

SONDERBERICHT

UNTERZUCKERUNGEN GEFÄHRDEN DIABETES-PATIENTEN

Redaktionsleitung Peter Overbeck (Arzt)
Text-/Redaktion: Dr. Beate Grübler/mop
MWI Medizinisch-Wissenschaftliche
Informationsdienste
Mit Unterstützung von
Novo Nordisk Pharma GmbH

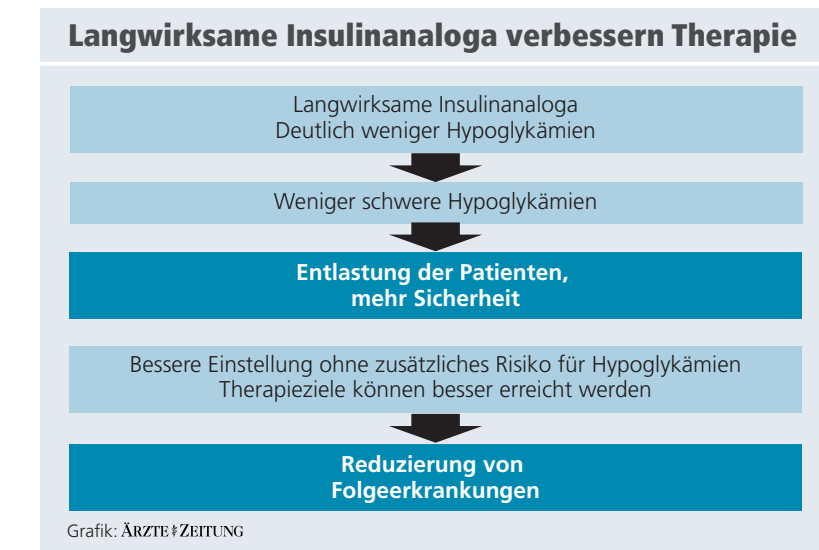
Auch leichte Hypoglykämien sind gefährlich

Bereits leichte Hypoglykämien sind gefährlich, weil sie den Weg für schwerwiegende und dann oft lebensbedrohliche Unterzuckerungen bereiten. Das macht die Diabetes-Therapie zu einem Balanceakt.

Hypoglykämien treten auch bei Typ-2-Diabetes in einem relevanten Ausmaß auf. So haben nach fünfjähriger Krankheitsdauer etwa 20 Prozent der Typ-2-Diabetiker mindestens einmal jährlich eine schwere hypoglykämische Episode. Hinzu kommen wiederholte leichte Unterzuckerungen, die vom Organismus im Zuge einer Gewöhnung nicht mehr adäquat wahrgenommen werden und dadurch schwere Hypoglykämien auslösen können. Da niedrige Blutglukosespiegel eine hypoglykämische Stoffwechsellage begünstigen, gleicht die Diabetes-Therapie einem Balanceakt: Angestrebt wird ein niedriger HbA_{1c}-Wert zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, ohne dabei die Patienten durch Hypoglykämien zu gefährden. Ein mit einem Insulinanalogon be-

handelnder Diabetiker hat bei einem HbA_{1c} von 6,5 Prozent eine vergleichbar niedrige Hypoglykämierate wie ein Patient, der mit NPH-Insulin auf einen HbA_{1c}-Wert von 8,8 Prozent eingestellt ist. „Das Ziel einer guten Blutzuckereinstellung in Verbindung mit einer niedrigen Hypoglykämierate kann mit Insulinanaloga besser erreicht werden“, so Professor Andreas Fritsche von der deutschen Diabetes Gesellschaft. Da Hypoglykämien jedem Diabetiker schaden, dürfe eine hohe Hypoglykämierate nicht billigend in Kauf genommen werden.

Dennoch habe das IQWiG in seiner Nutzenbewertung die Unterschiede in der Hypoglykämierate als nicht relevant beurteilt – eine für ihn nicht nachvollziehbare Entscheidung. Er halte es für unethisch, den langwirksamen Insulinanaloga einen



Mit langwirksamen Insulinanaloga lässt sich das Ziel einer niedrigen Hypoglykämierate besser erreichen als mit NPH-Insulinen.

patientenrelevanten Zusatznutzen abzusprechen, der in Studien zweifelsfrei belegt sei. Das vom IQWiG angewandte und international wenig etablierte Verfahren zur Nutzenbewertung habe zu einer Verzerrung von Studienergebnissen und damit zum drohenden Verordnungsaus-

schluss von Insulinanaloga geführt. Wenn ein Großteil der rund 300 000 mit Insulinanaloga behandelten Typ-II-Diabetiker künftig auf diese Option verzichten müsse, komme dies der Gesellschaft teuer zu stehen, da Hypoglykämie-Komplikationen erhebliche Folgekosten verursachen.

