird eine IT nötig. Beim sich spät manifestierenden Typ 1 Diabetes mellitus (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ist eine IT obligat. Bei Erstmanifestation eines Diabetes in relativ jungem Alter, bei normalem BMI oder anamnestischen Hinweisen auf Pankreas- oder Autoimmunerkrankungen, sollten diese Sonderformen gesucht werden (Tab. 1B). Ein weiterer Grund für den Beginn einer IT ist das Auftreten von Begleiterkrankungen, die eine Kontraindikation für OAD darstellen oder möglichst schnell eine optimale BZ Einstellung erfordern (Tab. 1C und 1D).



Dr. med. Paul Kirchner
Bern



Prof. Dr. med. Peter Diem
Bern

TAB. 1 Indikationen für den Beginn einer Insulintherapie

Indikationen für den Beginn einer Insulintherapie bei trotz angepasster Lebensgewohnheiten über einem HbA_{1c} Zielbereich von 7% liegenden Blutzuckerwerten. Unter antidiabetischer Therapie sind die oralen Antidiabetika und die GLP1 Analoga zusammengefasst. Einzelne orale Antidiabetika können trotz der beschriebenen Kontraindikationen nach individueller Abwägung eingesetzt werden.

A. Stoffwechselkontrolle bei Diabetes mellitus Typ 2 ohne Insulin nicht zu erreichen:

- ▶ ohne antidiabetische Therapie
 - HbA_{1c} >9–10%
 - katabole Symptome
 - Blutzucker durchschnittlich >12–15 mmol/L
- ▶ bei antidiabetischer Therapie mit einem (oder zwei) Medikamenten
 - HbA_{1c} >8–9%
- ▶ bei antidiabetischer Therapie mit drei oder mehr Medikamenten
 - HbA_{1c} >7%

B. Aufgrund der Ätiologie des Diabetes:

- ▶ Pankreatopriver Diabetes mellitus
- ▶ Steroidinduzierter Diabetes mellitus
- ▶ Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)

C. Kontraindikationen für andere antidiabetische Therapie:

- ▶ Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- ▶ Leberinsuffizienz
- ▶ Dekompensierte Herzinsuffizienz
- ▶ Schwere Infekte
- ▶ Intensivmedizinische Behandlung
- ▶ Grössere Operationen
- ▶ Schwangerschaft

D. Rasche optimale Stoffwechselkontrolle erwünscht:

- ▶ Schmerzhaftes Polyneuropathie
- ▶ Nach cerebraler oder kardialer Ischämie

TAB. 2 Überblick über die unterschiedlichen Formen der Insulintherapie			
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), Basalinsulintherapie (BI), Prandiale Insulintherapie (PI), Mischinsulintherapie (MI).			
	Indikationen	Vorteile	Mögliche Probleme
ICT	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Versagen anderer Insulintherapieformen ▶ Katabole Stoffwechsellage 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Potenteste Blutzuckersenkung ▶ Flexibilität 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Zahlreiche Injektionen ▶ Erfordert häufige Blutzuckerkontrollen
BI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Häufigster Beginn einer Insulintherapie ▶ Optimal bei besonders nüchtern erhöhtem BZ 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Einfachste Form der Insulintherapie ▶ Geringe Hypoglykämiegefahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ergänzung durch prandiales Insulin häufig nötig
PI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Steroidinduzierter Diabetes ▶ Eingeschränkte Glukoneogenese ▶ Optimal bei besonders postprandial erhöhtem BZ 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Flexibilität 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Etwas grössere Hypoglykämiegefahr ▶ Etwas mehr Gewichtszunahme
MI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Patientenwunsch nach möglichst wenig Injektionen ▶ Bei fixen Ernährungsgewohnheiten 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Basal- und Bolusinsulin mit geringerer Anzahl von Injektionen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bei zweimaliger Applikation Mittagessen nicht abgedeckt ▶ Bei dreimaliger Applikation Gefahr von Hypoglykämien

Wie sollte eine Insulintherapie begonnen werden?

