

Kombinationstherapie mit Insulin und oralen Antidiabetika bei Diabetes mellitus Typ 2: Eine systematische Übersicht

Combination Therapy with Insulin and Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review

Christian Lerch¹, Bernd Richter¹

Hintergrund: Im Verlauf der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wird oft die Insulingabe notwendig, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD).

Methode: Systematische Übersicht randomisiert kontrollierter Studien von mehr als drei Monaten Dauer, die die Insulinmonotherapie gegen die Kombinationstherapie von Insulin und OAD bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchten.

Ergebnisse: 22 Studien mit 25 Vergleichen wurden identifiziert. In keiner der Studien wurde Mortalität oder Morbidität untersucht. Insulin-Metformin (MET) ist hinsichtlich HbA1c und Gewichtszunahme besser als die alleinige Insulintherapie. Die 1-mal tägliche Insulingabe scheint der 1-mal täglichen Insulin-Sulfonylharnstoff-(SH)Therapie hinsichtlich des HbA1c unterlegen, hinsichtlich der Gewichtszunahme jedoch überlegen zu sein. Für andere Insulin-Schemata in Kombination mit Sulfonylharnstoffen zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Die Ergebnisse hinsichtlich der Kombination mit anderen OAD (MET-SH, Acarbose, Pioglitazon, MET-Rosigliton und MET-Repaglinid) werden beschrieben.

Schlussfolgerungen: Es irritiert die Tatsache, dass die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und Morbidität nicht untersucht wurden. Da der Nutzen der untersuchten Therapien nicht bekannt ist, steht die Vermeidung von Schäden durch die Therapie im Vordergrund. Der Nutzen der Einzelwirkstoffe ist bei der Auswahl der Kombinationstherapie wahrscheinlich hilfreich.

Background: During the course of type 2 diabetes mellitus, treatment with insulin is often needed either as monotherapy or in combination with oral antidiabetic drugs (OAD).

Method: Systematic review of randomised controlled trials that investigated insulin monotherapy vs. combination therapy of insulin and OAD in insulin-naïve patients with diabetes mellitus type 2. Minimal study duration was longer than three months.

Results: We identified 22 studies for 25 comparisons. None investigated mortality or morbidity. The combination of insulin and metformin (MET) appears favourable compared to insulin monotherapy regarding HbA1c level and weight gain. While once-daily insulin monotherapy appears inferior to once-daily insulin-sulfonylurea (SU) regarding HbA1c control, it is superior regarding weight gain. For other insulin schemes and their combination with SU no statistically significant effects were found. The findings for other OAD (MET-SH, acarbose, pioglitazone, MET-rosiglitazone and MET-repaglinid) are described.

Discussion: It is disappointing not to find studies that investigated the patient-relevant outcomes mortality and morbidity. Therefore, the benefits of the investigated treatments are not known. Thus, it is of special importance to avoid any harm resulting from treatment. Known benefits of specific compounds may be useful for the selection of combination therapies.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin, combination therapy, systematic review

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus Typ 2, Insulin, Kombinationstherapie, systematische Übersicht

¹ Abteilung für Allgemeinmedizin, Cochrane metabolic and endocrine disorders group. Universitätsklinikum Düsseldorf

Peer reviewed article eingereicht: 12.12.2009, akzeptiert: 18.12.2009

DOI 10.3238/zfa.2010.0006

Hintergrund

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische Erkrankung mit zunehmendem Beta-Zellverlust. Klinisch zeigt sich dies daran, dass die erstgewählte antihyperglykämische Therapie nach einiger Zeit nicht mehr ausreichend ist: Einen HbA1c von höchstens 7,0 % erreichten in der UK Prospective Diabetes Study nach drei Jahren etwa 25 % der ausschließlich diätetisch behandelten Patienten und etwa die Hälfte der Patienten, die mit oralen Antidiabetika (OAD) oder Insulin therapiert wurden; nach sechs Jahren lag der Anteil bei etwa 12 % (Diät) bzw. bei ungefähr einem Drittel (OAD oder Insulin) [1].

Bei nicht ausreichender antihyperglykämischer Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus ergeben sich drei Handlungsoptionen:

1. Hinzunahme eines oralen Antidiabetikums,
2. Hinzunahme von Insulin (ggf. mit Änderung des OAD),
3. Umstellung der antihyperglykämischen Therapie auf Insulin als alleinige Therapie.

Ein Vergleich der beiden letztgenannten Therapiemöglichkeiten – also die Kombinationstherapie Insulin plus OAD einerseits oder die Insulinmonotherapie andererseits – erfolgt hier als systematische Übersicht.

