

Typ-2-Diabetes: Umstellen von oral auf Insulin

Paradigmenwandel in der Insulintherapie

ATHEN – Grosse Diabetes-Studien zeigen ein recht einheitliches Bild: Wird die Insulintherapie beim Typ-2-Diabetes eingeleitet, liegt der Blutzuckerspiegel bereits zu hoch. Die Insulintherapie setzt also zu spät ein, und dabei sind die Insulin-Einstiegsdosen zu niedrig – „too high, too little, too late“ formulierte es Professor Dr. Julio Rosenstock, Universität von Texas/ Houston, an einem Satellitensymposium des 41. Jahrestreffens der European Society for the Study of Diabetes. Ein Paradigmenwandel zeichnet sich jedoch ab.

„Too high“ bezieht sich auf den Blutzuckerspiegel beim „Insulin-Einstieg“, „too little“ auf die Insulindosis und „too late“ auf den



Professor Dr. Julio Rosenstock

Zeitpunkt selbst. Derzeit geht die Tendenz jedoch hin zur früheren Insulintherapie, beobachtet Prof. Rosenstock. Das ist die Konsequenz aus der Erkenntnis, dass sich mit früherer Insulintherapie die Zielwerte einfacher erreichen lassen, und unter früherem Beginn der

Insulintherapie können sich die Betazellen noch erholen¹.

Als praktikabel erwies sich die Ergänzung oraler Antidiabetika mit zusätzlichem Basalinsulin. Die Insulindosis wird bis zum Erreichen der HbA_{1c}-Zielwerte titriert. Die am Kongress präsentierte Treat-to-Target-Studie² zeigte, dass sich mit Insulin Glargin (Lantus®), injiziert gemäss einem klar strukturierten Titrations-Algorithmus, bei 60 % der Typ-2-Diabetiker der Zielwert (HbA_{1c} < 7%) gut erreichen liess. Hypoglykämien waren darunter seltener als unter NPH-Insulin. Die Titration richtete sich nach den Nüchternblutzuckerspiegeln. Die Dosis wurde wöchentlich angepasst.

Eine vereinfachte Titration wurde in der LANMET-Studie

überprüft³. Hier erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin Insulin Glargin oder NPH-Insulin. Sie erreichten unter Insulin Glargin vergleichbare HbA_{1c}- und Nüchternblutzuckerspiegel, aber signifikant seltener symptomatische Hypoglykämien. Zudem nahmen sie weniger als unter NPH-Insulin. Die Patienten passten die Insulindosis alle drei Tage an, wobei sie sich am Nüchternblutzuckerspiegel orientierten.

In der AT.LANTUS-Studie⁴ wurde eine arztgesteuerte versus eine patientengesteuerte Insulintitration mit Insulin Glargin getestet. Hypoglykämische Episoden, auch nachts, waren selten. Die patientengesteuerte Variante erreichte niedrigere HbA_{1c}-Werte.

Insgesamt lassen sich durch Kombination eines Basalinsulins mit der oralen Therapie die HbA_{1c}- und die Nüchternblutzuckerziele erreichen, sobald Typ-2-Diabetiker nicht mehr allein auf die orale Behandlung ansprechen².

Fix Fasting First!

Als wichtiges Grundprinzip für dieses Vorgehen nannte Prof.

Bisherige Erfahrungen So funktioniert es in der Praxis

Direkt aus der täglichen Arbeit berichtete Professor Dr. Reinhard Bretzel, Universität Giessen-Marburg, über seine praktischen Erfahrungen mit dem Basal-plus-Konzept¹. Wenn die Blutzucker- und HbA_{1c}-Ziele nicht erreicht werden, sollte man ohne grossen Zeitverlust auf die nächsthöhere Stufe der antidiabetischen Therapie wechseln. Maximal 3 – 4 Monate sollte man warten. Fix Fasting First – dieses Grundprinzip bekräftigte auch Prof. Bretzel. Hierzu erweitert man die orale Therapie durch Basalinsulin. Nach Prof. Bretzels Erfahrung ist der Zwei-Stunden-Wert nach dem Frühstück die Hauptdeterminante des postprandialen Zuckerspiegels. Unter Titration des Basalinsulins erreichen ungefähr 70 % seiner Patienten, die mit oraler Therapie allein nicht mehr auskommen, innerhalb von drei bis sechs Monaten das HbA_{1c}- und postprandiale Blutzuckerziel. Prof. Bretzels Erfahrungswert für die Endmenge beläuft sich auf 40 bis 60 Einheiten Insulin Glargin (etwa 0,5 Einheiten pro Kilo).

