

Analog-Insuline in der Diabetesbehandlung

Schränken evidenzbasierte Leitlinien ihren Einsatz ein?

VON P. BOTTERMANN

In den letzten Jahren hat sich aus Sicht des Autors eine Fehlentwicklung im Zusammenhang mit der Verwendung des Evidenzbegriffes ergeben: Neu entwickelte Medikamente werden nur dann in strukturierten Behandlungsprogrammen empfohlen, wenn deren positiver Effekt und deren Sicherheit in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurde. Anhand der Analog-Insuline wird dieser Sachverhalt, auch unter ökonomischen Gesichtspunkten, diskutiert.

FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.MMW-Fortbildungsinitiative:
Diabetologie für den HausarztRegelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender)
August-Macke-Weg 8
D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.



**Prof. Dr. med. Peter
Bottermann**
München

— In vielen Bereichen der Medizin existieren heute Empfehlungen, Leitlinien, Richtlinien etc., deren Wert und deren Verbindlichkeit unterschiedlich beurteilt wird. Als gewichtig werden sog. evidenzbasierte Leitlinien angesehen (zum Evidenzbegriff von Sackett [2] siehe Tabelle 1).

Gemeinhin erfolgt zur Beurteilung der Evidenz eine Einteilung in Evidenzklassen [2], mit zusätzlicher Einordnung nach klinischen Wertigkeiten (Tabelle 2 a und 2 b).

In den letzten Jahren hat sich – aus Sicht des Autors – eine Fehlentwicklung bei der Verwendung des Evidenzbegriffes ergeben. Lediglich Studien mit hohem Evidenzgrad (RCTs = randomised controlled trials) werden als relevant angesehen und Therapie-regime oder – meist neu entwickelte – Medikamente nur dann in strukturierten Behandlungsprogrammen empfohlen, wenn deren positiver Effekt und deren Sicherheit in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurde. Der Nachweis des Erreichens von Therapiezielen wird dabei an sog. klinischen

Endpunkten festgemacht [4]. Meist werden als „harte“ Endpunkte Überlebenszeit bzw. Tod, z. B. durch Herzinfarkt und Apoplex, oder Vermeidung bzw. Eintritt definierter Folgeerkrankungen genannt.

Zur Definition und Problematik von Endpunkten

Es ist sicher richtig, „harte“ Endpunkte als Kriterien für die Wirksamkeit eines Medikaments heranzuziehen. Allerdings muss bedacht werden, dass nach Neueinführung einer Substanz bis zur Beurteilung der Wirksamkeit anhand harter Endpunkte bis zu einem Jahrzehnt oder mehr vergehen können. Das Nichtvorliegen harter Endpunkte darf jedoch nicht mehr oder minder unbewusst zu der Schlussfolgerung verleiten, eine Substanz, deren Wirksamkeit – noch – nicht durch harte Endpunkte belegt ist, sei nicht wirksam, folglich zulasten einer Krankenversicherung auch nicht verordnungsfähig. Bis zum Beweis einer Wirksamkeit oder Unwirksamkeit – durch harte Endpunkte – darf nur davon ausgegangen werden, dass eine Substanz sowohl wirksam als auch unwirksam sein kann.

Als Hinweis auf eine Wirksamkeit (oder Unwirksamkeit) lassen sich sog. Surrogatparameter heranziehen. Sie werden allerdings häufig mit „nur“ abqualifiziert. Eine Substanz, deren Wirksamkeit oder Unwirksamkeit noch nicht durch harte Endpunkte belegt ist, die aber einen Surrogatparameter wie HbA_{1c} im gleichen Sinne wie eine Substanz beeinflusst, deren Wirksamkeit anhand harter Endpunkte bereits nachgewiesen wurde, dürfte mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksam als unwirksam sein. (In dumpfer Erinnerung an den Mathematikunterricht in



Foto: Science photo library/Focus

Ob sich ein Patient Human- oder Analoginsulin spritzen soll, muss individuell entschieden werden.

Tabelle 1

Evidenzbegriff nach D. L. Sackett (Auszug)

„... EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“

Mit individueller klinischer Expertise meinen wir das Können und die Urteilskraft, die Ärzte durch ihre Erfahrung und klinische Praxis erwerben. Ein Zuwachs an Expertise spiegelt sich auf vielerlei Weise wider, besonders

aber in treffsichereren Diagnosen und in der mitdenkenden und -fühlenden Identifikation und Berücksichtigung der besonderen Situation, der Rechte und Präferenzen von Patienten bei der klinischen Entscheidungsfindung im Zuge ihrer Behandlung. Mit bester verfügbarer externer Evidenz meinen wir klinisch relevante Forschung, oft medizinische Grundlagenforschung, aber insbesondere patientenorientierte Forschung zur Genauigkeit diagnostischer Verfahren (einschließlich der körperlichen Untersuchung), zur Aussagekraft prognostischer Faktoren und zur Wirksamkeit und Sicherheit therapeutischer, rehabilitativer und präventiver Maßnahmen ...

