

Dr. med. Frank Stelzner
 Dr. Karel Kostev
 Franz-Werner Dippel, MSc

Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei insulinbehandelten Typ-2-Diabetes-Patienten unter realen Versorgungsbedingungen

Trotz deutlicher Fortschritte in der Diabetestherapie haben Typ-2-Diabetespatienten ein erhöhtes Risiko kardiovaskuläre Folgekomplikationen zu entwickeln (1,2). Bei unzureichender Stoffwechselkontrolle unter nichtmedikamentösen Maßnahmen und oraler antidiabetischer Behandlung wird deshalb heute ein früher Einstieg in die Insulintherapie empfohlen (3). Unter den kurz wirksamen Insulinen zeichnet sich das Analoginsulin Glulisin durch eine besonders schnelle und hohe Absorption aus dem subkutanen Gewebe aus (4). Für Glulisin konnte im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin (Normalinsulin) eine stärkere Senkung des postprandialen Blutzuckeranstiegs sowie eine raschere Normalisierung der postprandialen Mikrozirkulation gezeigt werden (5). Antidiabetikabehandlungen, die auf die Beeinflussung postprandialer Glukoseexkursionen abzielen, haben auch einen positiven Einfluss auf klinische Parameter der koronaren Herzkrankheit und deren Folgen (6,7). Derzeit gibt es jedoch noch keine prospektiven Daten über die Auswirkungen kurzwirksamer Insuline auf das Risiko von kardiovaskulären Komplikationen bei Typ-2-Diabetes. Es stellt sich deshalb die Frage, ob die pharmakologischen Vorteile von Glulisin unter realen Versorgungsbedingungen Auswirkungen auf das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen im Vergleich zu Normalinsulin haben.

>> Die vorliegende Studie umfasste 5,6 Mio. Patientendatensätze aus 1919 Hausarztpraxen. Darunter befanden sich 507.125 Diabetespatienten, von denen 121.532 (24%) eine Insulinbehandlung erhielten (Abb. 1). 12.109 Diabetespatienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien (Insulinglulisin = 952, Normalinsulin = 11.157). Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 1136 ± 389 Tage für Glulisin und 1184 ± 497 Tage für Normalinsulin und war damit vergleichbar. Die Glulisingruppe war etwas jünger, zeigte aber eine etwas längere Diabetesdauer als die mit Normalinsulin behandelte Gruppe (Tab. 1). Darüber hinaus enthielt sie mehr privat versicherte Patienten und die Praxis des behandelnden Arztes lag häufiger in Westdeutschland ($p < 0,05$). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Bezug auf Geschlecht, Betreuung durch einen Diabetologen und ländlichem bzw. städtischem Praxissitz ($p > 0,05$). Deutliche Unterschiede zeigten sich für die Begleitbehandlung mit intermediär wirksamem NPH-Insulin (Neutral Protamin Hagedorn) und langwirksa-

Zusammenfassung

Insulinglulisin hat im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin (Normalinsulin) einen stärkeren Effekt auf den postprandialen Blutzuckerspiegel, der, im Falle einer Erhöhung, mit der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen in Zusammenhang gebracht wird. Ziel der vorliegenden Datenbankanalyse war deshalb der Vergleich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern die entweder mit Insulinglulisin oder Normalinsulin über mindestens 3,5 Jahre behandelt worden waren. Zur Auswertung standen Daten von 952 Glulisin- (Alter: 61 ± 11 Jahre) und 11.157 Normalinsulinverwendern (65 ± 11 Jahre) aus niedergelassenen Praxen in ganz Deutschland zur Verfügung (Disease Analyzer, 11/2004 bis 03/2010). Die Hazard Ratios (HR; Cox-Regression) für das Risiko innerhalb von 3,5 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu entwickeln, wurde auf die möglichen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Dauer des Diabetes, mikrovaskuläre Komplikationen, antidiabetische Begleitmedikation (Basalinsulin, orale Antidiabetika), Hypertonie, Hyperlipidämie, Depression, Betreuung durch einen Diabetologen, Krankenversicherung sowie Praxissitz des behandelnden Arztes adjustiert. Insgesamt war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Glulisingruppe um 20% niedriger ($p < 0,05$) als unter Normalinsulin. Es zeigte sich ein signifikant vermindertes Risiko für die koronare Herzkrankheit (HR; 95% KI: 0,78; 0,62-0,99) und ein Hinweis auf ein geringeres Myokardinfarktrisiko (HR; 95% KI: 0,66; 0,43-1,02). Da es sich hierbei um eine retrospektive Datenbankanalyse handelt, sollten die Ergebnisse in einer randomisierten kontrollierten Studie bestätigt werden.