Methoden

Ein systematischer Review der Cochrane Collaboration [2] und eine weitere kürzliche erschienene Literaturübersicht zur Insulintherapie des Typ 2 Diabetes mellitus [3] bildeten die Grundlage für diese Übersicht. Eine eigene systematische Literaturrecherche in MEDLINE mit Suchwörtern zur Kombinationstherapie, Insulin, Diabetes mellitus Typ 2 und randomisierte kontrollierte Studien ergab initial 1233 Treffer und ergänzte die Datenbasis.

Eingeschlossen wurden randomisierte klinische Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor noch nicht dauerhaft mit Insulin behandelt wurden. Die Studien mussten über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten durchgeführt worden sein.

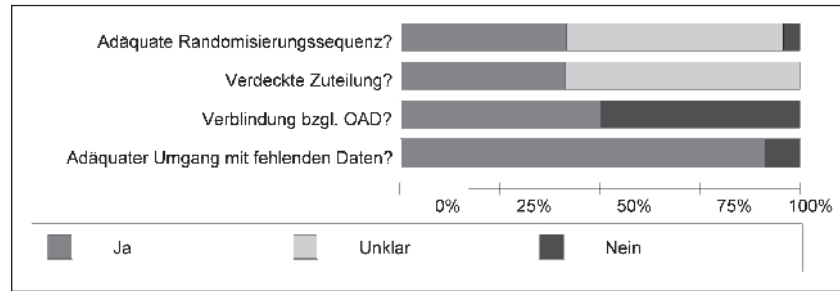


Abbildung 1 Übersicht über das Verzerrungspotenzial der untersuchten Studien.

Weiteres Einschlusskriterium war, dass die Studie in einem Land mit westlichem Lebensstil durchgeführt wurde.

Meta-Analysen wurden immer dann durchgeführt, wenn die Angaben für die entsprechenden Endpunkte in den jeweiligen Studien dafür ausreichend waren.

Für die Endpunkte HbA1c und Körpergewicht wurden bevorzugt Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert verwendet; wenn diese nicht beschrieben wurden, die Werte am Studienende (dies jedoch unter der Voraussetzung, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn nicht zu groß waren). Bei Bedarf wurden die Werte aus Grafiken abgelesen und, falls die Standardabweichung bei Studienende nicht angegeben war, ersatzweise die Standardabweichung zu Studienbeginn verwendet. Die zusammenfassende Berechnung des Mittelwertsunterschiedes erfolgte mit einem Modell mit zufälligen Effekten [4].

Schwere Hypoglykämien werden im Text berichtet. Für Meta-Analysen des Endpunktes nicht-schwere Hypoglykämie wurde jeweils die messsicherste Angabe verwendet, d. h. symptomatische Hypoglykämien mit bestätigter niedriger Blutglukose wurde rein gemessen oder ausschließlich durch Symptomatik festgestellten Hypoglykämien vorgezogen. Die Meta-Analyse wurde nach der generischen inversen Varianz-Methode mit zufälligen Effekten gerechnet.

Bei zwei Studien wurden zwei Insulin-OAD-Kombinationstherapien zu einer zusammengefasst [5, 6].

Zur Darstellung des Verzerrungspotenzials und zur Berechnung der Meta-Analysen wurde der Review Manager (RevMan) 5.0 der Cochrane Collaboration verwendet.

Ergebnisse

Literaturrecherche

Insgesamt konnten 22 Studien zu 25 Vergleichen identifiziert werden. Eine Studie konnte in Deutschland nicht beschafft werden und wurde daher nicht berücksichtigt [7].

Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien. Der recht große Anteil der Beurteilung „unklar“ ist am ehesten der Tatsache geschuldet, dass viele Studien zu einem Zeitpunkt publiziert wurden, als Leitlinien zur Beschreibung klinischer Studien noch nicht verbreitet waren.

Kombinationspartner Metformin

Vier Studien mit insgesamt 466 Patienten und einer Dauer zwischen 16 und 52 Wochen untersuchten die Hinzunahme von verschiedenen Insulintherapieformen zu Metformin [8–11]. Das mittlere Alter lag bei knapp 60 Jahren, somit wurden relativ junge Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen. Nach dem mittleren BMI von etwa 30 kg/m² waren die Patienten übergewichtig und an der Grenze zur Adipositas. Zu Studienbeginn lag die mittlere Erkrankungsdauer bei neun Jahren. Der durchschnittliche HbA1c war 9,7 %, also ein Wert, der eine weitere Intervention nahelegt. Weitere Details finden sich in Tabelle 1.

