

Orale Antidiabetika plus Insulinanaloga bringen bessere Blutzuckerkontrolle

Applikationshäufigkeit des Insulins für Patienten wichtig

Bei Typ-2-Diabetikern reichen orale Antidiabetika zur Kontrolle des Blutzuckers oft nicht mehr aus, sodass zusätzlich Insulin erforderlich ist. In einer internationalen Studie wurde geprüft, ob dabei zur Senkung des HbA_{1c}-Werts die Regulierung des Nüchternblutzuckers mit lang wirkendem Basalinsulin glargin oder die Verbesserung der postprandialen Blutzuckerwerte mit kurz wirksamem Insulin lispro effektiver ist.

THE LANCET

Bei Diabetes Typ 2 ist der Zusammenhang schlechter Blutzuckerwerte mit mikro- und makrovaskulären Ereignissen hinlänglich bekannt. Eine gute glykämische Kontrolle mit HbA_{1c}-Konzentrationen unter 7 Prozent (optimal 6,5%) kann dieses Komplikationsrisiko signifikant reduzieren und wird daher inzwischen international empfohlen.

In der Praxis sind diese Werte jedoch schwierig zu erreichen und dauerhaft zu erhalten. Die überhöhten HbA_{1c}-Konzentrationen können zwar meist zunächst mit oralen Antidiabetika gesenkt werden, bei etwa 40 bis 60 Prozent der Typ-2-Diabetiker steigen sie aber nach ein paar Jahren erneut wieder an. Dann ist die zusätzliche Gabe eines Insulins erforderlich.

Der Initiierung und anschließenden Optimierung der Insulintherapie stehen einige Hindernisse entgegen. Dazu gehören das Hypoglykämierisiko und häufig auch Bedenken der Patienten wegen der täglich notwendigen Insulininjektionen oder möglicher Einschränkungen ihrer Lebensweise durch die Therapieerweiterung. Daher sind vor allem zu Beginn der Kombinationstherapie effektive und einfach zu handhabende Behandlungsoptionen von Bedeutung.

Humaninsuline und Insulinanaloga

Die Wirksamkeitsprofile herkömmlicher intermediär wirksamer Humaninsuline sind häufig mit interprandialen und nächtlichen Hypoglykämien verbunden und können dadurch eine optimale glykämische Kontrolle erschweren. Durch die Anwendung neuer, kurz oder lang wirkender Insulinanaloga können einige mit konventionellen Insulinen verbundene Risiken, einschliesslich des Hypoglykämierisikos, verringert werden.

Das basale Insulinanalogon Glargin hat eine lange Wirkungsdauer von 24 Stunden ohne ausgeprägtes Wirkungsmaximum und muss nur einmal täglich zugeführt werden. Mit Insulin glargin kann eine dem Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin (NPH-Insulin) vergleichbare blutzuckersenkende Wirkung bei signifikant niedrigeren Hypoglykämieraten erzielt werden. Zudem ist die Variabilität bei verschiedenen Patienten geringer ausgeprägt als bei NPH-Insulin oder Ultralente-Insulin.

Das kurz wirksame Insulinanalogon lispro wird dreimal täglich in Verbindung mit den Hauptmahlzeiten gegeben. Mit

Insulin lispro erreicht man ebenfalls eine mit NPH-Insulin vergleichbare glykämische Kontrolle bei ähnlichen Hypoglykämieraten.

Bezüglich des Therapieerfolgs, der dauerhaften Senkung der HbA_{1c}-Werte, wird kontrovers diskutiert, ob es günstiger ist, auf die Verbesserung der postprandialen Blutzuckerkonzentrationen mit mahlzeitenbezogenem Insulin abzuweichen oder ob eher die Nüchternkonzentrationen der Blutglukose so weit wie möglich mit einem Basalinsulin gesenkt werden sollten.

