



- ▶ In der *ORIGIN*-Studie wurde eine **früh im Krankheitsverlauf** eingesetzte **Insulin-glargin-Therapie** mit einer Standardtherapie verglichen.
- ▶ Insulin glargin senkte den Nüchtern-Blutzucker über 6 Jahre auf ≤ 95 mg/dl und war hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse **neutral und somit sicher**.
- ▶ Unter Insulin glargin zeigte sich **keine erhöhte Karzinom-Inzidenz** oder -Mortalität.

Untersuchung der Sicherheit von Insulin glargin

Die *ORIGIN*-Studie



Prim. Doz. Dr. Harald Stingl
 Abteilung für Innere Medizin
 Landeskrankenhaus Mostviertel, Melk

Die Ausgangssituation

Führt eine Insulintherapie automatisch zu erhöhter kardiovaskulärer Morbidität? Verursacht Insulin glargin (Lantus®) Krebs? Diese und ähnliche Fragen wurden vor einigen Jahren vielfach diskutiert, ausgelöst durch einige epidemiologische Daten, die Sicherheitsbedenken aufwarfen. Seit Rosiglitazon wegen der ungenügenden kardiovaskulären Sicherheit vom Markt genommen und die *ACCORD*-Studie wegen der erhöhten kardiovaskulären Mortalität im intensivierten Arm beendet worden war, wurden (und werden) sämtliche antidiabetische Substanzen auch hinsichtlich dieser Endpunkte untersucht. Bezüglich der Insulintherapie (inkl. Insulinanaloge) waren die Diskussionen besonders kontrovers, da es in Studien einerseits Hinweise auf Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität durch Insulin (Currie, *Diabetes Obes Metab* 2012; Mellbin, *Diabetologia* 2011), andererseits aber Hinweise auf mögliche kardiovaskuläre Protektion und Besserung der endothelialen Dysfunktion durch Insulin gab (Vehkavaara, *Arterioscler Thromb Vasc* 2004; Dandona, *Am J Cardiol* 2007).

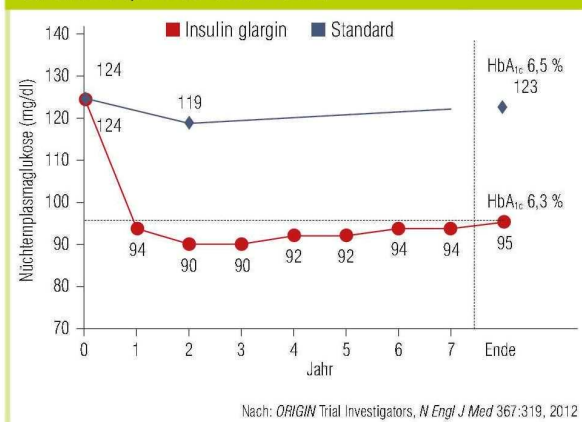
ORIGIN – Die Studie

Die Frage, ob eine frühzeitige Insulintherapie (im Vergleich zu oralen Antidiabetika) einen Nutzen bringt, wurde in der *ORIGIN*-Studie („Outcome Reduction with Initial Glargi-

ne Intervention“, *N Engl J Med* 2012) untersucht: Mehr als 12.500 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die entweder Typ-2-Diabetes oder „Prädiabetes“ (gestörte Glukosetoleranz oder erhöhte Nüchternblutzucker) hatten, wurden randomisiert entweder mit Insulin glargin (Ziel: Nüchternblutzucker ≤ 95 mg/dl) oder mit oralen Antidiabetika („Standard Care“) über durchschnittlich 6,2 Jahre behandelt. In einem 2-mal-2-Studiendesign wurde darüber hinaus der Effekt von mehrfach ungesättigten Fettsäuren („n-3 fatty acids“) untersucht.

Das Studienende war durch das Erreichen einer gewissen Zahl an Endpunkten definiert. Als primäre Endpunkte wurden nichttödlicher Myokardinfarkt und Insult, kardiovaskulärer Tod sowie koronare Revaskularisierung oder Spitalsaufnahme wegen Herzinsuffizienz festgelegt. Zusätzlich wurden auch mikrovaskuläre Ereignisse, Neuauftreten eines Diabetes, Hypoglykämiefrequenz, Gewichtsverlauf und Karzinominzidenz verglichen.