Schlüsselwörter

Diabetes mellitus, Insulinglulisin, Normalinsulin, kardiovaskuläre Komplikationen

Daten und Population

Datenquelle

Die Disease Analyzer Datenbank (IMS HEALTH) dokumentiert Diagnosen, Arzneimittelverschreibungen sowie grundlegende medizinische und soziodemografische Patientendaten, die direkt aus den Praxiscomputersystemen niedergelassener Ärzte in ganz Deutschland stammen (8). Die Qualität der gemeldeten Daten wird von IMS, basierend auf einer Reihe von Qualitätskriterien (z.B. Vollständigkeit der Dokumentation, Verknüpfung von Diagnosen und Verschreibungen), kontinuierlich überwacht.

Studienpopulation

Zunächst wurden alle Patienten ermittelt, die mit Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) behandelt wurden oder bei denen die Diagnose Diabetes (ICD: E11) gestellt wurde. Alle Patienten mit einer Erstverschreibung von entweder Insulinglulisin oder Normalinsulin wurden in die Studie aufgenommen (Abb. 1). Die Erstverschreibung von Insulinglulisin oder Normalinsulin wurde als Indexdatum definiert. Weitere Einschlusskriterien waren:

- (i) Diabetesdauer ≥ 2 Jahre vor dem Indexdatum,
- (ii) kontinuierliche Behandlung in derselben Praxis (≥ 1 Besuch sechs Monate vor dem Indexdatum und ≥ 1 Besuch jedes halbe Jahr über mindestens 3,5 Jahre nach dem Indexdatum),
- (iii) Alter zum Zeitpunkt der erstmaligen Bolusinsulinverordnung ≥ 40 Jahre. Patienten mit sowohl Glulisin- als auch Normalinsulinverschreibungen sowie Patienten mit Mischinsulinverordnungen wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die soziodemografischen Daten umfassten Alter, Geschlecht, Krankenversicherung (privat/gesetzlich), Betreuung durch einen Diabetologen und Praxisregion (Ost-/Westdeutschland). Daten zu HbA1c, Nüchternblutzucker und Body-Mass-Index standen nur in einer Untergruppe zur Verfügung. Die Analyse umfasste den Zeitraum von 11/04 bis 03/10.

men Insulinanaloga (Glargin, Detemir). In der Glulisingruppe erhielten Patienten zusätzlich zu kurzwirksamem Insulin signifikant häufiger ein langwirksames Insulinanalogon ($p < 0,05$). Auf der anderen Seite erhielten nur etwa ein Viertel der mit Glulisin behandelten Patienten intermediär wirksames NPH-Insulin, während es etwa zwei Drittel der Patienten der Normalinsulingruppe verordnet wurde ($p < 0,05$). Orale Antidiabetika wurden in der Glulisingruppe signifikant häufiger verordnet als in der Normalinsulingruppe ($p < 0,05$). Obwohl Risikofaktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie) in der Glulisingruppe etwas häufiger diagnostiziert

Parameter und Analyse

Kardiovaskuläre Komplikationen

Hauptzielparameter war das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach dem Indexdatum. Patienten mit einer bereits bestehenden kardiovaskulären Diagnose zu Studienbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. Kardiovaskuläre Komplikationen wurden auf Grundlage der Diagnosen (ICD-10 Codes) koronare Herzkrankheit (I20, I24, I25), Myokardinfarkt (I21, I22, I23, I25.2), Schlaganfall (I63, I64, G45), periphere Gefäßerkrankung (E11.5, E14.5, I73.9) und Herzinsuffizienz (I50) ermittelt.

