

Typ-2-Diabetes

Frühe Insulintherapie hält Blutzucker besser unter Kontrolle

URSULA PFISTER

Fachleute fürchten für die nächsten zehn Jahre eine 46-prozentige Zunahme beim Typ-2-Diabetes. Wesentliche Faktoren für den starken Zuwachs sind die Überalterung und die steigende Zahl Übergewichtiger. Angesichts solcher Aussichten besteht die dringende Notwendigkeit, eine effiziente Behandlung zu entwickeln. An einem anlässlich des «18th Congress of the International Diabetes Foundation» von Aventis Pharmaceuticals gesponserten Satellitensymposium in Paris haben am 23. August 2003 Fachleute die notwendigen Konsequenzen für die Praxis diskutiert.

Heute leben weltweit 151 Millionen Typ-2-Diabetiker. Bis zum Jahr 2010 werden es 221 Millionen sein, also 46 Prozent mehr. Das bedeutet auch eine Verdoppelung der Kosten. Um diese enormen Gesundheitsausgaben (in den EU-Ländern jährlich 29 Milliarden Euro) auch nur einigermaßen in den Griff zu bekommen, braucht es eine adäquate Behandlung, welche die Komplikationen der Krankheit verhindert oder deren Auftreten so lange als möglich hinauszögert. Eine wichtige Massnahme zur Erreichung dieses Ziels ist die strikte Blutzuckerkontrolle. Die meisten Diabetiker sind aber noch immer ungenügend kontrolliert. Alle Fachleute am Symposium waren sich einig, dass eine früh einsetzende Insulintherapie auch beim Typ-2-Diabetiker das HbA_{1c} auf Werte unter 7 Prozent senken und so den Blutzucker besser kontrollieren kann.

Wissen über die Risiken wird noch zu wenig angewendet

Typ-2-Diabetiker verlieren aufgrund ihrer Krankheit zwischen zwei und acht Lebensjahren. Nach einem Myokardinfarkt haben sie im Gegensatz zu Nichtdiabetikern (70 Prozent) nur eine fünfzigprozentige Chance, nach drei Jahren noch am Leben zu sein. Während die Mortalität an Krebserkrankungen in etwa gleich geblieben ist, ist sie beim Diabetes mellitus zwischen 1988 und 1998 um 30 Prozent angestiegen. Umso wichtiger ist eine strikte Blutzuckerkontrolle.

Mit der TAYSIDE-Studie wollten schottische Forscher herausfinden, wie viele Diabetiker eine korrekte Medikation zur Sekundärprävention gemäss den Kriterien der Mikro-HOPE-Studie erhalten. Das erschreckende Resultat: Von 707 untersuchten Typ-2-Diabetikern nahmen nur

Merk-sätze

- Eine früh einsetzende Insulintherapie kann auch beim Typ-2-Diabetiker das HbA_{1c} auf Werte unter 7% senken und so den Blutzucker besser kontrollieren.
- Beim Typ-2-Diabetes kommt es nicht nur zu einer Insulinresistenz, sondern auch zu einer Resistenz gegen die Insulintherapie. An letzterer leiden Ärzte und Patienten gleichermaßen.
- Die Erfahrungen der LANMET-Studie zeigen, dass es möglich ist, den Zielwert von HbA_{1c} < 7% zu erreichen. Dazu braucht man nicht unbedingt viele Arztvisiten. Man sollte aber sehr viel Wert legen auf die Schulung der Patienten in Nüchternblutzucker-Messung und Insulindosisanpassung.

29 Prozent ACE-Hemmer. Der Rest hatte eine ungenügende sekundäre Myokardinfarkt-Prävention. Auch die Zahlen von EUROASPIRE II waren niederschmetternd: Statt weniger, rauchten sogar mehr Patienten, und die Hypertonie konnte nur unwesentlich reduziert werden. Einzig bei der Hypercholesterinämie zeigte sich eine Besserung (von 86% auf 59%). Die sekundäre Prävention in Europa ist also trotz verbesserter Kenntnisse über Risiken und Behandlungsmöglichkeiten noch immer schlecht. Aber auch die zwischen 1980 und 1999 durchgeführten amerikanischen Studien zeigen kein besseres Resultat.