Abb. 1: Nüchtern-Plasmaglukose unter Insulin glargin und Standardtherapie in der *ORIGIN*-Studie



Die wesentlichen Ergebnisse

In der mit Insulin glargin behandelten Gruppe konnte die Nüchternblutglukose erfolgreich über die gesamte Studiendauer im Zielbereich von ≤ 95 mg/dl gehalten werden (**Abb. 1**). Die Nüchtern-Blutzuckerwerte der „Standardgruppe“ waren geringfügig höher, ebenso wie das HbA_{1c} (glargin 6,3 % vs. Standard 6,5 %). Im Glargin-Arm lag der Insulinbedarf am Ende der Studie bei 0,40 IE/kg Körpergewicht, wobei 47 % dieser Patienten Metformin erhielten (Standardarm: 60 %). Nach 6,2 Jahren durchschnittlicher Beobachtungsdauer zeigte sich keinerlei Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (**Abb. 2**). Der frühe Einsatz von Insulin war somit hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse sicher, brachte aber auch keine makrovaskuläre Protektion.

Kein Unterschied fand sich auch in der Karzinominzidenz (HR 1,00; $p = 0,97$). Nicht vergessen werden sollten die Ergebnisse der Intervention mit ungesättigten Fettsäuren – auch hier zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der kardiovaskulären Prävention.

Bei den Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus wurde drei Monate nach Beendigung der Therapie ein neuerlicher OGTT durchgeführt; hier zeigte sich bei 30 % der „Glargin“-Patienten und bei 35 % der „Standard“-Patienten ein neu aufgetretener Diabetes. Dies entspricht (relativ berechnet) einer 20-prozentigen Reduktion der Inzidenz durch die frühe Insulintherapie (OR 0,80; $p = 0,05$).

Schwere Hypoglykämien traten unter der Insulintherapie häufiger auf (1,00 vs. 0,31 pro 100 Personenjahre). Während das Körpergewicht in der Standardgruppe ungefähr konstant blieb ($-0,5$ kg), zeigte sich unter Insulintherapie eine (geringe) Gewichtszunahme (+1,6 kg).

Weitere ORIGIN-Analysen

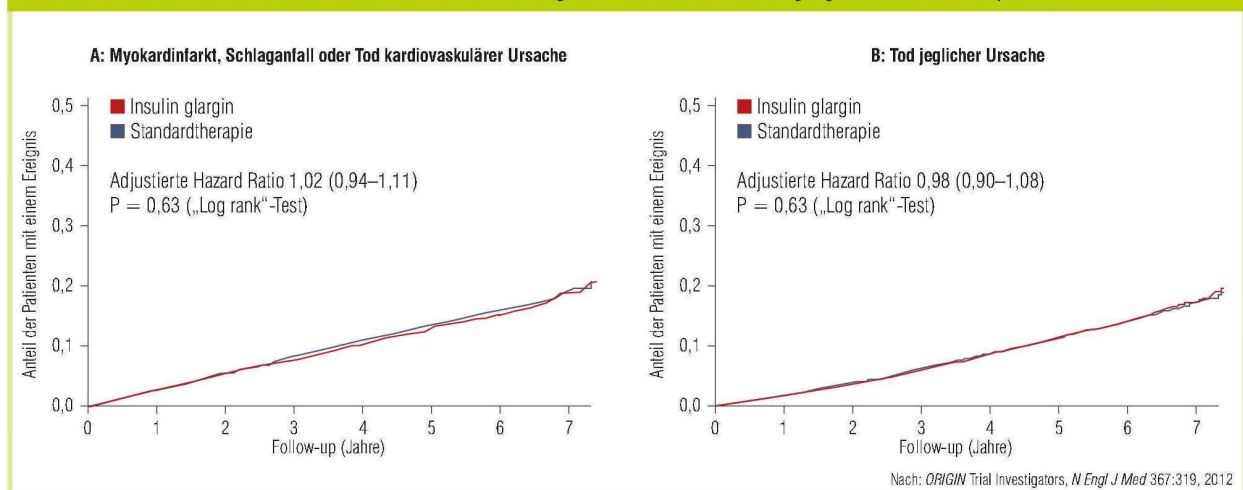
Wie bei jeder großen Interventionsstudie bieten die erhobenen Daten die Gelegenheit für weitere Analysen und Publikationen. Einige sollen hier erwähnt werden:

