

Kurzmitteilung

Verwendung von Insulinpräparaten – Auswertung des DPV-Registers

Einige der bedeutendsten Entwicklungen in der Diabetesversorgung der letzten Jahrzehnte waren die Einführung von Verzögerungsinsulinen, gentechnologischem Humaninsulin sowie von (ultra-)schnellen (1996, 2017) und langwirksamen Analoginsulinen der ersten und zweiten Generation (2000, 2015) (1). Die Weiterentwicklung schnellwirksamer Insuline zielt darauf ab, ihre Wirkung dem physiologischen Wirkungsprofil des körpereigenen Insulins anzunähern, um postprandiale Blutglukosespitzen und nachfolgende Hypoglykämien zu reduzieren. Durch langwirkende Insuline soll die Anzahl täglicher Injektionen verringert, und damit die Lebensqualität verbessert werden. Ziel dieser Analyse ist es, anhand von Daten des deutschen DPV-Registers (DPV, Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) darzustellen, welche Insuline von Menschen mit Typ-1- (T1D) und welche von Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) seit Gründung des Registers vor 27 Jahren verwendet wurden.

Methoden

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten mit T1D (Kinder: N = 88 564; Erwachsene: N = 79 448) und alle Erwachsenen mit T2D (N = 444 450) aus Deutschland, deren Daten in der DPV-Datenbank erfasst sind (2). Es wurde der Anteil von Zink-Insulinen, Neutral Protamin Hagedorn(NPH)-Insulin und langwirksamen Analoginsulinen der ersten und zweiten Generation sowie der Anteil von Normalinsulin, schnellwirksamen Analoginsulinen und ultraschnellen Insulinanaloga für die Jahre

1995–2021 bestimmt. Zudem wurden im jeweils aktuellsten Behandlungsjahr der Patienten die Odds Ratios (OR) für den Einsatz von schnellwirksamen/langwirksamen Analoginsulinen bezogen auf Alter, Geschlecht, Wohnort (alte versus neue Bundesländer), Body-Mass-Index (BMI), HbA1c-Wert und Therapieform (Pumpe versus Spritze) berechnet. Alle Auswertungen erfolgten für drei Untergruppen:

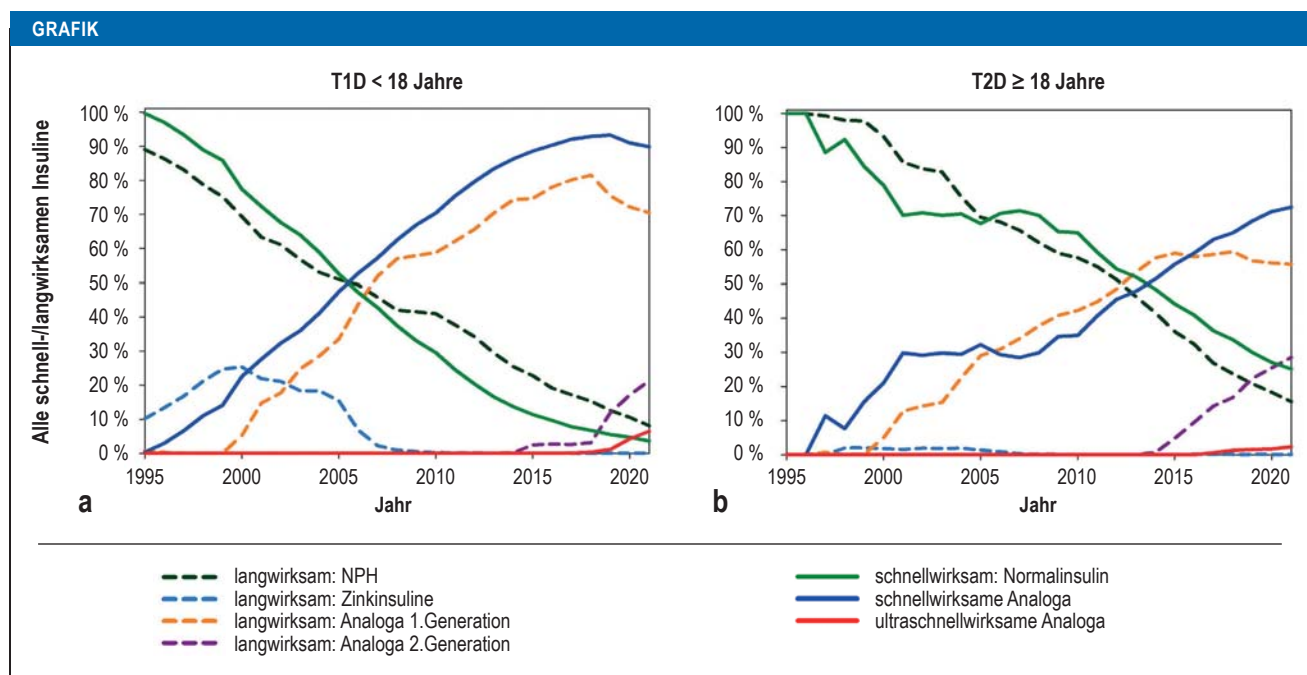
- T1D – Kinder (Alter < 18 Jahre)
- T1D – Erwachsene
- T2D – Erwachsene (jeweils ≥ 18 Jahre).