Typ-2-Diabetes

tat: In den USA wissen zwar zwischen 50 und 70 Prozent der Patienten, dass sie einen erhöhten Blutdruck haben. Aber nur bei 10 bis 29 Prozent (je nach Studie) war der Blutdruck medikamentös kontrolliert. Diese schlechte Ausgangslage hat viel zu tun damit, wie die Patienten über die Gefahren des Diabetes mellitus aufgeklärt werden. Während Wissenschaftler dazu neigen, Risikofaktoren in Bezug auf eine Population zu beschreiben, interessiert sich der individuelle Patient vor allem für sein ganz persönliches Risiko. Gut gezeigt hat das eine englische Studie: 1000 Menschen wurden befragt, ob sie bereit wären, ein Medikament ihr ganzes Leben einzunehmen, wenn

- ihr Risiko, einen Hirnschlag zu erleiden, um 45% reduziert würde (92% Ja)
- ihr Risiko von 1:400 auf 1:700 sinken würde (75% Ja)
- man 35 Leute über 25 Jahre behandeln müsste, damit ein Hirnschlag verhindert werden könnte (65% Ja)
- die Therapie das Hirnschlag-Risiko um 3% verringern würde (44% Ja).

Natürlich bedeuten alle Erklärungen das gleiche. Je nach der gewählten Erklärungsart kann man damit aber mehr oder weniger Menschen von der Notwendigkeit einer Therapie überzeugen. Es kommt also sehr darauf an, wie man die Nachricht unter die Leute bringt.

Mit mangelhaftem Wissen über die Gefahren von Diabetes mellitus hat wahrscheinlich auch die Tatsache zu tun, dass viele Diabetiker ihren Blutzucker nur unregelmässig oder gar nicht kontrollieren. So hat eine schottische Studie von 1994 bis 1997 gezeigt, dass 162 (21%) von 790 Typ-2-Diabetikern keinerlei Blutzuckerkontrollen machten. Wenn man die Diabetiker nach Altersgruppen einteilt, stellt man zudem grosse Unterschiede fest: Kinder bis etwa 14-jährig (also unter elterlicher Aufsicht) kontrollieren ihren Blutzucker sehr häufig. Danach sinkt die Compliance deutlich ab und steigt erst wieder ab 25 Jahren an. Bis 44-jährig sind die Diabetiker dann recht zuverlässig, um im Alter (insbesondere ab 65) wieder nachzulassen. Je älter die Patienten wurden, desto weniger kontrollierten sie ihren

Blutzucker. Es ist also besonders wichtig, Diabetiker während der Pubertät/Adoleszenz sowie im Alter gut zu überwachen, weil in dieser Zeit die Therapietreue schlecht ist.

Insulintherapie und Zielblutzucker

Beim Typ-2-Diabetes kommt es nicht nur zu einer Insulinresistenz, sondern auch zu einer Resistenz gegen die Insulintherapie. An letzterer leiden Ärzte und Patienten gleichermaßen. Bei den Patienten ist es verständlich, dass sie nicht einsehen, warum sie Insulin brauchen, solange ihnen niemand korrekt erklärt, wie gefährlich Diabetes mellitus ist, welche Langzeitfolgen die Krankheit hat und dass eine gute Therapie von Anfang an notwendig ist. Die Ärzte hingegen scheuen sich vor der Insulintherapie wegen ihrer Komplexität, der Gefahr von Hypoglykämien und wegen möglicher Gewichtszunahmen. Dass Insulin die Insulinresistenz nicht verschlimmert, hat schon die UKPDS gezeigt.

Aufgrund der beiden wichtigsten Studien, DCCT und UKPDS, könnte man meinen, dass Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes recht selten vorkommen (2 versus 27% bei Typ-1-Diabetes). Englische Forscher wollten wissen, ob diese beiden Studien der klinischen Realität entsprechen und haben deshalb in der DARTS-Studie 977 Typ-1- und 7678 Typ-2-Diabetiker untersucht (davon 901 insulinabhängig). Innerhalb von acht Jahren fanden sie bei den insulinabhängigen Typ-2-Diabetikern 132 schwere Hypoglykämien. Umgerechnet auf die Inzidenz pro 100 Jahre ergibt das 11,5 Prozent – fünfmal höher als die Zahl in den oben genannten Studien.

Es ist also zu vermuten, dass wir in der Klinik nur die Spitze des Eisbergs sehen, was die Hypoglykämien angeht. Offensichtlich wird immer noch unterschätzt, wie viele insulinbehandelte Typ-2-Diabetiker wirklich von Hypoglykämien betroffen sind. Weil diese Patienten mit der Zeit immer mehr Typ-1-Diabetikern ähneln, was die Epidemiologie schwerer Hypoglykämien und die mangelhaften Gegenregulationsmechanismen angeht, ist das

Therapieschema besonders wichtig, mit welchem sie behandelt werden. Das momentan bevorzugte Insulinschema mit einem Basalinsulin plus kurzwirksamem Insulin wird das Problem der Hypoglykämien noch verschärfen.