Wenn die Ziele nicht (mehr) erreicht werden, verordnet Prof. Bretzel ein prandiales Insulin zur Mahlzeit, bei welcher der höchste postprandiale Wert auftritt. Das ist in der Regel das Frühstück. Mit diesem aggressiveren Vorgehen lässt sich das Therapieziel gut erreichen – bei gleichzeitig geringer Gefahr für Hypoglykämien, berichtete Prof. Bretzel.

¹ Bretzel R: After optimisation of basal insulin, what next? Oral presentation, Satellite Symposium, 41th Annual Meeting of the ERDS, 11.9.2005, Athens

Rosenstock die 3-F-Regel: „Fix Fasting First“.

kein Hinweis auf eine Hypoglykämie besteht.

Wenn die Patienten das Insulin nach Selbstmessung titrieren, empfiehlt Prof. Rosenstock, alle drei bis sieben Tage das Insulin Glargin um zwei Einheiten zu steigern, sofern der Nüchternblutzuckerspiegel noch über 5,5 mmol/l liegt und

Referenzen:
¹ Gerstein HC, Rosenstock J. Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 137–154
² Riddle M et al. Diabetes Care 2004; 26: 3080–3086
³ Yki-Järvinen H et al. Diabetes 2004; 53 (suppl. 2). Abstract 2181-PO
⁴ Davies M, et al. Diabetes Care 2005; 28: 1282–1288

Basal-plus-Konzept

Möglichst einfach und möglichst physiologisch

ATHEN – Sobald der HbA_{1c}-Wert, der Nüchtern- oder der postprandiale Blutzuckerspiegel unter oraler Therapie nicht mehr im Zielbereich liegen, ist die Ergänzung mit Insulin zu diskutieren. Aber die derzeitigen Richtlinien geben hierzu keine genaue Strategie vor. Zwei Aspekte sind wichtig, schliessen sich gegenseitig aber fast aus: die möglichst physiologische Substitution und die Patientenakzeptanz. Professor Dr. Denis Raccach, Hôpital Saint Marguerite in Marseille, stellte das „Basal-plus-Konzept“ vor, das diesen Konflikt bestmöglich lösen soll.

Bei versagender oraler Therapie kann zunächst Basalinsulin ergänzt werden. Aber auch das stösst früher oder später an seine Grenzen. Dann stehen zwei Optionen zur Diskussion:

- ein fixer Insulin-Mix
- Basalinsulin mit zusätzlichen (bisher drei) Bolus-Injektionen.

Der Prämix, meistens zwei Injektionen am Tag, kommt dem Patientenbedürfnis nach einfachem Vorgehen entgegen. Aber eine fixe Kombination kann nicht unabhängig in ihren Anteilen titriert werden. Deshalb wird möglicherweise weder das Nüchtern- noch das postprandiale Blutzuckerziel



Professor Dr. Denis Raccach

erreicht, gab Prof. Raccach zu bedenken. Die dreimalige Bolusinjektion (plus einmal basal) ist für etliche Patienten gewohnungsbedürftig und kann die Lebensqualität einschränken.

Professor Raccach empfahl daher ein abgestuftes Vorgehen, um den Patienten entgegen zu kommen. Das Bolus-Insulin wird hierbei erst einmal nur nach der Mahlzeit inji-

ziert, die den höchsten postprandialen Zuckerspiegel bewirkt. Oft ist das das Frühstück¹. Vielfach reicht diese Injektion aus, um auch die postprandialen Werte nach den übrigen Mahlzeiten unter Kontrolle zu halten¹. Ist eine weitere Anpassung des Insulins notwendig, kann eine zweite Bolusinjektion folgen, wiederum nach der Mahlzeit mit dem höchsten postprandialen Wert.

Die Vorteile dieses „Basal-plus“-Vorgehens schilderte Prof. Raccach wie folgt:

- Begrenzte Zahl an Insulin-Injektionen
- Höhere Flexibilität im Alltag
- Gleitender Übergang vom Basalinsulin allein zum Bolusprinzip².

