

Typ-2-Diabetes: Insulin plus orale Antidiabetika

Nutzen der Kombinationstherapie bei Typ-2-Diabetikern

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Eine optimale Blutzuckereinstellung gelingt bei Typ-2-Diabetikern am besten mittels einer Kombinationsbehandlung. Das gilt auch für die Gabe oraler Antidiabetika und Insulin, meint der Diabetologe Alan J. Garber von der Universität Houston (Texas) in einer Kurzintervention in den «Archives of Internal Medicine».

Seit ihrer Einführung in den Vierzigerjahren sind die oralen Antidiabetika ein entscheidender Baustein in der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Fünf Substanzklassen sind mittlerweile auf dem Markt: Sulfonylharnstoffe, Meglitinide, Glitazone, Biguanide und Alphaglukosidasehemmer. Doch gleichgültig, welche der Substanzen man zum Einsatz bringt, die Behandlung verliert ihre Wirksamkeit über die Zeit, letztlich versagt sie oft wegen des Verlusts der Betazellaktivität. Erfahrungsgemäss währt der Effekt der einzelnen oralen Antidiabetika durchschnittlich fünf Jahre. Die medikamentöse Therapie wird oft als Monotherapie begonnen, verschlechtert

sich die Stoffwechsellage, wird ein zweites oder gar drittes orales Antidiabetikum hinzugefügt. Manche Experten fordern heute statt des schrittweisen Vorgehens eine frühzeitige aggressive Kombinationstherapie. Welche Kombinationen zu bevorzugen sind, auch im Hinblick auf die Eindämmung kardiovaskulärer Komplikationen, wird derzeit in einer Reihe von Studien ermittelt. Hierbei dürfte unter anderem der RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes)-Studie eine grosse Bedeutung zukommen. Hieran nehmen 4000 Patienten teil, die mit einer Monotherapie nicht mehr ausreichend gut eingestellt sind. Sie erhalten, je nach Gruppenzugehörigkeit, Rosiglitazon plus Metformin, Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff oder Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die 2001 begonnene Studie ist auf sechs Jahre angelegt. Die Ergebnisse lassen also noch etwas auf sich warten.

Versagt die orale antidiabetische Therapie schliesslich, werden die Patienten zusätzlich auf Insulin eingestellt. Nach Auffassung von Garber spricht heute vieles dafür, frühzeitig mit Insulin zu beginnen. Man verspricht sich davon, den Blutzucker unter Kontrolle bringen zu können, die Komorbiditäten zu verringern oder zu verzögern und die Betazellfunktion länger aufrechtzuerhalten. Dass Insulin nicht allein zum Zuge kommen sollte, wird heute allgemein als gültige Regel angesehen. Insulin-Monotherapie führt zu oft zu Gewichtszunahme und Hypoglykämien. Hingegen kann die Kombination mit oralen Antidiabetika eine bessere Zuckerkontrolle, reduzierte Insulindosen und bessere Gewichts- und Lipidprofile erzielen.

Garber stellt in seinem Beitrag kurz mögliche Kombinationen vor:

Merk-sätze

- Die Kombination von Insulin und einem oralen Antidiabetikum hat zumeist günstige Effekte auf die Blutzuckereinstellung von Typ-2-Diabetikern.
- Welche Kombination gewählt wird, hängt von individuellen Bedürfnissen ab, ob also vorrangig die Gewichtszunahme minimiert werden soll oder die Insulinresistenz verringert werden soll.

Sulfonylharnstoff und Insulin

Sulfonylharnstoffe können erfolgreich mit Insulin kombiniert werden. Der Autor zeigt dies anhand von Glimperid (Amaryl®), das in den USA als einzige Substanz dieser Wirkstoffklasse für die Kombinationstherapie zugelassen ist. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen laut Garber, dass mit der Kombination die Blutzuckerkontrolle besser gelingt als unter Monotherapie. In einer Studie von Riddle et al. erhielten 208 Patienten mit Sekundärversagen entweder nur ein Mischinsulin oder dessen Kombination mit Glimperid. Nach einem halben Jahr zeigte sich, dass in beiden Gruppen der Ziel-Nüchtern-Blutglukosewert von unter 140 g/dl erreicht wurde. Allerdings gelang dies mit der Kombinationstherapie schneller, und die Zugabe des Sulfonylharnstoffs hatte einen insulinparenden Effekt. Ähnliche Resultate liessen sich auch erzielen, wenn Mischinsulin durch das lang wirksame Insulinanalogon Insulingargin ersetzt wurde.

Typ-2-Diabetes: Insulin plus orale Antidiabetika

Metformin plus Insulin

Auch die Kombination von Insulin und Metformin ist gegenüber der Insulin-Monotherapie mit einigen entscheidenden Vorzügen ausgestattet: verbesserte Blutglukosekontrolle, erhöhte Insulinsensitivität und günstigeres Lipidprofil sind ebenso zu erwarten wie eine nur geringe Gewichtszunahme und nachlassende Hypoglykämiegefahr. Eine Untersuchung von Bergenstal et al. evaluierte die Zugabe von Metformin zu einer standardisierten, dreimal täglichen Insulininjektion gegenüber einer ausschliesslichen Insulintherapie. Mit beiden Therapieschemata gelang es, bei den 52 Typ-2-Diabetikern die Blutglukosewerte zu verbessern und damit den HbA_{1c}. Allerdings traten durch die Hinzufügen von Metformin auch eine Reduktion von Cholesterin, LDL und Gewicht ein. Und: Patienten, die nur mit Insulin behandelt wurden, hatten ein fünfmal so hohes Risiko, im Laufe der Zeit einer zusätzlichen Insulininjektion zu bedürfen.

Glitazone und Insulin

Glitazone erhöhen die Insulinsensitivität in den Geweben, senken dadurch den Blutzucker und den HbA_{1c}. Der Mehrwert dieser Substanzen bezieht sich auf weitere günstige Beeinflussung des Insulinresistenzsyndroms. Hierzu gehören die Lipoproteinparameter, Blutdruck, Mikroalbuminurie, Entzündungsparameter und die fibrinolytische Aktivität. Des Weiteren beeinflussen sie offenbar die Endothelfunktion günstig. So konnte etwa nachgewiesen werden, dass Rosiglitazon bei identischer Blutzuckersenkung im Gegensatz zu Metformin eine durch Acetylcholin induzierte um bis zu 39 Prozent erweitert. Den Nutzen einer Kombinationstherapie mit Insulin zeigte beispielsweise eine Untersuchung von Raskin et alii. Patienten, die unter zweimal täglich injiziertem Insulin schlecht eingestellt waren, verbesserte sich die Stoffwechsellage durch Zugabe von Rosiglitazon (Avandia®) nach sechs Monaten signifikant. Der HbA_{1c} sank um absolut 1,2 Prozent, die Insulindosis

konnte um 12 Prozent reduziert werden. In der Untersuchung war eine Plazebo-gruppe mitgeführt worden, die nur Insulin erhielt. Die Ergebnisse beurteilt der Autor als sehr ermutigend, allerdings müssten Nebenwirkungen wie Hypoglykämie, kongestive Herzinsuffizienz und Ödeme beachtet werden. Ähnliche Ergebnisse liegen für die Konkurrenzsubstanz Pioglitazon (Actos®) vor. ●

Alan J. Garber: Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents.

Uwe Beise

Interessenkonflikte: Alan Garber erhielt Forschungsgelder u.a. von Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Takeda, NovoNordisk und Pfizer.