

# Diabetes mellitus

## Systeme zur Insulinabgabe und zum Glukosemonitoring im Vergleich

Aus einem Review mit Metaanalyse geht hervor, dass mit mehrmals täglichen Insulininjektionen oder einer kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Werte bei ähnlichem Hypoglykämierisiko erzielt werden. Die kontinuierliche Glukosemessung im Real-Time-Verfahren war der Selbstbestimmung der Blutglukose im Hinblick auf die glykämische Kontrolle überlegen.

### ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

Eine strikte glykämische Kontrolle mit intensiver Insulintherapie reduziert bei Diabetikern das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. In den letzten Jahren wurden innovative Verfahren zur Insulinabgabe und zur Überwachung der Blutglukose entwickelt, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und unerwünschte Wirkungen wie Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme zu minimieren. Zu diesen Verfahren gehören die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII = continuous subcutaneous insulin infusion) und die kontinuierliche Glukosemessung im

Real-Time-Verfahren (rt-CGM = real time continuous glucose monitoring). Obwohl diese Systeme häufig angewendet werden, wurde ihre Effektivität noch nicht konsistent demonstriert. Zudem ist nicht geklärt, welche Patientengruppen am meisten profitieren.

Die intensive Insulintherapie wird meist mit einer insulinanalogabasierten CSII oder mehrmals täglichen Insulininjektionen (MDI = multiple daily injections) durchgeführt. Die Evidenz weist auf eine bessere glykämische Kontrolle mit der CSII hin, die Effektivität im Hinblick auf andere klinische Ergebnisse ist weniger deutlich. Eine Hauptlimitierung älterer Reviews zur CSII besteht im Einschluss von Studien, in denen Normalinsulin angewendet wird, das weniger physiologische pharmakokinetische Eigenschaften aufweist als Insulinanaloge. Schnell wirksame Insulinanaloge werden daher bei Anwendung der CSII bevorzugt; ob sie aber einen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu MDI-Strategien bieten, ist unklar. Zudem konnte der Nutzen der CSII bei Kindern oder Senioren mit Typ-1-Diabetes noch nicht schlüssig gezeigt werden.

Die Überwachung der Blutglukose ist ein entscheidender Bestandteil der Insulintherapie, denn die Patienten können ihre Insulindosen und ihr Verhalten auf Basis der Messergebnisse anpassen. Sowohl bei MDI als auch bei der CSII wird meist eine Selbstüberwachung der Blutglukosespiegel (SMBG = self monitoring of blood glucose) durchgeführt. Zu den Herausforderungen im Zusammenhang mit der SMBG gehören Schmerzen und Kosten sowie die technischen Fähigkeiten des Patienten und dessen Motivation und Durchhaltevermögen. Die Systeme zum kontinuierlichen Monitoring wurden zur Ergänzung der SMBG

konzipiert. In sensorgestützten Pumpen zur Insulinabgabe (SAP = sensor augmented pumps for insulin delivery) wurden die Technologien der rt-CGM und der CSII kombiniert.

In einem Review mit Metaanalyse haben amerikanische Wissenschaftler untersucht, ob eine intensive Insulintherapie mit MDI oder CSII bei Personen mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 zu unterschiedlichen Ergebnissen führt und ob diese Ergebnisse sich bei verschiedenen Monitoringstrategien mit SMBG oder rt-CGM verändern. Studien zu CSII, in denen Normalinsulin verwendet wurde, schlossen die Autoren aus, weil dies nicht der gängigen klinischen Praxis entspricht.

### Ergebnisse

Die Wissenschaftler schlossen 33 Studien (mit Kindern oder Erwachsenen) in ihre Untersuchung ein. Dabei handelte es sich um 24 randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudien sowie um 9 randomisierte Cross-over-Studien. In 19 Studien wurde die Wirkung von MDI und CSII verglichen, in 10 Studien der Effekt von rt-CGM mit SMBG, und in 4 Studien wurde die Effektivität einer sensorgestützten Insulinpumpe (SAP) mit der von MDI plus SMBG verglichen. Langfristige mikro- und makrovaskuläre Komplikationen wurden in keiner Studie untersucht. Die Studiendauer variierte von 12 bis 52 Wochen. Einige Studien wurden von pharmazeutischen Unternehmen unterstützt, und in vielen Studien bestand ein signifikantes Verzerrungsrisiko.

In randomisierten kontrollierten Studien zeigten MDI und CSII bei Kindern und Erwachsenen mit Diabetes vom Typ 1 und bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes eine vergleichbare Wirkung im Hinblick auf die HbA<sub>1c</sub>-Spiegel und schwere Hypoglykämien. Bei Erwachsenen und Kindern mit Typ-1-Diabetes waren beide Verfahren zudem mit ähnlichen Wirkungen im Hinblick auf leichte Hypoglykämien und Gewichtszunahmen verbunden.