Statistische Analyse

Unterschiede von Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels t-Test, Wilcoxon-Test oder Chi-Quadrat-Test bewertet. Die Analysen zum komplikationsfreien Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode in Verbindung mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Ein multivariates Cox-Regressionsmodell wurde auf der Basis der spezifischen kardiovaskulären Ereignisdiagnosen als abhängige Variable (0,5 bis 3,5 Jahre nach dem Indexdatum) und einer Indikatorvariablen für die Art des Insulins (Glulisin vs. Normalinsulin) erstellt. Diagnosen innerhalb von 6 Monaten nach dem Indexdatum wurden nicht berücksichtigt, um falsche Zuordnungen von bereits zu Studienbeginn bestehenden Ereignissen zu vermeiden. Die Proportional-Hazard-Annahme wurde geprüft und für alle Ereignisse mit Ausnahme des Schlaganfalls bestätigt. Darüber hinaus wurden die Begleitmedikation mit Basalinsulin (NPH, Glargin, Detemir) oder oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffen, Acarbose), potenzielle Störfaktoren (Alter, Geschlecht, Betreuung durch einen Diabetologen, private Krankenversicherung, Praxis in Ostdeutschland) und Komorbidität (mikrovaskuläre Komplikationen, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Depression) als unabhängige Variablen verwendet. Zweiseitige Tests wurden durchgeführt und ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit SAS 9.2. durchgeführt. Einschlägige Empfehlungen für retrospektive Datenbankanalysen wurden berücksichtigt (9).

wurden ($p < 0,05$), konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Prävalenz von kardiovaskulären Krankheiten (koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) vor Beginn der Beobachtungsphase gefunden werden. Periphere Gefäßerkrankungen, Herzinsuffizienz sowie Retinopathien wurden in der Glulisingruppe etwas häufiger beobachtet ($p < 0,05$) (Tab. 1).

Die Blutzuckerkontrolle war bei beiden Insulingruppen zum Studienbeginn mit HbA1c-Werten $> 8\%$ und Nüchternblutzuckerwerten > 170 mg/dl unzureichend. In Subgruppenanalysen zeigten sich vor Studienbeginn höhere HbA1c- und Nüchternblutzuckerwerte bei Patienten, die mit Insulinglulisin behandelt wurden im Vergleich zur Normalinsulingruppe ($p < 0,05$). Zum Basisdatum gab es keinen Unterschied hinsichtlich des durchschnittlichen BMI-Wertes (Tab. 2).

Ergebnisse

Kaplan-Meier Analyse

Die kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse betrug 48,3% für die Glulisingruppe und 57,2% für die Normalinsulingruppe. Bei der Glulisingruppe zeigte sich während der gesamten Studiendauer ein vermindertes Risiko von kardiovaskulären Komplikationen (Abb. 2). Der Log-Rank-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Insulingruppen ($p < 0,0281$).