Gute Ärzte nutzen sowohl klinische Expertise als auch die beste verfügbare externe Evidenz, da keiner der beiden Faktoren allein ausreicht: Ohne klinische Erfahrung riskiert die ärztliche Praxis, durch den bloßen Rückgriff auf die Evidenz „tyrannisiert“ zu werden, da selbst exzellente Forschungsergebnisse für den individuellen Patienten nicht anwendbar oder unpassend sein können. Andererseits kann ohne das Einbeziehen aktueller externer Evidenz die ärztliche Praxis zum Nachteil des Patienten leicht veraltetem Wissen folgen. ...“

der Schule, Mittelstufe: „Wenn zwei Größen einer dritten gleich sind, so sind sie auch untereinander gleich.“)

Wirksamkeitsbeweis bisher nur für Humaninsulin?

Wenn demnach ein Analog-Insulin im gleichen Ausmaß wie ein Humaninsulin zu einer HbA_{1c}-Senkung führt und

für dieses Humaninsulin der Wirksamkeitsbeweis anhand harter Endpunkte bereits vorliegt, dürfte die Annahme, dass das Analog-Insulin bezüglich harter Endpunkte unwirksam sein könnte, wohl eher als unwahrscheinlich anzusehen sein.

Einem Auftragsbericht [5] ist zu entnehmen, es sei nachgewiesen, dass eine

intensive Blutzuckersenkung mit Insulin die Häufigkeit des Auftretens und die Progression der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie reduziere, respektive verzögere. Ebenso bestehe Evidenz, dass der HbA_{1c}-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatparameter für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstelle (Oduneye F [3] sowie Jeffcoate SL [4], zitiert nach [5]).

Gleichzeitig wird bei Erreichen niedrigerer HbA_{1c}-Werte eingewendet, dass die alleinige Verwendung des HbA_{1c}-Wertes zur Nutzenbewertung der Analoga unzureichend sei, da insulinspezifische nützliche (sic!) oder schädliche Effekte nicht auszuschließen seien [5].

Bei dieser Aussage werden zwei Entitäten unzulässig miteinander verquickt. Denn zum einen handelt es sich um mikrovaskuläre Folgeerkrankungen, deren Ausmaß mit der Höhe des HbA_{1c}-Wertes unstrittig korreliert, zum anderen aber um die Möglichkeit substanzspezifischer unerwünschter Effekte. (Siehe z. B. Diskussion um mitogene [6] und retinopathiefördernde Eigenschaften [7] von Glargin-Insulin). Für die „Nutzenbewertung“ von Analog-Insulinen hinsichtlich der Vermeidung mikrovaskulärer Folgen ist der HbA_{1c}-Wert dienlich, für die Nutzenbe-

Tabelle 2 a und 2 b

Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996]

Evidenzklassen (EK)

- Ia Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
- Ia Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
- Ib Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
- Ib Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
- III Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
- V Evidenz aufgrund von Berichten der Expertenausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Gewichtung und Empfehlung mit Härtegraden

[modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996]

Härtegrade	Zugrunde liegende Evidenz
A	Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

wertung (hier wohl besser Nichtnutzenbewertung) substanzspezifischer sonstiger Effekte dagegen unbrauchbar. Bei der Diskussion um Endpunkte sollten Endpunkte als Folge der Stoffwechselstörung im Sinne diabetischer Folgeerkrankungen und „Endpunkte“ im Sinne möglicher substanzspezifischer schädlicher Nebenwirkungen strikt auseinander gehalten werden.

DMPs, Behandlungsziele und Insulin-Analoga

In den strukturierten Behandlungsprogrammen (DMPs) zum Typ-1- und Typ-2-Diabetes werden das Anstreben bzw. die Berücksichtigung **individueller Therapieziele** (im Originaltext keine Hervorhebung durch Fettdruck) in Abhängigkeit z. B. von Alter oder Begleiterkrankungen gefordert. Hierzu heißt es in § 28 b (Anforderungen an die Behandlung nach evidenzbasierten Leitlinien (§ 137 f. Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 des 5. Buches Sozialgesetzbuch)): „Soweit diese Vorgaben (Anmerkung: Gemeint sind die strukturierten Behandlungsprogramme) Inhalte der ärztlichen Therapie betreffen, schränken sie den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrages im Einzelfall erforderlichen ärztlichen Behandlungsspielraum **nicht** ein.“ (Anmerkung: Im Originaltext keine Hervorhebung durch Fettdruck.)

