3-Jahres-Ergebnisse der 4-T-Studie

Welche Insulinstrategie ist die beste nach Versagen einer oralen Therapie?

Wenn Typ-2-Diabetiker mit zwei oralen Antidiabetika nicht mehr auskommen, ist der sanfte Start in die Insulintherapie mit einem Basalinsulin eine gute Option. Im Vergleich zur Einstellung auf ein prandiales oder biphasisches Insulin wird eine ebenso gute bzw. bessere BZ-Kontrolle erreicht, die mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme erkauft wird. Allerdings müssen die meisten Patienten bereits nach kurzer Zeit auf ein komplexeres Insulinregime umgestellt werden, egal mit welchem Insulin sie die Therapie beginnen.

Für viele Typ-2-Diabetiker ist dies der erste kritische Zeitpunkt in ihrer Krankenkariere: Trotz maximaler Dosis von zwei oralen Antidiabetika steigt der HbA_{1c} auf über 8%, eine Insulinbehandlung wird unausweichlich. Diese kann auf verschiedene Weise erfolgen: Bequem mit einem Basalinsulin, ambitioniert mit einem prandialem oder auf dem Mittelweg mit einem biphasischen Insulin.

Welcher Weg der beste ist, untersuchte die von der Universität Oxford initiierte 4-T-Studie. Rekrutiert wurden 708 Patienten mit Typ-2-Diabetes seit ca. zehn Jahren, deren Stoffwechsel unter Metformin plus Sulfonylharnstoffen zunehmend aus dem Ruder lief. Die Patienten wurden mit drei Analoginsulinen behandelt: Biphasisches Insulinaspart

(2x täglich), prandiales Insulinaspart (3x täglich) oder Insulindetemir (1x bis 2x täglich).

Geringste Zufriedenheit mit dem Kurzzeits insulin

Im ersten Jahr wurden die drei Insulinmonotherapien verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine bessere Wirksamkeit der prandialem und biphasischen Insuline gegenüber Basalinsulin (HbA_{1c}-Senkung um 1,1%, 1%, 0,5%). Allerdings nahmen die Patienten unter Basalinsulin am wenigsten zu und litten signifikant seltener unter Hypoglykämien. Die Patienten mit dem prandialem Insulinregime waren am wenigsten mit ihrer Therapie zufrieden.

Nach Ende des ersten Studienjahres wurden die Insulintherapien intensiviert, sofern das HbA_{1c}-Ziel von 6,5% nicht erreicht war. Dies war in allen drei Gruppen bei mehr als 80% der Patienten der Fall. Patienten unter Basalinsulin erhielten nun zusätzlich prandiales Insulin, solche unter prandialem Insulin zusätzlich Basalinsulin. Die Patienten mit biphasischem Insulin erhielten zusätzlich prandiales Insulin. Gleichzeitig wurde der Sulfonylharnstoff abgesetzt.

Nach drei Jahren: biphasisches Insulin schwächer

Daraufhin besserte sich in allen drei Gruppen die Stoffwechselkontrolle noch einmal deutlich: Im Basalinsulinarm fiel der HbA_{1c}-Wert

von 7,6% nach einem Jahr auf 6,9% nach drei Jahren. Im Prandialinsulinarm fiel das HbA_{1c} von 7,2% nach einem Jahr auf 6,8% nach drei Jahren, im Arm mit dem biphasischen Insulin von 7,3% auf 7,1%. Werte unter 6,5% bzw. unter 7% erreichten 43% bzw. 63% (Basalinsulin), 45% bzw. 67% (prandiales Insulin) sowie 32% bzw. 49% (biphasisches Insulin). Das heißt: Bezüglich der Effektivität waren jetzt die Strategien überlegen, die zunächst auf Basalinsulin oder prandiales Insulin setzten.

Die Gewichtszunahme nach drei Jahren lag bei 3,6 kg im Basalinsulinarm, 6,4 kg im Prandialinsulinarm und 5,7 kg unter biphasischem Insulin. Die Hypoglykämieraten glichen sich in den Therapiejahren 2 und 3 an. Unterm Strich blieb aber auch hier der Vorteil des Basalinsulinarms aus dem ersten Jahr.

Bestes Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Basalinsulin

„Wenn man mit einem Basalinsulin startet und später wenn nötig kurz wirksame Insuline addiert, erreicht man die beste Kombination aus Wirksamkeit, Sicherheit und Patientenzufriedenheit“, resümierte Dr. Jonathan Levy, Chefarzt des Diabeteszentrums, Universität Oxford, beim 20. World Diabetes Congress in Montreal. Damit stützte er das Konzept, demzufolge die Nüchternblutglukose bei schlecht eingestelltem Diabetes einen größeren Einfluss hat als die postprandialen Glukosewerte.

In einem begleitenden Editorial im NEJM erkennt auch der Düsseldorfer Diabetologe Michael Roden an, dass ein Therapiealgorithmus aus Metformin, Sulfonylharnstoff und dann Basalinsulin relativ einfach, sicher und patientenfreundlich ist. Er verweist aber darauf, dass die 4-T-Studie nur Analoginsuline verglich. Deren Überlegenheit gegenüber Humaninsulin ist jedoch in Bezug auf Stoffwechselkontrolle, Endpunktreduktion, Sicherheit sowie Kosteneffektivität noch nicht endgültig geklärt.

Dr. med. Dirk Einecke

Tabelle 2

Wichtige Ergebnisse der 4-T-Studie nach drei Jahren

	Biphaseninsulin	Prandiales Insulin	Basalinsulin
Glukosekontrolle			
HbA _{1c} -Senkung	-1,3%	-1,4%	-1,2%
HbA _{1c} < 6,5%	32%	45%	43%
HbA _{1c} < 7,0%	51%	67%	63%
Insulindosis IU/d	70	86	88
% Patienten mit zwei Insulintypen	68%	74%	82%
Gewichtszunahme	5,7 kg	6,4 kg	3,6 kg
Hypoglykämien (Grad 2/3) (Anzahl/Patientenjahre)	3	5,5	1,7

Quelle: 20th World Diabetes Congress, Montreal, Oktober 2009; Holman R et al., N Engl J Med 200;361:1736-47 und 1801-03