Um einer Maladhärenz vorzubeugen – die in Studien bei bis zu 30% der Patienten auftritt [5] – bedarf es einer guten Aufklärung. Es sollte vermittelt werden, dass die Notwendigkeit der IT dem normalen Verlauf der Erkrankung entspricht und nicht Folge einer unzureichenden Umstellung der Lebensgewohnheiten ist. Der Nutzen der IT mit Besserung der möglicherweise vorliegenden Hyperglykämiesymptome (Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Leistungsminderung, Gewichtsabnahme) und Reduktion des Risikos für Spätkomplikationen muss erklärt werden.

Um die zu erwartende Gewichtszunahme zu minimieren, gilt es eine vermehrte Kalorienzufuhr oder Reduktion der körperlichen Aktivität aus Angst vor Hypoglykämien zu verhindern [6]. Der Einschluss in ein DiaFIT Programm (siehe online-Tipps), bietet die Möglichkeit regelmässig unter Supervision körperlich aktiv zu bleiben, mit anderen Diabetikern in Kontakt zu treten und sich über mögliche Bedenken auszutauschen.

TAB. 3 Übersicht über die Basalinsulintherapie				
Die Preise beziehen sich auf 5 x 3 ml Ampullen ohne Pen. Die Kinetik ist abhängig von der Dosis, dem Applikationsort und kann individuell sehr verschieden sein.				
A. Präparat	Wirkeintritt (h)	Max. Wirkung (h)	Wirkdauer (h)	Preis (CHF)
	NPH Insulin: Insulatard®			
	2–4	4–10	10–16	65.60
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Grösste Sicherheit bei langjähriger Erfahrung ▶ Zulassung in Schwangerschaft ▶ Preis 		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nächtliche Hypoglykämierate leicht höher als bei Insulin Detemir oder Glargin ▶ Kürzeste Wirkdauer: Verabreichung spätabends und meist zweimal täglich nötig ▶ Muss vor Applikation gemischt werden 	
	Insulin Detemir: Levemir®			
	2–4	6–14	16–20	105.80
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Etwas weniger Gewichtszunahme als NPH Insulin und Glargin ▶ Längere Wirkdauer als NPH Insulin: Gabe zu beliebiger Tageszeit möglich 		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ca. 10% höhere Dosis nötig ▶ Kürzere Wirkdauer als Insulin Glargin: Verabreichung teilweise zweimal täglich nötig 	
	Insulin Glargin: Lantus®			
	2–4	Kein Peak	20–24	105.80
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Längste Wirkdauer: einmal tägliche Gabe zu beliebiger Tageszeit 		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Diskussion um erhöhte Karzinogenität, wahrscheinlich nicht relevant 	
B. Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Injektion in der Regel in den Oberschenkel ▶ Beginn mit 0,1–0,2 E/kg Körpergewicht oder 10 E einmal täglich ▶ Verteilung auf zweimal tägliche Gabe von NPH Insulin oder Detemir bei höherer Dosierung (z.B. >30E) oder erhöhten Blutzuckerwerten vor dem Abendessen 			
	<p>Bei alleiniger Basalinsulintherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ziel: Nüchternblutzucker 5–7 mmol/L ▶ Dosisanpassung aufgrund des durchschnittlichen Nüchternblutzuckers: <ul style="list-style-type: none"> - >11 mmol/L: + 6 E - 9–11 mmol/L: + 4 E - 7–9 mmol/L: + 2 E - 5–7 mmol/L: keine Änderung - <5 mmol/L ohne Hypoglykämien: -2 E - Bei Hypoglykämien: mindestens -4 E bzw. -10% <p>Bei begleitender prandialer Insulintherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ziel: stabiler bis leicht abfallender Blutzuckerlauf über Nacht (Messung des Blutzuckers spätabends mindestens 2 h nach dem Abendessen) ▶ Dosisanpassung <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhung bei über Nacht ansteigenden Blutzuckerwerten - Die Basisinsulindosis sollte in etwa der kumulativen prandialen Insulindosis entsprechen 			