Karzinome: Nach (sehr umstrittenen) Hinweisen aus deutschen Abrechnungsdaten, dass Insulin glargin Karzinome (auch schon nach kurzer Anwendungszeit) verursachen könnten, wurden die ORIGIN-Daten diesbezüglich im Detail evaluiert (Bordeleau, *Diabetes Care* 2014): Bereits in der „Hauptpublikation“ (s. o.) fand sich kein Unterschied in der Krebsinzidenz. Da bekannt ist, dass Metformin das bei Typ-2-Diabetikern erhöhte Krebsrisiko vermindert, war der Einfluss der Begleittherapien interessant. In dieser Analyse waren sowohl das Neuauftreten als auch das Wiederauftreten von Karzinomen auch unter Berücksichtigung der Begleittherapie (inkl. Metformin und Sulfonylharnstoffen) **nicht** unterschiedlich (**Abb. 3**). Es fanden sich auch keine Unterschiede bei den verschiedenen Krebsarten, was die Diskussionen um die mögliche Krebsgefährdung unter Glargin im Wesentlichen beendet hat.

Mikrovaskuläre Ereignisse: Seit der UKPDS wissen wir, dass sich bei Glukose-Interventionsstudien Unterschiede in mikrovaskulären Komplikationen tendenziell früher zeigen als makrovaskuläre Ereignisse. In einer rezenten Analyse der ORIGIN-Studiendaten wurden daher die Ergebnisse der mikrovaskulären Erkrankungen abhängig vom Ausgangs-HbA_{1c} untersucht (Gilbert, *Diabetologia* 2014). Es zeigte sich, dass die frühe Insulintherapie mit glargin den gemeinsamen Endpunkt Nephropathie plus Retinopathie bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} $> 6,4$ % um ca. 10 % senkte ($p = 0,031$ im Vergleich zu HbA_{1c} $< 6,4$ %). Bei diesen Patienten senkte die Insulintherapie das HbA_{1c} über die Studiendauer um $-0,65$ %, während die Senkung im Standardarm geringer war ($-0,33$ %). Die Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit höherem Ausgangs-HbA_{1c} könnte somit durchaus durch die erfolgreiche Blutzuckersenkung erreicht worden sein.

Hypoglykämien als Risiko: In einer weiteren Analyse (Mellbin, *Eur Heart J* 2013) wurden schwere Hypoglykämien als ursächlicher Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse, Arrhythmien und Tod bestätigt. Diese wurden durch Blutzuckerwerte ≤ 36 mg/dl oder die Notwendigkeit von Fremdhilfe bei ▶

Abb. 2: Outcome-Daten der ORIGIN-Studie: Kardiovaskuläre Ereignisse und Tod unter Insulin glargin vs. Standardtherapie



Hypoglykämie definiert. Nichtschwere Hypoglykämien (Glukose ≤ 54 mg/dl) waren jedoch nicht mit den genannten Ereignissen assoziiert. Es war bekannt, dass Hypoglykämien (inkl. schwere Hypoglykämien) unter der Glargin-Therapie häufiger auftraten als in der Standardtherapie. Wenn man jedoch alle schweren Hypoglykämien der *ORIGIN*-Studie in beiden Armen gemeinsam betrachtete, so war das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Patienten im Standardarm mit einem höheren Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis assoziiert. Die genaue Ursache dafür erscheint im ersten Moment unklar, passt aber zu Analysen aus der *ACCORD*-Studie, wo ebenfalls die schweren Hypoglykämien im Standardarm überproportional mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert waren. Dies dürfte damit zusammenhängen, dass schwere Hypoglykämien bei einem höheren Ausgangswert dramatischere Folgen haben.

Was lernen wir aus *ORIGIN*?

1. **Eine Insulintherapie ist (relativ) sicher.** Warum relativ? Als wesentliche Komedikationen finden sich in beiden Gruppen Metformin und Sulfonylharnstoffe. Im Glargin-Arm erhielten 25 % am Ende der Studie Sulfonylharnstoffe, im Standardarm 47 %. Für diese Substanzgruppe wird die kardiovaskuläre Sicherheit immer wieder in Metaanalysen diskutiert, prospektive randomisierte Studien fehlen. Zudem dürften Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen relevant sein. Beide Studienarme basieren somit auf Therapien, die die Plasma-Insulinkonzentrationen erhöhen (abgesehen vom Metformin). In der Tat waren die beobachteten kardiovaskulären Ereignisraten in der *ORIGIN*-Studie tendenziell höher als zum Beispiel in der *PROactive*-Studie oder der (viel kritisierten) *ACCORD*-Studie. Unterschiedliche Patientenkollektive sowie vor allem manchmal kaum vergleichbare weitere Komedikationen (Statine etc.) machen einen direkten Vergleich klarerweise schwer. Als sicher kann jedoch nun gelten, dass Insulin glargin **nicht** mit einem höherem Karzinomrisiko assoziiert ist (was unter-