In 8 Studien wurde MDI und CSII bei Erwachsenen mit Diabetes Typ 1 untersucht. Hier konnten die HbA<sub>1c</sub>-Werte mit der CSII stärker gesenkt werden als mit MDI, allerdings wurde dieses Ergebnis stark von einer Studie beeinflusst, in der die Teilnehmer höhere HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerte aufwiesen als in

## Merksätze ....

- ❖ Mit MDI und CSII werden ähnliche HbA<sub>1c</sub>-Werte erzielt.
- ❖ Mit dem rt-CGM wird eine bessere glykämische Kontrolle erreicht als mit SMBG.
- ❖ Zur glykämischen Kontrolle sind SAP dem Verfahren mit MDI und SMBG überlegen.

den anderen Untersuchungen. Nach Ausschluss dieser Studie konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden. Symptomatische Hypoglykämien kamen unter CSII häufiger vor als bei der MDI, allerdings war die Evidenz hierfür gering.

Alle 10 Studien zum Wirksamkeitsvergleich von rt-CGM und SMBG wurden bei Patienten mit Typ-1-Diabetes durchgeführt. In 5 Studien wurde Insulin über CSII und in den anderen 5 mit CSII oder MDI zugeführt. Eine Metaanalyse zu 8 dieser Studien ergab, dass mit rt-CGM niedrigere HbA<sub>1c</sub>-Werte im Vergleich zur SMBG erzielt werden konnten. Im Hinblick auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien stellten die Autoren keine Unterschiede fest.

Die sensorgestützte Insulinpumpe senkte bei Personen mit Typ-1-Diabetes die HbA<sub>1c</sub>-Werte signifikant ausgeprägter als die Kombination aus MDI und SMBG. Eine der 4 Studien war jedoch erheblich grösser angelegt als die anderen und dominierte daher das Gesamtergebnis. In 2 Studien war die Zeit, in der eine Hyperglykämie bestand, bei Anwendung der SAP wesentlich kürzer als bei der Vorgehensweise mit MDI plus SMBG. Die Heterogenität der Hyperglykämiedefinition erlaubte keine gepoolte Zusammenfassung aller Ergebnisse. Zu anderen klinischen Ergebnissen lag nur eine geringe Evidenz vor.

#### Fazit und Diskussion

Die CSII und MDI weisen im Hinblick auf die glykämische Kontrolle und auf Hypoglykämien eine vergleichbare Wirksamkeit auf. Bei der Senkung der

HbA<sub>1c</sub>-Werte ist die rt-CGM der SMBG überlegen, und mit sensorgestützten Insulinpumpen wird im Vergleich zur Kombination aus MDI und SMBG ohne höheres Hypoglykämierisiko eine bessere glykämische Kontrolle erreicht.

Die Autoren weisen darauf hin, dass in ihrem Review bedeutsame Schwächen der bisher durchgeführten Studien ersichtlich werden. Die meisten randomisierten kontrollierten Studien zu den Insulinapplikationssystemen waren klein (an der grössten nahmen 322 Patienten teil). Zudem waren die meisten Studien von mittlerer bis schlechter Qualität, und die Teilnehmer waren von weisser Hautfarbe. Nur wenige Studien schlossen Kinder unter 12 Jahren oder Erwachsene über 65 Jahre ein, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass Diabetes Typ 1 hier weniger prävalent ist, sodass zu diesen Untergruppen nicht so leicht Studien durchgeführt werden können.

Die Studien waren im Hinblick auf die Definitionen von Hypoglykämie, Hyperglykämie und Gewichtszunahme heterogen, sodass die Ergebnisse nur schwer studienübergreifend zusammengefasst werden konnten. Keine der Studien beinhaltete Daten zu langfristigen mikrovaskulären oder makrovaskulären Komplikationen. Diese Komplikationen entwickeln sich über viele Jahre, die längste Studiendauer lag jedoch bei 52 Wochen. Zur Untersuchung dieser Outcomes sind randomisierte Studien über einige Jahre erforderlich, was möglicherweise nicht durchführbar ist, weil viele Patienten von

Zeit zu Zeit die Behandlung wechseln. Die Ergebnisse können nicht für alle Patienten mit Diabetes mellitus verallgemeinert werden, da die Anwendung innovativer Technologien wie CSII und rt-CGM häufig auf eine Expertenversorgung und besonders motivierte Patienten beschränkt ist. Aufgrund der geringen Studienanzahl konnten die Autoren keine Adjustierung der Analyse bezüglich effektmodifizierender Faktoren wie der Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wert, der Diabetesdauer oder des Alters durchführen.

#### Klinische Implikationen

Aus dem Review geht hervor, dass MDI und die insulinanalogabasierte CSII zur Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte vergleichbar wirksam sind und auch mit ähnlichen Raten an Hypoglykämien einhergehen. Aus Patientenperspektive war die CSII bei Kindern mit einer besseren Behandlungszufriedenheit und bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mit einer besseren diabetesbedingten Lebensqualität assoziiert. Die Ergebnisse weisen insgesamt darauf hin, dass die jeweilige Strategie zur intensiven Insulintherapie den Präferenzen des Patienten angepasst werden kann. ❖

#### Petra Stölting

Quelle: Hsin-Chieh Yeh, et al.: Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 336–347.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) finanziert, die Aussagen in der Studie sollten jedoch nicht als offizielle Positionen der AHRQ interpretiert werden.