Die APOLLO-Studie

In der APOLLO-Studie (APOLLO = Parallel design comparing an Oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or Lispro at mealtime in type 2 diabetes patients failing Oral treatment) wurde untersucht, ob die Erweiterung der oralen antidiabetischen Medikation mit Insulin glargin als Basalinsulin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes zur Blutzuckersenkung ebenso wirksam ist wie die Ergänzung mit dreimal täglich zu verabreichendem prandialem Insulin lispro. Zusätzlich zur glykämischen Kontrolle wurde die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung als wichtiger

..... Merksätze

- Bei Diabetes Typ 2 müssen orale Antidiabetika oft mit Insulin kombiniert werden.
- Zur Senkung des HbA_{1c}-Werts sind Ergänzungen der oralen Medikation mit basalem Insulin glargin und prandialem Insulin lispro vergleichbar wirksam.
- Unter der Kombinationstherapie mit Insulin glargin treten signifikant weniger Hypoglykämien auf als unter Insulin lispro.
- Insulin glargin wird einmal täglich, Insulin lispro dreimal täglich zugeführt.
- Bei der Anwendung von Insulin glargin sind daher weniger Blutzuckerselbstmessungen und weniger Injektionen erforderlich.

Tabelle: Algorithmen zur Dosis titration

Insulin glargin

Startdosis 10 U/Tag

Bei Patientenmessungen der Nüchternblutzuckerwerte an zwei aufeinander folgenden Tagen ohne schwere Hypoglykämien:

- > 8,9 mmol/l: + 8 U pro Tag
- > 7,8 - ≤ 8,9 mmol/l: + 6 U pro Tag
- > 6,7 - ≤ 7,8 mmol/l: + 4 U pro Tag
- > 5,5 - ≤ 6,7 mmol/l: + 2 U pro Tag
- ≤ 5,5 mmol/l: keine weitere Titration

Insulin lispro

Startdosis: 4 U/Tag

präprandiale Blutglukose:

- > 11,1 mmol/l: + 3 U vor Hauptmahlzeit
- > 8,3 - ≤ 11,1 mmol/l: + 2 U vor Hauptmahlzeit
- > 5,5 - ≤ 8,3 mmol/l: + 1 U vor Hauptmahlzeit
- < 5,5 mmol/l: keine weitere Titration

postprandiale Blutglukose:

- > 10,3 mmol/l: + 2 U vor Hauptmahlzeit
- > 7,5 - ≤ 10,3 mmol/l: + 1 U vor Hauptmahlzeit
- ≤ 7,5 mmol/l: keine weitere Titration

Gesichtspunkt für eine Entscheidung zwischen beiden Therapieoptionen erachtet und untersucht.

An der 44-wöchigen parallelen offenen Studie beteiligten sich 69 Studienorte in Europa und Australien. Im Rahmen der Untersuchung wurden 418 Patienten mit suboptimalen HbA_{1c}-Werten zwischen 7,5 und 10,5 Prozent randomisiert entweder einer Ergänzung ihrer oralen Medikation mit Insulin glargin (Lantus®, einmal täglich) oder mit Insulin lispro (Humalog®, dreimal täglich unmittelbar vor dem Frühstück, dem Mittag- und dem Abendessen) zugeordnet.

Die Anfangsdosis von Insulin glargin betrug 10 U/Tag. In der Vergleichsgruppe erhielten die Patienten zu Beginn 4 U Insulin lispro vor jeder der drei Hauptmahlzeiten. Die meisten Patienten beider Gruppen erhielten Metformin (Glucophage® oder Generika) und/oder Glimepirid (Amaryl® oder Generika) als orale Antidiabetika.

Nach einer vierwöchigen Screeningphase wurde die orale Medikation während der Studiendauer konstant beibehalten, während die Dosis des jeweiligen Insulinanalogons in Übereinstimmung mit den Titrationsalgorithmen der European Diabetes Policy Group wöchentlich auftitriert wurde, bis unter Insulin glargin ein Nüchternblutzucker von 5,5 mmol/l und unter Insulin lispro ein präprandialer Wert von 5,5 mmol/l und ein postprandialer Wert von 7,5 mmol/l erreicht war. Die Tabelle zeigt die Algorithmen zur Dosis titration der Insulinanaloge.