Seit langem lautet das Therapieziel bei Diabetes mellitus: HbA_{1c} unter 7 Prozent. Leider wird das nur in den allerwenigsten Fällen erreicht. In Finnland hatte eine landesweite Kontrolle von 1993 bei Typ-1-Diabetikern einen HbA_{1c}-Wert von 8,6 und bei Typ-2-Diabetikern von 8,4 Prozent gemessen. Den Hauptgrund für das schlechte Ergebnis bei den Typ-2-Diabetikern sehen die finnischen Forscher in der langen Zeit, die verstreicht, bis ein Patient zum ersten Mal Insulin erhält: in Finnland durchschnittlich zehn Jahre. Wenn man erst so spät mit Insulin beginnt, ist es fast unmöglich, den HbA_{1c}-Wert unter 7 Prozent zu senken.

Die LANMET-Studie

Die TIME-Studie hatte gezeigt, dass man selbst bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern (BMI 32) den HbA_{1c}-Wert auf unter 7 Prozent senken kann. Allerdings waren dazu innerhalb von zwölf Wochen vier Arztvisiten und fünf Telefonate plus ein externes Supervisionskomitee notwendig. Die finnischen Forscher fragten sich, ob das nicht auch mit einem einfacheren Regime erreicht werden könnte.

Die LANMET-Studie (2002) arbeitete mit einem einfachen Einstiegsschema mit wenigen Arztvisiten, dafür aber intensiver Schulung der Patienten zur Selbsttitration, um das Ziel von HbA_{1c} unter 7 Prozent zu erreichen. Die Hälfte der Patienten erhielt NHP plus Metformin (z.B. Glucophage® oder Generika), die andere Glargine (Lantus®) plus Metformin. Es wurden 110 Typ-2-Diabetiker (Durchschnittsalter 57 Jahre) in die Studie aufgenommen, die alle vorher unter oraler Therapie standen. Der Durchschnitts-BMI lag bei 31,6, das HbA_{1c} bei 9,15 Prozent – also deutlich über dem erwünschten Zielwert. Die Patienten wurden neun Monate begleitet. Arztvisiten fanden nur alle drei Monate statt, zusätzlich eine Kontrolluntersuchung einen Monat vor Beginn der Studie. Dazwischen

Typ-2-Diabetes

Hypothetische Faktoren

Initialer Nüchternblutzucker
Körpergewicht
Hepatische Insulinresistenz, Fettleber
Anzahl orale Mittel

Einfluss auf die benötigte Insulinmenge

Je tiefer, desto geringerer Insulinbedarf
Dickere brauchen mehr
Fettlebern brauchen mehr
-20% bei einem Medikament,
-40% bei zwei Medikamenten

gab es regelmässig alle zwei Wochen telefonischen Kontakt.

Die Einstiegsuntersuchung wurde genützt zur Unterweisung des Patienten in der Blutzucker-Selbstkontrolle und zur Therapiemotivation. Beim Arzttermin zu Beginn der Studie wurde die Injektionstechnik gezeigt. Als erste Dosis erhielt der Patient 10 IU. Man erklärte ihm, wie er selbstständig die Dosis anpassen kann, wie sich Hypoglykämien bemerkbar machen und was er dagegen tun soll. Bei den weiteren Arztterminen und den Telefonaten während der Studie ging es immer darum, den Patienten bei der Selbstkontrolle zu ermutigen und zu unterstützen. Die Patienten sollten 2 IU Insulin zur Ausgangsdosis addieren, sobald ihr Nüchternblutzucker dreimal über 5,5 mmol/l (> 100 mg/dl) lag. Für ihre Studie stellten die Forscher eine Hypothese auf, welche Faktoren Einfluss auf die benötigte Insulinmenge haben würden (Kasten).

Nach neun Monaten zeigte sich, dass folgende Faktoren unabhängig prädiktiv für den Insulinverbrauch waren:

- initialer Nüchternblutzucker
- Ausgangsgewicht
- Ausgangswert Serum-ALT (Leberenzym).