Schulung von Anwendung und Wirkweise einer IT

Die Anforderungen an den Patienten sind bei praktisch keiner anderen Therapie höher, als bei einer IT. Es muss die korrekte Durchführung der Blutzuckermessung und Insulininjektion bekannt sein inklusive der Blutzuckerzielwerte sowie der Aufbewahrung von Teststreifen und Insulinen. Ein regelmässiger Wechsel der Injektionsstelle innerhalb der selben Körperregion findet statt, um Lipodystrophien zu vermeiden, die zu einer reduzierten oder verzögerten Insulinwirkung führen können und bei jeder klinischen Kontrolle gesucht werden sollten. Die Wirkdauer der eingesetzten Insuline und weitere Einflussfaktoren auf den Blutzucker sollten entsprechend den kognitiven Fähigkeiten des Patienten geschult werden.

Der Patient muss über mögliche Ursachen, Symptome, Gefahren und die adäquate Korrektur von Hypoglykämien inklusive der Notwendigkeit einer Blutzuckerdokumentation vor dem Autofahren informiert werden. Für diese komplexen Beratungen, die in mehreren Sitzungen stattfinden sollten, empfiehlt es sich einen Diabetesberater beizuziehen – Adressen sind über die regionalen Sektionen der Schweizerischen Diabetesgesellschaft erhältlich (siehe Online-Tipps).

Auswahl eines Insulin-Schemas

Den einfachsten und am häufigsten gewählten Einstieg in die IT stellt die einmal tägliche Injektion eines Basalinsulins (BI) dar, die allerdings den prandial erhöhten Insulinbedarf nicht abdeckt (Tab. 2). Die intensivierte konventionelle IT (ICT) ahmt die physiologische Insulinsekretion des Gesunden am besten nach und hat die grösste blutzuckersenkende Potenz. Die Mischinsulintherapie (MI) versucht die Vorteile der ICT mit möglichst wenigen Insulininjektionen zu vereinbaren, setzt aber regelmässige Ernährungsgewohnheiten voraus. Eine ausschliesslich prandiale IT (PI) kommt in ausgewählten Situationen, wie dem steroidinduzierten Diabetes mellitus oder bei eingeschränkter Glukoneogenese (z.B. aufgrund einer Leber- oder Niereninsuffizienz) zum Einsatz. Kombinationen der verschiedenen Therapieformen sind je nach individuellen Bedürfnissen des Patienten möglich. Das Therapieschema sollte abhängig von den Blutzuckerwerten, Ernährungsgewohnheiten und Präferenzen des Patienten ausgewählt werden. In einer randomisierten Vergleichsstudien war die BI bezüglich Hypoglykämien und Gewichtszunahme der PI und MI zu Beginn überlegen, musste aber häufig im Verlauf zur ICT ausgebaut werden [7].

Begleitende Therapie mit OAD/GLP 1-Analoga

Metformin darf bei Beginn jeder IT weitergegeben werden. Sulfonylharnstoffe sind in Kombination mit BI sinnvoll, bei Einsatz von PI oder MI sollten sie wegen erhöhter Hypoglykämiegefahr gestoppt werden. Die Kombination von Insulin mit Glitazonen wird heute nur in Ausnahmefällen empfohlen. Als erste inkretinbasierte Therapie wurde Sitagliptin in Kombination mit Insulin zugelassen und stellt in Kombination mit BI und Metformin eine Alternative oder Ergänzung zu Sulfonylharnstoffen dar. Wird eine Kombination von Insulin mit den übrigen DPP-IV Inhibitoren oder mit GLP 1 Analoga gewünscht, sollte vorgängig eine Kostengutsprache der Krankenkasse eingeholt und der Effekt angesichts der noch limitierten Daten und der Kosten regelmässig kritisch hinterfragt werden.