Die Therapiezufriedenheit der Patienten wurde anhand eines validierten Fragebogens (DTSQ = diabetes treatment satisfaction questionnaire) zu Beginn sowie in der 20. und in der 44. Woche untersucht. Primäres Studienziel war der Vergleich der Konzentrationsänderungen des HbA_{1c} unter der jeweiligen Kombinationstherapie innerhalb des 44-wöchigen Untersuchungszeitraums. Die Hauptauswertung erfolgte per Protokoll und schloss alle Patienten ein, die während der Studie ohne gravierende Verletzungen des Prüfplans behandelt wurden. Ergänzend wurden auch die Ergebnisse der Intention-to-Treat-Population analysiert. Die Studie wurde vom Hersteller des Insulin glargin (Lantus®) finanziert.

Ergebnisse

205 der teilnehmenden Typ-2-Diabetiker erhielten Insulin glargin und 210 Insulin lispro zur Ergänzung ihrer oralen antidiabetischen Medikation. Während der Studiendauer sank der HbA_{1c}-Wert unter Insulin glargin um 1,7 Prozent (von 8,7 auf 7%) und unter Insulin lispro um 1,9 Prozent (von 8,7 auf 6,8%). 106 (57%) der mit Insulin glargin behandelten Patienten erreichten HbA_{1c}-Werte von 7 Prozent oder darunter, unter Insulin lispro gelang dies 131 Patienten (69%). In der Insulin-glargin-Gruppe wurde erwartungsgemäss eine bessere Reduktion der Nüchternblutglukose (-4,3 vs. -1,8 mmol/l) und der nächtlichen Blutglukose (-3,3 vs. -2,6 mmol/l) beobachtet, während mit Insulin lispro die postprandiale Blutglukose über den Tag besser kontrolliert werden konnte (p = 0,0001). Die Inzidenz

hypoglykämischer Ereignisse war mit 5,2 Ereignissen pro Patient und Jahr unter Insulin glargin signifikant niedriger als in der Insulin-lispro-Gruppe; hier traten 24,0 hypoglykämische Ereignisse pro Patient und Jahr auf (p < 0,0001).

Während der Kombinationstherapie mit Insulin glargin nahmen die Patienten durchschnittlich 3,01 kg zu, unter Insulin lispro waren es 3,54 kg. Alle Studienteilnehmer waren mit der Kombinationstherapie zufriedener als mit der oralen Monotherapie, wobei die Zunahme der Zufriedenheit in der Insulin-glargin-Gruppe höher war als in der Insulin-lispro-Gruppe (mittlere Differenz 3,13).

Fazit

Zur Senkung des HbA_{1c}-Werts bei Diabetikern vom Typ 2 sind Ergänzungen der oralen antidiabetischen Medikation mit basalem Insulin glargin und prandialem Insulin lispro vergleichbar wirksam. Dieses Ergebnis legt nahe, dass eine erfolgreiche glykämische Kontrolle bei diesen Patienten hauptsächlich mit der gezielten Insulintherapie und weniger mit einem speziellen Blutglukoseprofil zusammenhängt.

Die Autoren schliessen aus den weiteren Studienergebnissen, dass Insulin glargin zur frühzeitigen Initiierung einer Insulintherapie eine einfache, wirksame Option zur Erweiterung der oralen antidiabetischen Medikation darstellt und im Vergleich zu Insulin lispro mit einem geringeren Hypoglykämierisiko sowie mit weniger Injektionen, weniger Blutzuckerselbstkontrollen und grösserer Behandlungszufriedenheit der Patienten verbunden ist. ■

Petra Störling

Bretzel Reinhard G., Nuber Ulrike et al.: Once-daily basal insulin glargin versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial, *Lancet*, 2008; 371: 1073-1084.

Interessenlage:

Reinhard G. Bretzel war für Bayer, Develogen, GSK, Lilly, MSD, Novo Nordisk und Sanofi Aventis beratend und lehrend tätig. Ulrike Nuber war während der Studiendurchführung bei Sanofi-Aventis angestellt. Weitere Autoren sind ebenfalls Angestellte von Sanofi-Aventis oder üben Beratungs- und Lehrfunktionen für das Unternehmen aus.