Die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und Morbidität wurden nicht untersucht. In der Meta-Analyse fand sich eine um 0,4 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] von 0,02 bis 0,7) bessere HbA1c-Senkung unter der Kombinationstherapie von Insulin und Metformin gegenüber der alleini-

Studie	Studien- dauer (Wo- chen)	Insulin- mono- therapie	Insulin- OAD- Kombi- nation	Zahl der Teil- nehmer	Alter (Jahre)	Frauen (%)	BMI (kg/ m ²)	Gewichts- änderung (kg) (M – K)	Dia- betes- dauer (Jahre)	HbA1c (%)	HbA1c- Ände- rung (M – K)	nicht-schwere Hypoglykämie (Ratenrisiko: M/K)
Civera 2008	24	NPH 2x	+MET	25	61	46	29	1,3	9	9,7	-0,7	1,8
Douek 2005	52	Insulin*	+MET	183	58	32	31	3,8	10	9,8	0,5	0,33
Kvapil 2006	16	Mischin- sulin (mit Insulin aspart) 2x	+MET	215	56	52	31	n.g.	7	9,4	0,4	0,93
Yki-Jär- vinen 1999	52	NPH 2x	NPH 1x + MET	43	58	38	29	2,7	n.g.	9,9	0,7	2,17

* keine einheitliche Vorgabe bzgl. Insulinwahl und Applikationshäufigkeit

n.g.: nicht genannt; K: Insulin-Metformin-Kombinationstherapie; M: Insulinmonotherapie; MET: Metformin; NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; OAD: orales Antidiabetikum

Tabelle 1 Studiencharakteristika bzgl. Metformin (MET).

gen Insulingabe. Schwere Hypoglykämien traten nur in einer Studie auf, nämlich 10 Episoden in der Insulin-Metformin-Gruppe gegenüber 1 Episode in der Insulinmonotherapiegruppe (relatives Risiko 9,5 mit 95 %-KI 1,2 bis 72) [10]. Für die nicht-schweren Hypoglykämien konnten drei Studien meta-analytisch zusammengefasst werden, es zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Insulinmonotherapie (Ratenrisiko 1,8, 95 %-KI 1,3 bis 2,5). Die bei den schweren Hypoglykämien schon beschriebene Studie konnte wegen einer anderen Darstellung der Häufigkeit nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden: Hier fand sich ein erhöhtes Hypoglykämierisiko in der Kombinationsgruppe. Unter Insulinmonotherapie zeigte sich eine stärkere Gewichtszunahme um 2,4 kg (95 %-KI 1,2 bis 3,5, 2 Studien); die beiden anderen Studien wiesen in die gleiche Richtung. Nur eine Studie berichtet über Lebensqualität und Therapiezufriedenheit [10]. Das eingesetzte Instrument ist validiert. Bezüglich des allgemeinen Wohlbefindens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Behandlungszufriedenheit stieg in der Kombinationsgruppe statistisch signifikant mehr an als unter Insulinmonotherapie. Die klinische Bedeutsamkeit dieses Unterschiedes ist jedoch unklar. Bei den

schweren unerwünschten Ereignissen fanden sich keine klinisch relevanten Unterschiede.

Insulin 1-mal täglich vs. Insulin 1-mal täglich plus Sulfonylharnstoff

Vier Studien mit einer Dauer zwischen 16 und 26 Wochen untersuchten bei 204 Patienten die 1-mal tägliche Insulingabe gegen die Kombination aus dieser Insulintherapie und Sulfonylharnstoff (SH) [12–15]. Die untersuchte Population ähnelt der bei Metformin beschriebenen: relativ junge Patienten, deren Erkrankungsdauer etwas geringer und deren Übergewicht etwas ausgeprägter war (siehe Tabelle 2 für weitere Details.)

Die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wurden nicht untersucht. In der Meta-Analyse der drei Studien im Paralleldesign zeigte sich unter der Insulin-SH-Kombinationstherapie eine stärkere HbA1c-Absenkung um 0,3 % (95 %-KI -0,01 bis 0,6). Auch in der Crossover-Studie wird ein Vorteil der Kombinationstherapie beschrieben [15]. Während schwere Hypoglykämien nicht berichtet wurden, war die Häufigkeit der nicht-schweren Hypoglykämien in keiner Studie signifikant unterschiedlich zwi-

schen den Gruppen: In zwei Studien gab es numerisch häufigere Hypoglykämien in der Kombinationsgruppe [12, 13], in einer Studie waren Hypoglykämien häufiger in der Insulingruppe [14]; eine Studie beschrieb die Häufigkeit der leichten Hypoglykämien nur qualitativ als ähnlich [15]. Unter der Insulin-SH-Kombinationstherapie war die Gewichtszunahme in allen vier Studien ausgeprägter als unter der alleinigen Insulintherapie.

Insulin 2-mal täglich vs. Insulin 1-mal täglich plus Sulfonylharnstoff

In fünf Studien mit einer Dauer zwischen 24 und 104 Wochen und mit insgesamt 339 Patienten wurde die 2-mal tägliche Insulingabe (NPH- oder Mischinsulin) gegenüber der 1-mal täglichen Insulingabe (NPH abends oder morgens) verglichen [5, 6, 8, 16, 17]. Im Gegensatz zu den obigen Populationen, waren die Probanden in zwei Studien normalgewichtig (gemäß BMI), in einer Studie war auch der HbA1c-Wert niedriger. Weitere Details finden sich in Tabelle 2.