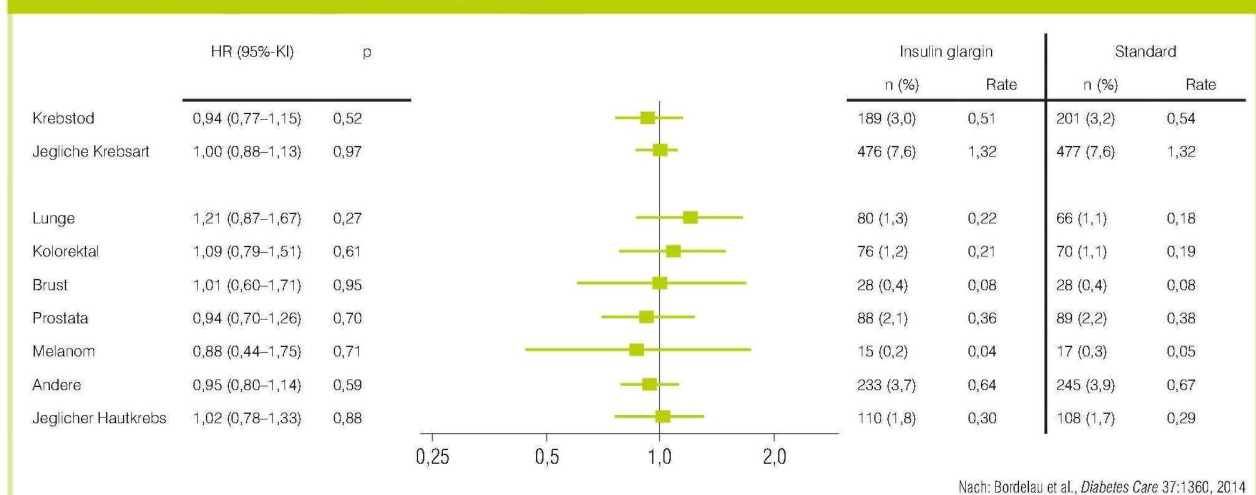
streicht, mit welcher Vorsicht Krankenkassenabrechnungsdaten und andere „data bases“ zu interpretieren sind) und dass Insulin glargin nicht per se kardiovaskuläre Ereignisse provoziert.

2. **Ein aktiver Treat-to-Target-Therapieansatz ist erfolgreich.** In beiden Gruppen konnten das HbA_{1c} und der Nüchtern-Blutzucker in einem zufriedenstellenden Zielbereich gehalten werden. Nun kann man einwenden, dass dies bei dieser Patientenselektion (geringe Diabetesdauer oder Prädiabetes) „nicht so schwer“ sei. Gerade diese Patienten sind es jedoch, die von einer konsequenten Einhaltung der Zielwerte am meisten profitieren. Zudem waren die Patienten mit einem BMI von knapp 30 kg/m² nicht gerade schlank.
3. **Hypoglykämien sind selbst unter dem Insulinanalogon häufiger als ohne Insulin.** Insulin glargin wird wegen seiner niedrigen Hypoglykämieraten im Vergleich zu NPH-Insulinen gerne eingesetzt. In der *ORIGIN*-Studie fanden sich insgesamt niedrige Hypoglykämieraten, doch der Einsatz von Insulin ist trotz aller Vorsichtsmaßnahmen ein Risikofaktor für Hypoglykämien.
4. **Die Gewichtszunahme ist nicht das Hauptproblem.** Wenn man die Studiendauer von > 6 Jahren bedenkt, sind die Gewichtsänderungen der beiden Gruppen (+1,6 kg vs. -0,5 kg) erstaunlich gering. Dies zeigt, dass die frühe Anwendung von Insulin (also bei noch geringerem Insulinbedarf) nicht automatisch mit einer starken Gewichtszunahme assoziiert ist.

Resümee

In der *ORIGIN*-Studie konnten einige offene Fragen zu Sicherheitsaspekten bezüglich einer Basalinsulintherapie, bezüglich des „frühen“ Einsatzes von Insulin im Krankheitsverlauf und bezüglich Insulin glargin im Speziellen beantwortet werden. Auch wenn keine expliziten kardiovaskulären Vorteile der Insulintherapie beobachtet wurden, ist es erfreulich, dass die damals geäußerten Sicherheitsbedenken zerstreut werden konnten. ■

Abb. 3: Karzinom-Inzidenz und Mortalität in der *ORIGIN*-Studie



Nach: Bordelau et al., *Diabetes Care* 37:1360, 2014