Literatur

- Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenbli, G. et al. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431
- Stratton, IM., Adler, AI., Neil, AW. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412
- Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A. et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009; 4: 32 – 64
- Dailey, G. Rapid-acting insulin glulisine: an update on clinical experience. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011; 6(4): DOI:10.1586/EEM.11.40
- Hohberg, C., Forst, T., Larbig, M., Safinowski, M., Diessel, S., Hehenwarter, S. et al. Effect of insulin glulisine on microvascular blood flow and endothelial function in the postprandial state. *Diabetes Care* 2008; 31: 1021-1025
- Hanefeld, M., Fischer, S., Julius, U., Schulze, J., Schwanebeck, U., Schmechel, H. et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583
- Esposito, K., Giugliano, D., Nappo, F., Marfella, R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110: 214-219
- Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the Disease Analyzer patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharm Therap* 2009; 47: 617-626
- Motheral, B., Brooks, J., Clark, MA., Crown, WH., Davey, P., Hutchins, D. et al. A checklist for retrospective database studies – report of the ISPOR task force on retrospective database analyses. *Value Health* 2003; 6: 90-97
- Siebenhofer, A., Plank, J., Berghold, A., Jeitler, K., Horvath, K., Narath, M. et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003287
- Mannucci, E., Monami, M., Marchionni, N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 53-59
- Coutinho, M., Gerstein, HC., Wang, Y., Yusuf, S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40
- DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405
- Nakagami, T., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Tajima, N., Hu, G. et al. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 555-561
- Levitan, EB., Song, Y., Ford, ES., Liu, S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-2155
- Gerich, JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1306-1316
- Ceriello, A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Guideline for Management of Postmeal Glucose. Brussels: International Diabetes Federation, 2007.
- Rayman, G., Profocic, V., Middle, M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 304-312
- Dailey, G., Rosenstock, J., Moses, RG., Ways, K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2363-2368
- Freeman, JS. Are analogue insulins superior to human insulin in clinical practice? *Curr Diab Rep* 2010; 10: 176-183
- Fordan, S., Raskin, P. Vascular effects of rapid-acting insulin analogs in the diabetic patient: a review. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 225-231
- Garg, S., Blasco, FJ., Am Pfohl, M. Rapid-acting insulin analogs in basal-bolus regimens in type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Practice* 2010; 16 (3): 486-505
- Plöckinger, U. Personal communication, May 2011: http://www.charite.de/forschungsberichte/FOB_2006-2007/english/PJ/PJ15893.html

Cox-Regressionsanalyse

Die multivariaten Hazard Ratios der Cox-Regression sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Hazard Ratios für das 3,5-Jahres-Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wurden um die Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Risikofaktoren zum Basisdatum (Hypertonie, Hyperlipidämie, Depression), Begleitmedikation (langwirksames Insulin, orale Antidiabetika), Art der Krankenversicherung, Wohnsitz von Patient und Arzt sowie Betreuung durch einen Diabetologen bereinigt. Darüber hinaus wurde um mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zum Basisdatum bereinigt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko für kardiovaskuläre Folgen bei den mit Insulinglulisin behandelten Patienten signifikant niedriger war ($p < 0,05$). Separate Analysen zeigten ein signifikant verringertes Risiko für das Ereignis koronare Herzkrankheit. Darüber hinaus gab

Assoziation zwischen der Anwendung von Insulinglulisin oder Humaninsulin und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach 3,5 Jahren (Cox-Regression)

Ergebnisgröße	Insulinglulisin (Ereignisse/Patienten)	Humaninsulin (Ereignisse/Patienten)	Hazard Ratio ^a (95%CI)
Kardiovaskuläre Erkrankungen ^b	107 / 445	1490 / 4263	0.80 (0.65-0.98)*
Koronare Herzkrankung	79 / 476	1145 / 4553	0.78 (0.62-0.99)*
Myokardinfarkt	23 / 534	382 / 4865	0.66 (0.43-1.02)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	75 / 511	1055 / 4982	0.90 (0.71-1.15)

a adjustiert für Alter, Geschlecht, Region (West/Ost), städtischer Wohnort, Behandlung durch Diabetologen, Art der Krankenversicherung (privat/gesetzlich), Hypertonie, Hyperlipidemie, Depression, Komedikation mit Basalinsulin (Analoge/NPH-Insulin), orale antidiabetische Begleitmedikation. Die Adjustierung erfolgte auch auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu Beginn der Beobachtung.

b Neu diagnostizierte koronare Herzkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz.

Tab. 3: Assoziation zwischen der Anwendung von Insulinglulisin oder Humaninsulin und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach 3,5 Jahren (Cox-Regression).