Auch bei diesem Vergleich wurden die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität nicht untersucht. Unter der Insulinmonotherapie kam es zu einer aus-

Studie	Studien- dauer (Wo- chen)	Insulin- mono- therapie	Insulin- OAD- Kombi- nation	Zahl der Teil- nehmer	Alter (Jahre)	Frauen (%)	BMI (kg/ m ²)	Gewichts- änderung (kg) (M – K)	Dia- betes- dauer (Jahre)	HbA1c (%)	HbA1c- Ände- rung (M – K)	nicht-schwere Hypoglykämie (Ratenrisiko: M/K)
1x Insulin vs. 1x NPH + SH												
Riddle 1989	16	1x NPH abends	+SH	20	61	60	124%**	1,3	6	10,5***	0,8	n.s.
Riddle 1992	16	Mischinsu- lin abends	+SH	21	54	n.g.	36	1,6	5	11***	0,5	0,8
Riddle 1998	24	Mischinsu- lin abends	+SH	145	58	41	33	0,3	7	9,8	0,1	1,4
Shank 1995	26	1x NPH abends	+SH	18	53	n.g.	31	3,3	n.g.	8,8	0,6	0,3
2x Insulin vs. 1x NPH + SH												
Lotz	104	Insulin* 2x	1x NPH +SH	16	62	n.g.	104%**	-6 Prozent- punkte	13	12,4***	0,1	n.s.
Olsson 2002	24	Mischinsu- lin 2x (oder Mischinsu- lin + NPH)	1x NPH +SH	16	62	63	25	3,9	7	8,3	0,2	n.s.
Stehouwer 2003	39	NPH oder Misch- insulin2x	1x NPH +SH	261	58	51	30	-1,3	8	9,4	-0,6	1,4
Wolffenbuttel 1996	26	Misch- insulin 2x	1x NPH +SF	95	68	61	26	0,1	9	10,9	0,5	n.g.
Yki-Järvinen 1999	52	NPH 2x	1xNPH +SH+MET	46	58	39	29	1,0	n.g.	9,9	0,2	1,6
1-2x NPH vs. 1-2x NPH morgens + SH												
Bachmann 1988	24	Mischin- sulin 1-2x	+SH	68	67	71	107%**	0,7 Prozent- punkte	11	10,9***	2 Prozent- punkte	0,7
Gutniak 1987	46	Misch- insulin 2x	+SH	20	57	n.g.	117%**	-3,6	14	10,7	-0,7	n.b.
Lundershausen 1987	26	Insulin	+SH	79	62	65	25	n.s.	11	n.g.	n.g.	n.g.
Wolffenbuttel 1991	26	Alt-,NPH oder Mischin- sulin 1-2x	NPH 1-2x + SH	47	69	62	25	0,3	10	11		n.g.
* keine einheitliche Vorgabe bzgl. Insulinwahl, ** Anteil vom Idealgewicht, *** HbA1												
n.g.: nicht genannt; n.s. nicht signifikant (laut Autor); K: Insulin-Metformin-Kombinationstherapie; M: Insulinmonotherapie; NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; OAD: orales Antidiabetikum; SH: Sulfonylharnstoff												

Tabelle 2 Studiencharakteristika bzgl. Sulfonylharnstoffe (SH).

geprägteren HbA1c-Absenkung gegen- über der Kombinationstherapie; dies um 0,3 %. Das 95 %-Konfidenzintervall ist aber weit und schließt sowohl an seinem oberen Ende von 0,8 eine noch deutlichere Wirkung mit ein, wie an seinem unteren Ende von -0,3 eine bes- sere HbA1c-Senkung unter der Kom- binationstherapie. Auch die Studie, die nicht in die Meta-Analyse eingeschlos-

sen werden konnte, weist auf einen Vorteil für die Insulinmonotherapie hin [6]. Die einzige schwere Hypoglykämie trat in der Insulin-SH-Gruppe auf. Das Risiko für nicht-schwere Hypo- glykämien war unter der Insulin- monotherapie erhöht (Ratenrisiko 1,3, 95 %-KI 1,1 bis 1,5). Lotz 1988 be- schreibt qualitativ, dass Hypogly- kämien nicht unterschiedlich häufig

aufgetreten seien [16]. Die Ergebnisse zur Gewichtszunahme sind uneinheit- lich: Drei Studien fanden eine größere Gewichtszunahme unter der Insulin- monotherapie [8, 17, 6], die übrigen beiden eine größere Gewichtszunahme unter der Kombinationstherapie [5, 16]. Die berichteten schwerwiegenden Ereignisse traten nicht relevant unter- schiedlich auf.