Im Praxismanual, einer Arbeitshilfe für das Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2, das als Informationspaket zum Start des DMP Diabetes mellitus Typ 2 versendet wurde, ist u. a. zu lesen: „Keine Einschränkung Ihrer ärztlichen Therapiefreiheit, da Sie jederzeit in begründeten Fällen von der vorgeschlagenen Behandlung abweichen können. Die Behandlungsübersicht versteht sich als Empfehlung. Dies ist auch in der Rechtsverordnung/dem DMP-Vertrag so formuliert.“

Hier werden Widersprüche erkennbar, wenn zum einen der im Einzelfall erforderliche Behandlungsspielraum nicht eingeschränkt sein soll, zum anderen aber Vorgaben zur vorzugsweisen Verwendung bestimmter Insuline und oraler Antidiabetika gemacht werden.

Rechtfertigt Zugewinn an Lebensqualität höhere Preise?

Der Zugewinn an Lebensqualität bei Behandlung mit einem kurz wirksamen Analog-Insulin ist inzwischen nicht nur eine alltägliche diabetologische Erfahrung, sondern evidenzbasiert nachgewiesen [8]. Unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten muss daher gefragt und entschieden werden, ob der höhere Preis der Analoga den Zugewinn an Lebensqualität einer bestimmten Gruppe chronisch Kranker zulasten der Solidargemeinschaft der Versicherten rechtfertigt. Ferner muss entschieden werden, ob der höhere Preis den vermutlichen Zugewinn an Reduktion diabetischer Folgeerkrankungen rechtfertigt. Denn es liegt inzwischen eine Fülle von Veröffentlichungen (Zusammenstellung bei [9]) vor, die anhand niedrigerer HbA_{1c}-Werte und geringerer Hypoglykämie-

raten zeigen, dass unter Alltagsbedingungen mit Analog-Insulinen eine bessere Stoffwechseleinstellung möglich ist als mit Humaninsulinen.

Analog-Insuline überflüssig?

Es mutet eigenartig an, dass nach jahrelanger Forderung der Diabetologie, Insuline in die Hand zu bekommen, die die physiologischen Insulinprofile des Stoffwechselgesunden besser nachzuahmen gestatten, mit Erfüllung dieser Forderung durch rascher wirksame Analog-Insuline eben diese Insuline nun überflüssig sein sollen. Die Empfehlungen des Insulintherapie-Workshops anlässlich des JDFE-Meetings in München 1985 „Die Insulinresorption muss verbessert oder es müssen neue Insuline entwickelt werden, um die physiologischen Insulinprofile besser nachzuahmen“ scheinen in Vergessenheit geraten zu sein.

Tabelle 3

Indikationen für den bevorzugten Einsatz von Analog-Insulinen [modifiziert nach 11]

Einsatz kurz wirksamer Insulin-Analoga

- Beruflich bedingte unregelmäßige bzw. nicht vorhersehbare Essenszeiten,
- postprandiale Insulingabe bei krankheitsbedingten nicht kalkulierbaren Situationen, eine bestimmte Mahlzeitenmenge einzunehmen, z. B. bei postoperativen Zuständen, bei Erkrankungen mit Appetit- oder Essstörungen (z. B. Tumorpatienten, Chemotherapie),
- postprandiale Insulingabe bei Kindern und Jugendlichen, deren Essverhalten nicht einschätzbar ist,
- Schwierigkeiten für betreuende Personen (Angehörige, Sozialdienstmitarbeiter), für Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes und/oder Zwischenmahlzeiten zu sorgen (bei Kleinkindern, Schulkindern, auch – pubertierenden – Jugendlichen bei Typ-1-Diabetes; bei behinderten Personen und Pflegefällen ebenso bei Typ-2-Diabetes),
- bei supplementärer Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes zur Deckung des prandialen Insulinbedarfs bei ausgeprägter postprandialer Hyperglykämie und Schwierigkeiten, den Spritz-Ess-Abstand einzuhalten oder anzupassen und Zwischenmahlzeiten einzunehmen.

Einsatz lang wirksamer Insulin-Analoga

- Zur besseren Langzeitversorgung insbesondere über Nacht, wenn unter mittel-lang wirksamen Insulinen höhere Nüchternblutzuckerwerte und/oder nächtliche Hypoglykämien gehäuft auftreten,
- bei Schwierigkeiten insbesondere älterer Patienten mit Handhabung der Insulinpräparate (Durchmischung!),
- bei Betreuung in Heimen oder daheim durch Sozialdienstmitarbeiter, um eine situationsbedingte mahlzeitenunabhängige Insulinversorgung zu ermöglichen,
- bei Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (Zahl nimmt zu!), sofern im Rahmen einer Stufentherapie der Einsatz von Insulin notwendig wird und eine Substitution des Basalinsulinbedarfs zweckmäßig erscheint.