Dieses Vorgehen ist für Prof. Raccach der logische nächste Schritt, wenn das Basalinsulin allein nicht mehr ausreicht, weil dieses Prinzip physiologischer ist als der Übergang auf Prämix-Insulin. Studien, die das Basal-plus-Prinzip validieren, sind unterwegs, beispielweise die OSIRIS-Studie (Opposing Step by Step Insulin Reinforcement to Intensified Strategy).

Referenzen:
¹ Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. Diabetes Care 2003; 26: 881–885
² Rosenstock J, Riddle MC. Chapter 9: Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. In: The CADRE Handbook of Diabetes Management. New York: Merial Information Press; 2004

Lantus® Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 3,64 mg Insulin Glargin, corresp. 100 I.U. **Hilfsstoffe:** Glycerol, Zink, Natriumchlorid, Metacresol. Insulin Glargin ist ein Insulin-Analogon, das mittels gentechnischer Methoden unter Verwendung von Escherichia coli (K12-Stämme) gewonnen wird. **Indikation:** Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. **Dosierung:** Lantus® hat eine verlängerte Wirkdauer und wird subkutan einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit (bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren am Abend), verabreicht. Die Dosierung muss individuell festgelegt werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin Glargin oder einen der Hilfsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Lantus® ist nicht das Insulin der Wahl für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose. Die Umstellung auf ein anderes Insulinpräparat oder Änderungen des Dosierungsschemas sollen nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. **Unerwünschte Wirkungen:** Hypoglykämie, Hyperglykämie, Ketoazidose, vorübergehende Sehstörungen, vorübergehende Verschlechterung einer Retinopathie, Lipodystrophie an der Injektionsstelle, lokale und generalisierte allergische Reaktionen in Form von Rötung, Schmerz, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung oder Entzündung. Allergische Reaktionen vom Soforttyp auf Insulin sind selten. Selten Natriumretention und Ödeme. **Interaktionen:** Die zusätzliche Gabe anderer Arzneimittel oder Alkoholgenuss kann die Wirkung von Insulin Glargin auf den Blutzucker verstärken oder vermindern sowie die Warnzeichen einer Unterzuckerung verschleiern. **Packungen:** 5 Stück Lantus® OptiSet® zu 3 ml (Fertigpen), 5 Kartuschen zu 3 ml für den OptiPen® Pro. Verkaufskategorie B (Stand Januar 2004). Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2004. **Vertrieb:** Aventis Pharma AG, Herostrasse 7, 8048 Zürich.

Apidra® Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 3,49 mg Insulin glulisin, entspr. 100 U. **Hilfsstoffe:** Trometamol, Polysorbat, m-Cresol. Insulin glulisin ist ein Insulin-Analogon, das mittels gentechnischer Methoden unter Verwendung von Escherichia coli gewonnen wird. **Indikation:** Diabetes mellitus bei Erwachsenen, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. **Dosierung:** Apidra soll kurz vor oder unmittelbar nach der Mahlzeit injiziert werden. Apidra sollte in einem Therapieschema mit einem länger wirksamen Insulin oder basalem Insulin-Analogon gegeben werden, oder kann mit oralen Antidiabetika kombiniert werden. Die Dosierung muss individuell festgelegt werden. Apidra wird subkutan injiziert oder mittels einer Pumpe kontinuierlich s.c. infundiert. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit auf Insulin glulisin oder einen der Hilfsstoffe. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Die Umstellung auf ein neues Insulinpräparat soll nur unter medizinischer Überwachung erfolgen. **Interaktionen:** Die zusätzliche Gabe anderer Arzneimittel oder Alkoholgenuss kann die Insulinwirkung verstärken oder abschwächen oder die Warnzeichen einer Unterzuckerung verschleiern. **Unerwünschte Wirkungen:** Hypoglykämie; Hyperglykämie, Ketoazidose; lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle; systemische Allergien sind weniger häufig aber können schwerwiegend sein; Lipodystrophie an der Injektionsstelle. **Packungen:** 5 OptiSet® zu 3 ml (Fertigpens); 5 Kartuschen zu 3 ml für wiederverwendbare Insulinpens, z.B. OptiPen® Pro; 1 Flasche zu 10 ml. Verkaufskategorie B. (Stand: November 2004). **Zulassungsinhaber:** Aventis Pharma AG, Herostrasse 7, 8048 Zürich. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz Suppl. 3/2005.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Sanofi-Synthelabo
Redaktion: Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.