Studie	Studien- dauer (Wo- chen)	Insulin- mono- therapie	Insulin- OAD- Kombi- nation	Zahl der Teil- nehmer	Alter (Jahre)	Frauen (%)	BMI (kg/ m ²)	Gewichts- änderung (kg) (M – K)	Diab- etes- dauer (Jahre)	HbA1c (%)	HbA1c- Ände- rung (M – K)	nicht-schwere Hypoglykämie (Ratenrisiko: M/K)
Goudswaard 2004	52	Misch- insulin 30/70 2x	+MET+SH	64	58	52	31	2,9	7	8,5	-0,3	0,9
Janka 2005	24	Misch- insulin 30/70 2x	Insulin Glargin 1x +MET+SH	364	61	41	30	0,7	10	8,8	0,3	2,2
Yki-Järvinen 1999	52	NPH 2x	+MET+SH	47	58	39	29	1,0	n.g.	9,9	0,3	1,2

n.g.: nicht genannt; K: Insulin-Metformin-Kombinationstherapie; M: Insulinmonotherapie; MET: Metformin; NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; OAD: orales Antidiabetikum; SH: Sulfonylharnstoff

Tabelle 3 Studiencharakteristika bzgl. MET-SH-Kombination.

1- bis 2-mal täglich Insulin vs. 1- bis 2-mal täglich Insulin plus Sulfonylharnstoff

Vier Studien untersuchten die bis zu 2-mal tägliche Gabe von Insulin gegen die gleiche Insulintherapie plus Sulfonylharnstoff [18–21]. Die Patienten waren im Mittel etwa 64 Jahre alt und seit rund 12 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Gemäß BMI und Anteil vom idealen Körpergewicht waren die Probanden nicht deutlich übergewichtig. Weitere Details finden sich in Tabelle 2.

Die Wirkung auf den HbA1c-Wert war uneinheitlich: Eine Studie berichtete stärkere HbA1c-Absenkungen unter der Kombinationstherapie [19], zwei Studien fanden leichte Vorteile für die Insulinmonotherapie [18, 20]. Lediglich eine Studie berichtet über schwere Hypoglykämien, es traten hier keine auf [20]. Eine weitere Studie fand keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den nicht-schweren Hypoglykämien. Auch die Veränderungen des Körpergewichtes waren zwischen den Studien uneinheitlich: Zwei Studien fanden einen Nachteil für die Kombinationstherapie [18, 19], eine einen Nachteil für die ausschließliche Insulingabe [20]. Lundershausen beschrieb den Gruppenunterschied als nicht signifikant [21].

Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht untersucht oder nicht berichtet.

Kombinationspartner Metformin und Sulfonylharnstoff

Drei Studien mit 475 Teilnehmer und einer Dauer zwischen 24 und 52 Wochen wurden identifiziert (siehe Tabelle 3 für Details) [8, 22, 23]. Auch hier wurden eher junge Typ 2-Diabetes-Patienten (mittleres Alter etwa 60 Jahre) mit leichter Adipositas untersucht. Die Differenz des HbA1c von Insulinmonotherapie gegen Insulin-MET-SH-Therapie lag in der Meta-Analyse bei 0,1 (95 %-KI -0,4 bis 0,6) und zeigt vom Punktschätzer einen Vorteil der Kombinationstherapie. Das Konfidenzintervall ist jedoch weit. Für nicht-schwere Hypoglykämien fand sich ein erhöhtes Risiko für die Insulintherapie (Ratenrisiko 1,88, 95 %-KI 1,66 bis 2,12). Die Gewichtszunahme war in der Kombinationsgruppe um etwa 1,4 kg höher (95 %-KI -0,01 bis 2,7). Eine Studie untersuchte die Zufriedenheit mit der Behandlung, wobei sich keine signifikanten Gruppenunterschiede fanden [22]. Das gesundheitsbezogene Wohlbefinden stieg in der Kombinationstherapiegruppe statistisch signifikant an. Eine minimal important difference (MID) des eingesetzten Testes ist nicht bekannt. Legt man eine übliche Faustregel zugrunde [24], so ist der beobachtete Unterschied klinisch relevant. Nicht untersucht oder nicht berichtet wurden Mortalität, Morbidität und erwünschte Ereignisse.

Kombinationspartner Acarbose

Hier wurde nur eine Studie von 20 Wochen Dauer identifiziert [25]. Darin wurde bei 163 Patienten (mittleres Alter 62 Jahre, 51 % Frauen, BMI 30 mg/m², Diabetesdauer 7 Jahre, HbA1c 8,5 %) die Gabe von Mischinsulin (teils mit dem kurzwirksamen Insulinanalogon Aspart) 2-mal täglich gegen die kombinierte Gabe dieses Insulinschemas plus Acarbose verglichen. Es zeigte sich ein um 0,5 % (95 %-KI 0,1 bis 0,9) bessere HbA1c-Absenkung unter der Kombinationsgabe von Mischinsulin und Acarbose. In der Insulin-Acarbose-Gruppe traten vier leichte Hypoglykämien auf, in der Insulinmonotherapie-Gruppe zwei leichte Hypoglykämien und ein Ereignis, das als schwerwiegend beschrieben wurde. Die Insulinmonotherapie ging mit einer mittleren Gewichtszunahme von 10 kg einher, während das Körpergewicht unter Kombinationstherapie praktisch unverändert war. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet oder nicht untersucht.