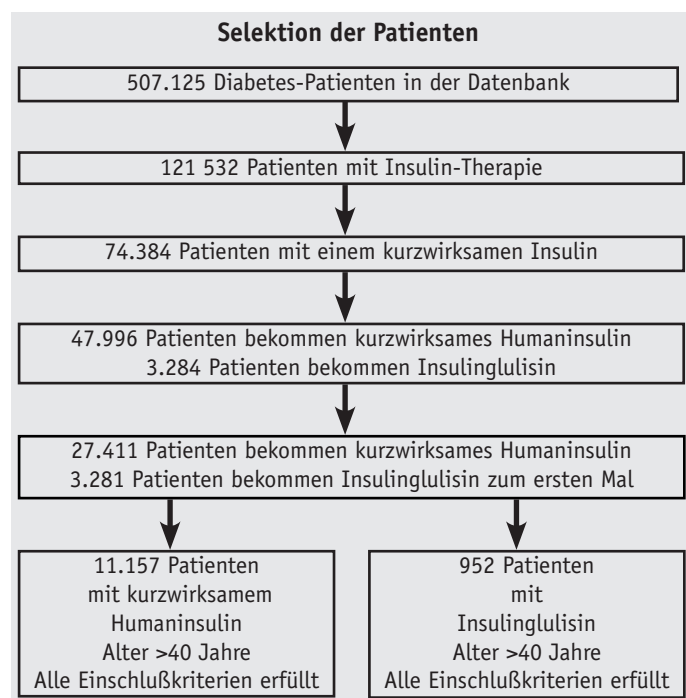


Abb. 1: Patientenselektion.

Stoffwechseleinstellung zu Beginn der Studie				
Variable	Insulinglulisin	N	Humaninsulin	N
HbA1c (%)	8.4 (1.5)*	308	8.2(1.6)*	2.665
Nüchternblutglukose (mg/dl)	195 (82)*	209	179 (68)*	2.069
Body Mass Index (kg/m ²)	31.9 (5.8)	103	31.1(5.6)	1.074

Angegeben sind die Mittelwerte (± Standardabweichung) Durchschnittlicher HbA1c während des letzten Jahres vor dem Indexdatum, letzter Nüchternblutzucker und BMI vor dem Indexdatum
* $p < 0.05$ Insulinglulisin versus kurzwirksames Humaninsulin

Tab. 2: Stoffwechseleinstellung zu Beginn der Studie.

Patientencharakteristika vor Studienbeginn		
Variable	Insulinglulisin	Humaninsulin
N (12.109)	952	11.157
Alter (Jahre)	60.7 (11.2)*	64.7 (10.9)*
Diabetesdauer (Jahre)	2.6 (3.7)*	1.6 (3.0)*
Männer (%)	54.3	52.4
Behandlung durch Diabetologen (%)	43.0	44.5
Privat versichert (%)	9.8*	3.5*
Alte Bundesländer (%)	71.5*	68.2*
Städtischer Wohnort ^a (%)	26.5	25.6
Antidiabetische Therapie ^b (%):		
Orale Antidiabetika	41.3*	33.1*
Sulfonylharnstoffe	18.3	16.4
Biguanide (Metformin)	34.0*	27.2*
Acarbose	7.4*	4.2*
NPH insulin	25.6*	64.6*
Langwirksame Analoga	74.5*	30.7*
Komorbiditäten ^c (%):		
Koronare Herzkrankung	21.0	21.4
Myokardinfarkt	5.9	6.0
Schlaganfall	4.0	4.9
periphere arterielle Verschlusskrankheit	14.3*	11.4*
Herzinsuffizienz	12.1	10.0
Hypertonie	59.7*	53.1*
Hyperlipidemie	38.2*	33.8*
Depression	11.2*	8.7*
Retinopathie	8.9	8.1
Nephropathie	14.1*	10.8*
Neuropathie	20.2	18.4
Diabetisches Fußsyndrom	4.3	4.3

Angegeben sind die Mittelwerte (± Standardabweichung) bzw. relative Häufigkeiten (%)
* $p < 0.05$ Insulinglulisin versus kurzwirksames Humaninsulin
a >100,000 Einwohner,
b wenigstens eine Verordnung während der Studiendauer
c ambulante Diagnosen vor dem Indexdatum