Es sei auch auf die Stellungnahme des Ausschusses Pharmakotherapie der DDG [10] zum „Vorbericht kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hingewiesen. In der Stellungnahme wird u. a. erneut darauf aufmerksam gemacht, dass eine Behandlung von Diabetikern unter Alltagsbedingungen nicht mit einer Diabetesbehandlung unter Studienbedingungen mit einer Fülle von Ausschlusskriterien verglichen werden darf.

Spezielle Indikationen für Analog-Insuline

Unter dem Aspekt einer individuellen Therapiezielplanung erscheint der Einsatz sowohl kurz wirksamer als auch lang wirksamer Insulinanaloga bei bestimmten Konstellationen gerechtfertigt. Eine Zusammenstellung möglicher Indikationen zeigt Tabelle 3 [11].

Es ist sicher richtig, dass nicht jeder Patient mit Analog-Insulinen anstelle von Humaninsulinen behandelt werden muss. Gewisse Einengungen im



Foto: H. S. Fießl

Alltagsablauf eines Patienten könnten als zumutbar diskutiert werden. Ob die höheren Kosten der Analog-Insuline die Therapie insgesamt verteuern, ist nach Kenntnis des Autors bisher nicht (hier schmunzelt der Advocatus diaboli) evidenzbasiert nachgewiesen worden. Dagegen gibt es immerhin Modellrechnungen [12], die zeigen, dass bei Anwendung von Analog-Insulin durch eine geringere Anzahl von Kran-

◀ **Werden diabetische Folgeerkrankungen durch ein neues Medikament, das aber teurer als die herkömmlichen ist, reduziert, könnte das den höheren Preis rechtfertigen.**

kenhausaufenthalten infolge von Hypoglykämien allenfalls eine Kostenverschiebung stattfindet. Ähnliche Modellrechnungen wurden bereits bei Vorstellung der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) bei Vergleich von konventioneller und intensiver Therapie beim Europäischen Diabeteskongress (EASD-Kongress) 1997 in Barcelona vorgetragen. Auch sie haben allenfalls eine Kostenverschiebung, nicht aber eine Verteuerung bei intensiver Therapie ergeben.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Bottermann, August-Macke-Weg 8, D-81477 München, E-Mail: peter.bottermann@lrz.tu-muenchen.de

Zusammenfassung | MMW-Fortschr. Med. 2006 Jan 26;148(4):43-46

Wird die medikamentöse Diabetestherapie durch evidenzbasierte Leitlinien oder strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) eingeschränkt?

In Fehldeutung des Evidenzbegriffs nach Sackett hat sich die Meinung entwickelt, dass einer medikamentösen Therapie nur noch Ergebnisse von RCTs (randomised clinical trials) zugrunde gelegt werden dürften. Von Sackett wird dagegen gefordert, in die individuelle klinische Expertise, d. h. in die eigene tägliche Erfahrung bei der Behandlung von Patienten Forschungsergebnisse einzubinden, nicht aber ihnen blind zu folgen. In diesem Sinne sollten Leitlinien richtig gelesen werden. Auch sollte nicht übersehen werden, dass in Disease-Management-Programmen (DMPs) zur Behandlung von Diabetikern zwar Empfehlungen zur Verwendung bestimmter Insuline oder oraler Antidiabetika ausgesprochen werden, durchaus aber die individuelle The-

rapiezielplanung vorangestellt wird. Begründete Abweichungen von den Empfehlungen in Disease-Management-Programmen sind daher zulässig. Indikationen für den möglichen Einsatz sowohl kurz wirksamer als auch lang wirksamer Analog-Insuline werden dargestellt.

Schlüsselwörter: Leitlinien – Disease-Management-Programme (DMPs) bei Diabetes – Analog-Insuline – individuelle Therapiezielplanung

Will Drug Therapy for Diabetes be Restricted by Evidence-Based Guidelines or Structured Management Programs (DMPs)?

According to Sackett, a misunderstanding of what evidence-based medicine has given rise to the view that drug therapy must be based exclusively on the findings of RCTs (randomized Clinical Trials). In contrast, Sackett himself defines the practice of evidence-based

medicine as integrating one's own clinical expertise, that is one's own daily clinical experience in the treatment of patients, with the best external clinical evidence from systematic research, not simply blindly acting upon the latter. It is in this sense that guidelines should be properly interpreted. Nor should it be overlooked that in disease management programs (DMPs) for the treatment of diabetes, although recommendations for the use of certain insulins or antidiabetic agents are made, the establishment of individual treatment aims is certainly of pre-eminent importance. Well-founded deviations from the recommendations made in DMPs are therefore admissible. Indications for the possible use of both short-acting and long-acting insulins are presented.

Keywords: Disease management programs (DMPs) for diabetes – Insulin analogs – Treatment planning