Kombinationspartner Metformin und Rosiglitazon

Über 24 Wochen wurde bei 319 Patienten (mittleres Alter 57 Jahre, 48 % Frauen, BMI 32 kg/m², Diabetes-Dauer 9 Jahre, HbA1c 8,7 %) die kombinierte Metformin, Rosiglitazon und Mischinsulin (2x/Tag) gegenüber der alleinigen Mi-

Vergleich	Studien	HbA1c	Hypoglykämien	Körpergewicht
Insulin vs. Insulin + MET	4	K > M	=	K > M
Insulin 1x vs. Insulin 1x + SH	4	(K > M)	=	M > K
Insulin 2x vs. Insulin 1x + SH	5	=	=	=
Insulin 1–2x vs. Insulin 1–2x + SH	4	=	=	=
Insulin vs. Insulin + MET + SH	3	=	K > M	(M > K)
Insulin vs. Insulin + KCK	1	K > M	=	K > M

KCK: Acarbose; K: Kombinationstherapie Insulin + OKD; M: Monotherapie mit Insulin; MET: Metformin; SH: Sulfonylharnstoff
K > M: K signifikant besser als M; (K > M): K besser als M, aber nicht signifikant; =: K gleich M

Tabelle 4 Synopsis der Ergebnisse der relevanten Vergleiche.

schinsulingabe (2x/Tag) untersucht [26].

Die kombinierte Therapie führte zu einer um 0,7 (95 %-KI 0,5 bis 0,7) % größeren HbA1c-Absenkung. Schwere Hypoglykämien traten nicht auf. Die Häufigkeit der nicht-schweren Hypoglykämien war vergleichbar. Verglichen zur Kombinationstherapie-Gruppe lag die Gewichtszunahme in der Insulinmonotherapiegruppe um 1,1 kg (95 %-KI 0,2 bis 2,1) höher. Keine relevanten Unterschiede fanden sich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Die Behandlungszufriedenheit (gemessen mit dem validierten DTSQ) war in der Kombinationstherapiegruppe statistisch signifikant höher als in der Monotherapiegruppe. Es ist unklar, ob der beobachtete Unterschied klinisch relevant ist, da die minimal important difference (MID) des DTQS nicht bekannt ist. Legt man eine übliche Faustregel zugrunde (s. o.), so ist der beobachtete Unterschied klinisch nicht bedeutsam. Weitere relevante Endpunkte wurden nicht untersucht.

Kombinationspartner Metformin und Repaglinid

Die zweimalige NPH-Insulin-Gabe wurde gegen die einmalige, abendliche NPH-Insulingabe ergänzt um Metformin und Repaglinid in einer 24 Wochen-Studie mit 25 Patienten (mittleres Alter 61 Jahre, 46 % Frauen, BMI 29 kg/m², Diabetes-Dauer 9 Jahre, HbA1c 9,7 %) untersucht [9].

In der Insulin-Metformin-Repaglinid-Gruppe war die HbA1c-Absenkung um 1 % (95 %-KI -0,1 bis 2,1) ausgeprägter als in der Insulinmonotherapiegruppe. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden nicht berichtet. Nicht-schwere Hypoglykämien traten in den beiden Gruppen in nahezu gleicher Häufigkeit auf. Die mittlere Gewichtszunahme betrug in beiden Gruppen etwa 3 kg. Unerwünschte Ereignisse traten insgesamt selten und vergleichbar häufig auf. Weitere relevante Endpunkte wurden nicht untersucht.

Kombinationspartner Pioglitazon

Hier wurden zwei Studien identifiziert. Eine 18-wöchige Studie mit 190 Patienten (mittleres Alter 56 Jahre, 41 % Frauen, BMI 29 kg/m², Diabetes-Dauer 9 Jahre, HbA1c 9,6 %) verglich Pioglitazon ergänzt um die 2-malige Gabe von Mischinsulin (mit kurzwirksamen Insulinanaloga) gegen die alleinige Mischinsulintherapie [27]. Die kontinuierlich subkutane Insulininjektion (CSSI) mit Insulin Lispro wurde gegen die gleiche Insulintherapie plus Pioglitazon in einer Studie von 20 Wochen Dauer mit 35 Patienten (mittleres Alter 48 Jahre, 44 % Frauen, Diabetes-Dauer 8 Jahre, HbA1c 9,9 %) untersucht [28]. In einer Studie war die mittlere HbA1c-Absenkung unter kombinierter Insulin-Pioglitazon-Therapie um 0,6 % (95 %-KI 0,2 bis 1) ausgeprägter [27], auch in der zweiten Studie zeigte sich ein Vorteil der Kombinationstherapie [28]. Nur eine Studie