Tab. 1: Patientencharakteristika vor Studienbeginn.

es Hinweise auf ein geringeres Myokardinfarktrisiko, welches jedoch aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen die Signifikanzgrenze knapp verfehlte ($p=0,06$). Für periphere Gefäßerkrankungen wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet (Tab 3). Die Kovariaten höheres Alter, männliches Geschlecht, Hyperlipidämie und mikrovaskuläre Komplikationen zum Basisdatum gingen einher mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen ($p<0,05$). Die Betreuung durch einen Diabetologen ging einher mit einem reduzierten Risiko für makrovaskuläre Folgen ($p<0,05$). In einer Subgruppenanalyse wurden die Ergebnisse um den Einfluss der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) sowie des BMI zum Basisdatum bereinigt. Das signifikant reduzierte Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zugunsten von Glulisin blieb erhalten.

Diskussion

Die vorliegende retrospektive Datenbankanalyse zeigt, dass unter Berücksichtigung einer Reihe möglicher Störfaktoren (z.B. Komorbidität, Begleitmedikation) die Verordnung des kurzwirksamen Insulinalogons Glulisin im Vergleich zu Normalinsulin unter realen Versorgungsbedingungen mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. Zahlreiche pharmakologische und klinische Befunde unterstützen die gefundene Beziehung (10-16). Aufgrund des Designs der Analyse belegen die Ergebnisse jedoch keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Verordnung von Glulisin und der geringeren Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen.

In der vorliegenden Beobachtungsstudie war der HbA1c-Wert zu Studienbeginn in der Glusisingruppe etwas höher als in der Normalinsulingruppe. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen einer Metaanalyse klinischer Studien, in der eine signifikant stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,4% ($p < 0.027$) unter kurzwirksamen Analoginsulinen im Vergleich zu Normalinsulin gezeigt werden konnte (11). Die HbA1c-Senkung (-0,6% in beiden Gruppen) kommt deshalb nicht als alleinige Ursache für die niedrigere Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unter Insulinglulisin in Frage. Für das bessere Abschneiden von Insulinglulisin gegenüber Normalinsulin muss also nach anderen Erklärungsansätzen gesucht werden. So konnte z.B. in einer Meta-Regressionsanalyse mit Daten aus 20 veröffentlichten Studien und insgesamt 95.783 Personen über 12,4 Jahre gezeigt werden, dass niedrigere postprandiale Plasmaglukosewerte mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko gleich welcher Ursache sowie mit einer erniedrigten Sterblichkeit infolge von Herz-Kreislaufkrankungen einhergehen (12).

Die europäische DECODE- (13) und die asiatische DECODA-Studie (14) zeigten ebenfalls, dass die postprandiale Hyperglykämie ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität gleich welcher Ursache ist. Des Weiteren zeigte eine Meta-Analyse von 38 prospektiven Studien, dass das kardiovaskuläre Risiko innerhalb eines weiten Bereichs von postprandialen Plasmaglukosewerten linear ansteigt (15). Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (z.B. ischämische Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere Gefäßerkrankung) sind bei Typ-2-Diabetikern außerdem sehr eng mit postprandialen Hyperglykämien assoziiert (16). So erhöht eine isolierte postprandiale Hyperglykämie (>140 mg/dl oder $7,8$ mmol/l) bei Patienten mit normalem NBZ und optimalem HbA1c-Wert ($<6,1\%$) das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben um das Zweifache (16). Postprandiale Hyperglykämien werden darüber hinaus mit erhöhtem oxidativen Stress, Entzündungen, endothelialer Dysfunktion, verminderter Fibrinolyse, Plaqueinstabilität und vermehrten kardialen Ereignissen in Verbindung gebracht (17,18). Es spricht also einiges dafür, dass die positive Wirkung von Insulinglulisin auf den postprandialen Blutzucker