Weniger Hypoglykämien

Mit einer weiteren Studie in Zusammenarbeit mit den USA und Deutschland untersuchten die Finnen den Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien unter Glargine versus NHP: Die Patienten der Glargine-Gruppe wiesen 420 bestätigte Hypoglykämien auf, die Patienten der NHP-Gruppe 552. Zu nächtlichen Hypoglykämien kam es unter Glargine in 142 und unter NHP in 238 Fäl-

len. Es zeigte sich also deutlich, dass unter Glargine weniger Hypoglykämien bei einem bestimmten HbA_{1c}-Wert auftreten. Gleichzeitig zeigte sich in der Glargine-Gruppe erst bei einem Nüchternblutzucker von 5 mmol/l (90mg/dl) die gleiche Anzahl nächtlicher Hypoglykämien wie in der NHP-Gruppe bei einem Nüchternblutzucker von 6,7 mmol/l (120 mg/dl).

Als die Finnen 2002 den HbA_{1c}-Wert der Typ-2-Diabetiker nach einer erneuten Umfrage mit demjenigen von 1993 verglichen, stellten sie fest, dass bei den Typ-1-Diabetikern der Wert noch immer gleich, bei den Typ-2-Diabetikern hingegen deutlich gesunken war: von 8,4 auf 7,6 Prozent. Im Unterschied zu 1993 hatten im Jahr 2002 38 Prozent aller Typ-2-Diabetiker eine Insulintherapie. Dabei hatte besonders der Anteil an Patienten unter Insulin zusammen mit einer oralen Therapie zugenommen. Bei dieser Therapieform war der HbA_{1c}-Wert auch am stärksten gesunken, nämlich um -1 Prozent (bei Insulin allein nur um 0,5%, bei oraler Therapie allein nur um 0,6%).

Konsequenzen für die Praxis

Mindestens 100 Millionen Typ-2-Diabetiker weltweit sind schlecht kontrolliert! In den meisten Ländern beträgt der Durchschnitts HbA_{1c}-Wert bei Typ-2-Diabetikern immer noch 8,5 Prozent. Mindestens 100 Millionen Menschen werden also früher oder später Insulin benötigen. Es ist deshalb dringend notwendig, ein einfaches Insulinregime zu etablieren. Die Erfahrungen der LANMET-Studie zeigen, dass es möglich ist, den Zielwert von HbA_{1c} unter 7 Prozent zu erreichen. Dazu braucht man nicht unbedingt viele Arztvisiten. Man

sollte aber sehr viel Wert legen auf die Schulung der Patienten in Nüchternblutzucker-Messung und Insulindosisanpassung. Hohes Körpergewicht, Fettleber oder ein schlechter Nüchternblutzucker-Ausgangswert müssen als unabhängige Faktoren gewertet werden, die einen erhöhten Bedarf an Insulin anzeigen.

Wird Glargine anstelle von NHP als Basalinsulin eingesetzt, kommt es erwiesenermassen weniger häufig zu nächtlichen Hypoglykämien. Mit der positiven Erfahrung, dass seltener Hypoglykämien auftreten, nimmt auch die Angst davor bei den Patienten ab. Alle Experten waren sich einig, dass die Blutzuckerkontrolle im Alltag verbessert werden kann, wenn alle Ärzte auch bei Typ-2-Diabetes frühzeitig mit Insulin beginnen und ihre Patienten in Selbstkontrolle und Selbsttitration von Insulin schulen. ●

Quelle:

«TIME = Treat to Target With Insulin for Maximum Effectiveness». Satellitensymposium vom 23. August 2003 in Paris. Chairmen: Prof. Bernard Charbonnel, Nantes/Frankreich, und Prof. Masato Kasuga, Kobe/Japan. Sponsor: Aventis Pharmaceuticals.

Vortragende: Prof. Andrew Morris, Dundee/Grossbritannien, Prof. Philip Home, Newcastle upon Tyne/Grossbritannien, Prof. Julio Rosenstock, Dallas/Texas/USA, Prof. David Owens, Cardiff/Grossbritannien, Prof. Geremia Bolli, Perugia/Italien, Prof. Hans-Ulrich Häring, Tübingen/Deutschland, Prof. Hannele Yki-Järvinen, Helsinki/Finnland, Prof. Matthew Riddle, Portland/Oregon/USA, Prof. Pablo Aschner, Bogotá/Kolumbien. ●

Anschrift der Autorin:

Dr. med. Ursula Pfister

CIPRESSA – Kommunikation & Beratung

4146 Hochwald

Interessenlage: Dieser Tagungsbericht entstand mit finanzieller Unterstützung der Firma Aventis.