berichtet über Hypoglykämien [27]. Schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Unter Insulin-Pioglitazon-Therapie traten statistisch signifikant weniger leichte Hypoglykämien auf (Ratenrisiko 0,64 [95 %-KI 0,51 bis 0,80]). Die mittlere Gewichtszunahme betrug 2,2 kg in der Insulinmonotherapiegruppe und 4 kg in der Insulin-Pioglitazon-Gruppe [27]. Relevante Unterschiede bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fanden sich nicht. Weitere relevante Endpunkte wurden nicht untersucht.

Schlussfolgerungen

Tabelle 4 gibt eine Synopsis der Ergebnisse der relevanten Vergleiche.

Deutsche Daten aus der hausärztlichen Versorgung zeigen, dass etwa 16 % der medikamentös antihyperglykämisch behandelten Typ 2-Diabetiker mit einer Insulin-OAD-Kombination behandelt werden und etwa 21 % mit einer Insulinmonotherapie [29]. Die hier untersuchten Therapien betreffen also einen bedeutsamen Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2; meist diejenigen, die schon länger und/oder ausgeprägter erkrankt sind. Bedenkt man weiterhin die Bedeutung der mikro- und vor allem makrovaskulären Diabetes-assoziierten Erkrankungen, so irritiert die Tatsache, dass keine Studie identifiziert werden konnte, die diese patientenrelevanten Endpunkte vergleichend untersuchte.

Dr. med. Christian Lerch ...

... geb. 1977. Nach dem Studium in Düsseldorf 3-jährige klinische Tätigkeit in Kinderkliniken. Seit 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group (Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf). 2009 Promotion zum Dr. med. und Abschluss des Master-Fernstudiums der Klinischen Epidemiologie (Newcastle, Australien).

Die gefundenen Ergebnisse für das HbA1c sind aus zweierlei Gründen nur sehr bedingt relevant:

1. Es ist bekannt, dass das HbA1c bei Diabetes mellitus Typ 2 allenfalls als schwaches Surrogat für makrovaskuläre diabetes-assoziierte Erkrankungen angesehen werden kann [30]. Dies schränkt die Aussagekraft der identifizierten Studien hinsichtlich des Therapienutzens erheblich ein.
2. Selbst wenn man dem HbA1c eine etwas größere Wertigkeit beimessen würde und beispielsweise eine HbA1c-Absenkung von 0,4 Prozentpunkten (wie z. B. von der Food and Drug Administration, Vereinigte Staaten, propagiert [31]) als relevant erachtet, zeigt sich für die Mehrzahl der Vergleiche kein klinisch relevanter Unterschied.

Vor diesem Hintergrund, dass der tatsächliche, der klinische Nutzen dieser beiden Therapieformen nicht vergleichend bestimmt worden ist, sollten insbesondere potenzielle Schadenswirkungen durch die Therapie beachtet werden; vor allem hinsichtlich hypoglykämischer Ereignisse. Dies bedeutet, dass den Hypoglykämien und den anderen unerwünschten Ereignissen Beachtung geschenkt werden sollte. Überhaupt ist es grundsätzlich notwendig, HbA1c und Hypoglykämie gemeinsam zu betrach-

ten: Vorteile beim einen können in Studien oft durch Nachteile beim anderen erkauft werden. Für die meisten Vergleiche war die Häufigkeit der nicht-schweren Hypoglykämien zwischen den Gruppen etwa gleich oder es zeigte sich ein Vorteil für die Insulin-OAD-Kombinationstherapie. Aber gerade dieses Ergebnis sollte zurückhaltend interpretiert werden, da unterschiedliche Definitionen der nicht-schweren Hypoglykämien mit einer entsprechenden Messunsicherheit einhergehen. Für die Zunahme des Körpergewichtes, das eventuell Schadenspotenzial besitzt, vielleicht auch die Lebensqualität beeinflusst, fand sich ein uneinheitliches Bild.

Vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungsalltages gilt es noch zwei weitere Aspekte zu berücksichtigen: die arzneimittelrechtliche Zulassung der Kombinationstherapie und die Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). So plant der Gemeinsame Bundesausschuss die Arzneimittelrichtlinie dahingehend zu ändern, dass Repaglinid nur noch für Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion verordnungsfähig ist [32]. Auch für die Glitazone ist ein Verordnungsaußchluss geplant. Somit haben die hier dargestellten Vergleiche zwar eine wissenschaftliche Bedeutung, für den Versorgungsall-

tag sind die Therapien mit Gliniden und Glitazonen nur noch eingeschränkt relevant.