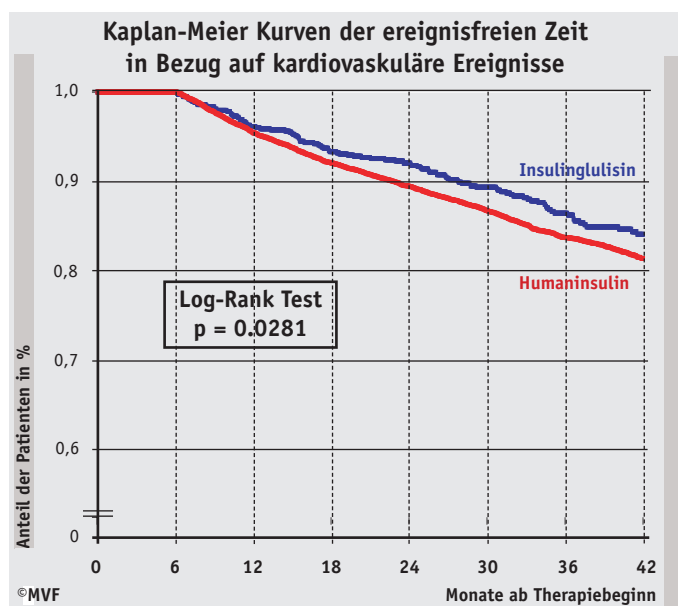


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurven der ereignisfreien Zeit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse über 3,5 Jahre bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter realen Versorgungsbedingungen.

cker sowie auf die Endothelfunktion (5) ursächlich für die reduzierte Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen verantwortlich ist (19-23). Zur Überprüfung dieser Hypothese sind prospektive Langzeitstudien erforderlich. Eine erste randomisierte kontrollierte Studie wurde dazu 2006 in Deutschland bereits initiiert (24).

Limitationen

Mehrere Einschränkungen der vorliegenden Studie sollten erwähnt werden. So waren z.B. keine ausreichend validen Informationen zum Diabetestyp, zu den verschriebenen Insulintagesdosen sowie zu wichtigen medizinischen Aspekten (z.B. Hypoglykämieraten) in der Datenbank verfügbar. Außerdem stützte sich die Auswertung der Begleiterkrankungen ausschließlich auf die von den Hausärzten angegebenen ICD-Codes. Angaben zum sozioökonomischen Status sowie zum Lebensstil (z.B. Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität) fehlten ebenfalls. HbA1c-Werte und Nüchtern-Glukosewerte waren nur für eine Untergruppe zum Basisdatum sowie ein Jahr nach dem Indexdatum verfügbar. In den entsprechenden Subgruppenanalysen zeigten sowohl Glulisin- als auch Humaninsulinverwender eine unzureichende Blutzuckerkontrolle. Selbst wenn mehr HbA1c- oder Glukosewerte in der Datenbank zur Verfügung gestanden hätten, würde das Fehlen von standardisierten Messungen die Gültigkeit dieser Variablen dennoch einschränken.

Hinzu kommt, dass die Verschreibungsprävalenz von Glulisin während der Beobachtungsphase gering war. Daher konnten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien nur 952 Patienten mit Glulisin-Erstverschreibungen einbezogen werden. Das schränkt die Aussagekraft der Studie, Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen erkennen zu können, deutlich ein und führt zu relativ großen 95% Konfidenzintervallen für einige der Hazard Ratios (Tab. 3). Dennoch ist das Hazard Ratio für die KHK auch für diese eher kleine Stichprobe signifikant reduziert. Angesichts der Einschränkungen der vorliegenden retrospektiven Datenbankanalyse sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Im Hinblick auf den gegenwärtigen Mangel an verlässlichen lang-

fristigen klinischen Daten zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse unter kurzwirksamen Insulinen unterstreicht die vorliegende Studie jedoch nachdrücklich die Notwendigkeit von randomisierten kontrollierten Studien zur Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Für solche Studien könnten die vorliegenden Ergebnisse als Planungsgrundlage zur Ermittlung der Fallzahl und Power dienen.