TAB. 4 Überblick über die Bolusinsulintherapie										
Die aufgeführten Präparate unterscheiden sich bezüglich Kinetik und Preis nicht wesentlich										
A. Präparate	Insulin Lispro: Humalog®									
	Insulin Aspart: NovoRapid®									
	Insulin Glulisin: Apidra®									
B. Anpassung der Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Injektion jeweils vor den Hauptmahlzeiten ohne Spritzess- abstand ▶ Injektion in der Regel abdominal ▶ Die Bolusinsulinindosierung ergibt sich aus Essens- und Korrekturinsulin ▶ Startdosis des Essensinsulins: 2–6 E oder 1/6 der bestehenden Basalinsulintherapie ▶ Dosis des Korrekturinsulins abhängig vom präprandialen Blutzucker festlegen: z.B. 2 E zusätzlich je 3 mmol/L über dem Zielbereich von 5–7 mmol/L ▶ Bei präprandial unter dem Zielbereich gelegenen Werten entsprechende Reduktion des Essensinsulins und Injektion nach der Mahlzeit ▶ Anpassung der Dosierung abhängig vom Blutzuckerwert 2 h nach der Mahlzeit (Ziel <8–10 mmol/L) oder vor der nächsten Mahlzeit ▶ Beispiel: 									
	<table border="1"> <tr> <td>Blutzucker in mmol/L</td> <td><5</td> <td>5–7</td> <td>7,1–10</td> <td>>10</td> </tr> <tr> <td>Bolusinsulin in E</td> <td>3*</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> </table> <p>* nach dem Essen</p>	Blutzucker in mmol/L	<5	5–7	7,1–10	>10	Bolusinsulin in E	3*	4	6
Blutzucker in mmol/L	<5	5–7	7,1–10	>10						
Bolusinsulin in E	3*	4	6	8						

Auswahl des Insulinpräparates

Bei der Wahl des BI (siehe Tab. 3A) spricht die langjährige Erfahrung und der Preis für den Einsatz von NPH Insulin. Das Wirkprofil macht aber eine meist zweimal tägliche Gabe sowie eine Applikation spätabends nötig und führt zu einer leicht erhöhten Hypoglykämiegefahr in der Nacht. Beim Vergleich der langwirk-samen Insulinanaloga führt Insulin Detemir bei identischer HbA_{1C} Reduktion zu einer geringeren Gewichtszunahme als Insulin Glargin (nach einem Jahr 3,0 vs. 3,9 kg [8]), muss aber bei hoher Dosis häufig zweimal täglich dosiert werden. Insulin Glargin hat die längste Wirkdauer und kann einmal täglich angewendet werden. Der aufgrund von Registerstudien aufkommende Verdacht einer erhöhten Krebsinzidenz unter Insulin Glargin hat sich in grösseren epidemiologischen Studien nicht bestätigt [9].

Als PI können drei kurzwirksame Insulinanaloga gleichwertig eingesetzt werden (Tab. 4A). Für eine MI stehen Präparate mit unterschiedlichem Anteil von kurz- und intermediär wirksamem Insulin zur Verfügung. Humalog Mix®25 und NovoMix 30® werden morgens und abends eingesetzt, verhindern einen Blutzuckeranstieg am Mittag aber oft nicht ausreichend. Humalog Mix® 50 kann dreimal täglich verwendet werden, ist aber bei hoher Dosis durch die Akkumulation des intermediär wirksamen Insulins mit einer etwas höheren nächtlichen Hypoglykämiegefahr verbunden. Das humane PI Actrapid® und das MI Mixtard® wurden Ende 2011 in der Schweiz durch den Hersteller vom Markt genommen.

Dosierung

Da inter- und auch intraindividuell ein sehr unterschiedlicher Insulinbedarf bestehen kann, soll die in Tabelle 3B und 4B vorgeschlagene Dosis nur als Anhaltspunkt dienen. Die benötigte Insulinmenge kann sich abhängig von Krankheiten, Medikamenten, körperli-