Für die Wahl der Kombinationstherapie ist es daher angemessen, sich am Nutzen der Einzelwirkstoffe zu orientieren. Ein derartiger Nutzen ist für Insulin, Metformin und Glibenclamid gegeben. Gleichwohl sind Arzneimittelwechselwirkungen nicht vorherzusehen.

Dazu ergab die Analyse, dass Insulin-MET hinsichtlich HbA1c und Gewichtszunahme besser als die alleinige Insulintherapie ist. Die 1-mal tägliche Insulingabe scheint der 1-mal täglichen Insulin-SH-Therapie hinsichtlich des HbA1c unterlegen, hinsichtlich der Gewichtszunahme jedoch überlegen zu sein. Für andere Insulin-Schemata in Kombination mit Sulfonylharnstoffen zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Sollte eine Therapie mit Insulin in Erwägung gezogen werden, so sind strukturierte Therapieschulungsprogramme notwendig, damit der Patient mit der Therapie vertraut wird und diese für ihn sowohl wirksam als auch sicher ist.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Lerch
Cochrane Metabolic and Endocrine
Disorders Review Group
Abteilung für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
E-Mail:
christian.lerch@med.uni-duesseldorf.de

Literatur

- Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005–2012
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003418
- van Avendonk MJP, Rutten GEHM. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 415–432
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons, 2008
- Stehouwer MHA, DeVries JH, Lumeij JAE et al. Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate? A randomised trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 148–152
- Wolffenbittel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Nieuwenhuijzen-Kruseman AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 1326–1332
- Fövényi J, Grosz A, Thaisz E, Lehotkai E, Sallai T, Kocsis G. [Daytime sulfonylurea - bedtime insulin combination therapy in Type II diabetes]. *Magy Belorv Arch (Hungarian Archive of Internal Medicine)* 1997; 50: 607–613
- Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389–396
- Civera M, Merchante A, Salvador M, Sanz J, Martínez I. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2008; 79: 42–47
- Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EAM, Bingley PJ. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2005; 22: 634–640
- Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 39–48
- Riddle M, Hart J, Bingham P, Garrison C, McDaniel P. Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea. *Am J Med Sci* 1992; 303: 151–156
- Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 165–172
- Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Glimepiride Combination Group*. *Diabetes Care* 1998; 21: 1052–1057
- Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Phillipson BE, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 623–629
- Lotz N, Bachmann W, Ladik T, Mehnert H. Die Kombinationstherapie Insulin/Sulfonylharnstoff in der Langzeittherapie des Typ-II-Diabetes nach "Sekundärversagen". *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1079–1084
- Olsson PO, Lindström T. Combination-therapy with bedtime nph insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2002; 28: 272–277
- Bachmann W, Lotz N, Mehnert H, Rosak C, Schoffling K. Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit Glibenclamid und Insulin bei Sulfonylharnstoff-Sekundärversagen. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113: 631–636
- Gutniak M, Karlander SG, Efendic S. Glyburide decreases insulin requirement, increases beta-cell response to mixed meal, and does not affect insulin sensitivity: effects of short- and long-term combined treatment in secondary failure to sulfonylurea. *Diabetes Care* 1987; 10: 545–554
- Wolffenbittel BH, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Sels JP, Nieuwenhuijzen-Kruseman AC. [The effects of insulin combined with glibenclamide on glucose and lipid metabolism in patients with Type II diabetes mellitus]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1080–1084
- Lundershausen R, Orban S, Pissarek D, Panzram G. Langzeiteffekt der Glibenclamid-Insulin-Kombinationsbehandlung beim Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie – Ergebnisse einer einjährigen Doppelblindstudie. *Wiener Klin Wochenschr* 1987; 99: 603–608
- Goudswaard AN, Stolk MD, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: Continue oral hypoglycaemic agents? *J Fam Pract* 2004; 53: 393–9
- Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 254–259
- Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41: 582–592
- Schnell O, Mertes G, Standl E. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 853–858
- Home PD, Bailey CJ, Donaldson J, Chen H, Stewart MW. A double-blind randomized study comparing the effects of continuing or not continuing rosiglitazone + metformin therapy when starting insulin therapy in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2007; 24: 618–625
- Raz I, Stranks S, Filipczak R et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: an 18-week, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2005; 27: 1432–1443
- Fonseca VA, Theuma P, Mudaliar S, Leissinger CA, Clejan S, Henry RR. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. *J Diabet Complications* 2006; 20: 14–20
- Huppertz E, Pieper L, Klotsche J et al. Diabetes mellitus in German primary care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled – results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 6–14
- Hadler NM. Oral hypoglycemics and diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 159–162
- Food and Drug Administration. Diabetes Mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage III (Einleitung eines SN-Verfahrens: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2). http://www.g-ba.de/downloads/39-261-880/2009-09-17-AMR3_SN-Glinide.pdf