Schlussfolgerungen

Unter realen Versorgungsbedingungen geht der Einsatz des kurzwirksamen Insulinanalogons Glulisin im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin mit einer verminderten Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen einher. Die Beobachtungen sollten durch randomisierte kontrollierte Langzeitstudien überprüft werden. <<

Autorenerklärung

Dr. med. Frank Stelzner ist niedergelassener Kardiologe und Diabetologe bei Zwickau. Er hat unentgeltlich an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse mitgearbeitet. Beratende Tätigkeit und Vortragstätigkeit erfolgten für Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, MSD, Astra-Zeneca, Lilly, Berlin Chemie, Takeda, GSK, Boehringer Ingelheim, Bayer-Schering, Daiichi-Sankyo, Roche und Medtronic. Dr. Karel Kostev ist Mitarbeiter der Firma IMS Health in Frankfurt. Franz-Werner Dippel ist Mitarbeiter der Firma Sanofi Deutschland GmbH in Berlin.

Die Analyse erfolgte mit finanzieller Unterstützung von Sanofi und wurde von der Firma IMS Health (Frankfurt) durchgeführt.

Incidence of cardiovascular events in insulin-treated patients with type 2 diabetes under real-life conditions

Insulinglulisine has a higher efficacy in reducing postprandial glucose excursions than rapid human insulin (regular insulin). This is of importance, because the postprandial glucose level is a critical component of diabetes related cardiovascular complications in type 2 diabetes. Therefore the objective of the current database analysis was to compare the incidence of cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients treated with insulinglulisine or regular human insulin for at least 3.5 years. There were 952 insulinglulisine (age: 61 ± 11 years) and 11,157 regular human insulin patients (65 ± 11 years) available with first-time prescriptions from open care practices from all parts of Germany (Disease Analyzer; 11/2004 till 03/2010). The hazard ratios (HR, Cox regression) for the risk to develop a cardiovascular event within 3.5 years were adjusted for age, sex, diabetes duration, microvascular complications, hypoglycemic co-medication (basal insulins, oral antidiabetics), hypertension, hyperlipidemia, depression, diabetologist care, type of health insurance and physician's residency. Insulinglulisine was associated with a reduced incidence (-20%) of cardiovascular outcomes compared to human regular insulin ($p < 0.05$). A significant risk reduction could be shown for coronary artery disease (HR; 95% CI: 0.78; 0.62-0.99). Furthermore, there was an indication for a lower risk for incident myocardial infarction, which did not reach statistical significance (HR; 95% CI: 0.66; 0.43-1.02). Due to the fact that the results were derived from a retrospective database analysis they should be confirmed by a prospective randomized controlled trial.

Keywords

Diabetes mellitus, insulin glulisin, regular human insulin, cardiovascular complications

Dr. med. Frank Stelzner

Seit 2004 niedergelassener Kardiologe und Diabetologe in Lichtentanne bei Zwickau. Medizinstudium in Leipzig. Facharzt Ausbildung in Werdau, Leipzig und Zwickau. 2004-2011 Gemeinschaftspraxis in Lichtentanne
Kontakt : info@diabetes-zwickau.de



Dr. Karel Kostev

ist als Senior Consultant in der Abteilung „LifeLink-Epidemiologie“ bei IMS Health in Frankfurt tätig sowie an mehreren Projekten an Universitäten beteiligt. Er ist für die Koordination und Durchführung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Studien zuständig; sein Schwerpunkt liegt in der Diabetesforschung.
Kontakt: kkostev@de.imshealth.com



Franz-Werner Dippel, MSc

ist Projektleiter im Bereich evidenzbasierte Medizin, Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung der Medizinischen Abteilung von Sanofi Deutschland GmbH. Biologiestudium an der Johann-von Goethe Universität, Frankfurt. Seit 1984 in verschiedenen Funktionen in der pharmazeutischen Industrie tätig.
Kontakt: franz-werner.dippel@sanofi.com