Das Risiko von Hypoglykämien

Eine unter Insulintherapie verbesserte Blutzuckereinstellung ist mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien assoziiert. Auch leichte Hypoglykämien (Blutzucker unter 70 mg/dl) sind gefährlich, weil sie symptomlos verlaufen können oder bei bereits defekter Glukose-Gegenregulation (Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung) vom Betroffenen nicht registriert werden. Je mehr (leichte) Hypoglykämien auftreten, desto unempfindlicher wird der Diabetiker für deren Wahrnehmung und umso größer das Risiko, in den Zustand einer schweren und potentiell lebensbedrohlichen Unterzuckerung zu gleiten – wobei die Zeitspanne zwischen „leicht“ und „schwer“ nur etwa zehn Minuten beträgt.

Hypoglykämie „eklatante“ Gesundheitsgefährdung

Langwirksame Insulinanaloga mindern das Hypoglykämie-Risiko und sind für viele Diabetiker der Inbegriff einer modernen Insulin-Therapie.



Dieter Möhler: Langwirksame Insulinanaloga müssen auch künftig in vollem Umfang verfügbar sein.

Diese Option muss den Diabetikern auch künftig in vollem Umfang zur Verfügung stehen, fordert der Deutsche Diabetiker Bund, dessen Bundesvorsitzender Dieter Möhler die Vorteile der Insulinanaloga aus Sicht der Patienten darstellte.

Aus leichten Unterzuckerungen, die der Patient selbst oft nicht wahrnimmt, können in kurzer Zeit schwere Hypoglykämien entstehen, die eine Notfallbehandlung erfordern. Die drastischen Symptome einer schweren Unterzuckerung sind ein so prägendes Erlebnis für Diabetiker-Fami-

lien, dass sie fortan in ständiger Sorge vor neuen Hypoglykämien leben. „Ob beim Sport, beim Autofahren oder im Berufsleben – nichts fürchten wir so sehr wie eine Hypoglykämie“, sagte Möhler.

Dabei werden leichte Unterzucker-

ungen in ihrer Bedeutung unterschätzt, weil sich ja prinzipiell leicht gegensteuern lässt. Das setzt aber voraus, dass eine Unterzuckerung und die daraus resultierende physiologische Stressreaktion vom Diabetiker wahrgenommen wird. Da die Adrenalinausschüttung jedoch von Mal zu Mal schwächer ausfällt, reagiert der Diabetiker zu spät auf den fallenden Blutzuckerspiegel. Bei nächtlichen Hypoglykämien bleibt zudem oft wenig Zeit, um Schlimmeres abzuwenden. „Das Damoklesschwert Hypoglykämie ist eine eklatante Gesundheitsgefährdung für insulinpflichtige Diabetiker“, stellte Möhler fest.

„Weil langwirksame Insulinanaloga das Risiko der Unterzuckerung verringern, haben sie einen deutlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Humaninsulin“. Der Deutsche Diabetiker Bund will eine entsprechende Stellungnahme abgeben und die Mitglieder zum Protest aufrufen, kündigte Möhler an.

Weniger Unterzuckerungen mit Insulinanaloga

Langwirksame Insulinanaloga haben ein geringeres Hypoglykämierisiko als NPH-Insulin – ein wichtiger Aspekt, der in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt wird. Das gefährdet nach Einschätzung von Experten die Versorgungsqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Langwirksame Insulinanaloga müssen erstattungsfähig bleiben, fordert Professor Andreas Fritsche von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Als Mitglied im Ausschuss Pharmakotherapie der DDG formulierte Fritsche deutliche Kritik am Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Nutzen langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humanverzögerungsinsulin (NPH-Insulin).

Relevanter Zusatznutzen wird nicht berücksichtigt

Die Crux: Der IQWiG-Bericht beschreibt zunächst die Vorteile von Insulinanaloga wie Insulindetemir (Levemir®), die in einer signifikant niedrigeren Hypoglykämierate, einer geringeren Gewichtszunahme und einer langfristig besseren Blutzuckersenkung bestehen. In der abschließenden Nutzenbewertung fallen diese Aspekte aber unter den Tisch. Weil das IQWiG den langwirksamen Insulinanaloga einen relevanten Zusatznutzen abspricht, könnte deren Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung künftig entfallen. Eine entsprechende Beschlussvorlage des Gemeinsamen Bundesausschusses liegt bereits vor. „Das ist bedrohlich für die Versorgung von Typ-2-Diabetikern“, so Fritsche.

Hypoglykämierate nicht ausreichend gewürdigt

Besonders die niedrigeren Hypoglykämieraten unter Analoginsulinen seien nicht ausreichend gewürdigt worden. „Dabei ist die Vermeidung von Unterzuckerungen wichtig – sowohl für den Arzt, weil er daran die Qualität der Diabetestherapie erkennt als auch für den Patienten, weil dieser mit weniger Hypoglykämien angstfreier leben kann“, so Fritsche.

Datenauswertung des IQWiG in der Diskussion

Der IQWiG-Bericht hat in seiner Nutzenbewertung wichtige und patientenrelevante Vorteile langwirksamer Insulinanaloga nicht berücksichtigt. Warum?

Es wurde eine Methode der Datenauswertung angewendet, die international nicht üblich ist. Zu dieser Schlussfolgerung kommt der Gutachter Dr.

Tim Heise vom Profil Institut für Stoffwechselforschung in Neuss. Er ging im Auftrag von Novo Nordisk der Frage nach, warum das IQWiG im Gegensatz zu seinem britischen Pendant, dem NICE-Institut, zu einer negativen Nutzenbewertung gelangt ist. Fakt ist, dass die Experten des IQWiG zunächst deutliche Hinweise für einen Zusatznutzen langwirksamer Insulinanaloga gefunden haben, aus der sie aber anders als zu erwarten kein klares positives Fazit zogen. Diese Diskrepanz zwischen Ergebnissen und Bewertung ergibt sich aus fragwürdigen Methoden bei der abschließenden Datena-

lyse, so Heise. Dies betreffe sowohl die Auswahl der Studien wie auch das gewählte mathematische Verfahren, mit dem mögliche, durch ein offenes Studiendesign implizierte Verzerrungen korrigiert werden sollen.

Mit Hilfe einer international für diese Problemstellung bisher nicht anerkannten Methode wurden die statistischen Grenzen zu Ungunsten des Insulinanalogons verschoben: Die 95%-Konfidenzintervalle der Odds Ratio mussten unterhalb von 0,75, statt wie sonst üblich, unter 1 liegen. Ohne diese vom IQWiG vorgenommene statistische Datenkorrektur fällt ein

Vergleich der Hypoglykämierate klar zugunsten der Insulinanaloga aus, wie eine Metaanalyse gezeigt hat. Demnach haben mit Insulinanaloga behandelte Patienten ein um durchschnittlich etwa 42 Prozent (Odds Ratio: 0,58) geringeres Hypoglykämie-Risiko als Patienten unter NPH-Insulin. Die verschobene Signifikanzgrenze hat zur Folge, dass sich positive Effekte schwerer nachweisen lassen. „Dadurch werden eventuell Vorteile übersehen, die für den Patienten durchaus wichtig sind“, so Heise. Es erscheint fraglich, ob überhaupt eine Adjustierung für ein Verzerrungspotential vor-

genommen werden muss, denn ein solches dürfte nur bei subjektiven Kriterien in größerem Umfang vorhanden sein. Auch die Definition von Hypoglykämien habe das IQWiG so gewählt, dass sich Vorteile für eine der Therapien wegen geringer Ereigniszahlen nur schwer nachweisen lassen. Eine weitere Kritik: Eine starke Segmentierung der Studien habe verhindert, dass sich Ergebnisse in der Zusammenschau mit entsprechender Deutlichkeit abzeichnen – „positive Effekte sind auf der Strecke geblieben, weil jeder Korrekturschritt den Nutzensnachweis erschwert hat“, so Heise.