Dazu wurden logistische Regressionsmodelle angewendet, adjustiert für

- Altersgruppen (T1D – Kinder: < 6, 6 bis < 12, 12 bis < 18 Jahre; T1D – Erwachsene: 18 bis < 30, 30 bis < 50, ≥ 50 Jahre; T2D – Erwachsene: < 50, 50 bis < 70, ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht
- Diabetesdauer-Gruppen (T1D – Kinder: < 2, 2 bis < 5, ≥ 5 Jahre; T1D – Erwachsene: < 5, 5 bis < 10, 10 bis < 20, ≥ 20 Jahre; T2D – Erwachsene: < 5, 5 bis < 10, ≥ 10 Jahre).

Ergebnisse

Seit 1996 nahm der Anteil schnellwirkender Insulinanaloga in allen Gruppen deutlich zu. Bei Menschen mit T1D schrumpfte der Anteil des Normalinsulins bis zum Jahr 2021 auf 4 % (Grafik a). Bei Erwachsenen mit T1D kam dieser Anstieg früher und war steiler, 10 % der Patienten verwendeten ultraschnelle Analoga in 2021 (6,5 % in der Pädiatrie). Bei Erwachsenen mit T2D wird



Relativer Anteil verschiedener schnell- und langwirksamer Insuline von 1995–2021 nach Diabetestyp

Es sind jeweils nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine in der DPV dokumentierte Insulinbehandlung hatten, um für jedes Jahr exakt 100 % zu erreichen. Die Auswertung wurde stratifiziert für Patienten mit T1D < 18 Jahre (a), Patienten mit T1D ≥ 18 Jahre (siehe Fließtext) und Patienten mit T2D ≥ 18 Jahre (b). Alle Ergebnisse stammen aus logistischen Regressionsmodellen, adjustiert für Alter, Geschlecht und Diabetesdauer.

noch etwas häufiger auf Normalinsulin zurückgegriffen (25 % in 2021), während ultraschnelle Insulinanaloge in 2021 nur 2 % ausmachten (*Grafik b*). An langwirksamen Insulinen wurde von 1995–1999 fast ausschließlich NPH-Insulin sowie ein Anteil von 7–25 % an Zink-Insulinen beim T1D eingesetzt. Der Anteil des NPH-Insulins nahm in allen Gruppen stetig ab bei einer gleichzeitigen Zunahme langwirksamer Analoginsuline. Seit 2015 wurden vermehrt langwirksame Insulinanaloge der zweiten Generation bei Erwachsenen mit T1D verordnet (42 % in 2021), während bei Kindern erst seit 2019 ein deutlicher Anstieg zu erkennen ist (21 % in 2021, *Grafik a*). Erwachsene mit T2D verwendeten in 2021 noch häufiger NPH-Insulin (16 % in 2021) (*Grafik b*) als Erwachsene mit T1D (5 % in 2021). Insulinanaloge wurden häufiger in den neuen Bundesländern eingesetzt. Eine längere Diabetesdauer, ein höherer HbA1c-Wert sowie die Nutzung einer Insulinpumpe (schnellwirksame Analoga) waren die wichtigsten Prädiktoren für den Gebrauch von Insulinanaloge in allen Gruppen. Geschlechterunterschiede waren minimal. Der BMI spielte bei Kindern eine untergeordnete Rolle, bei Erwachsenen war Adipositas mit einer geringeren Nutzung von schnellwirksamen Analoginsulinen (T1D) und einem höheren Gebrauch an langwirksamen Insulinanaloge (T2D) assoziiert.

Diskussion

Obwohl Insulinanaloge anfänglich wegen fehlender Langzeitdaten und eines höheren Preises umstritten waren, haben sie sich gegenüber Humaninsulin flächendeckend durchgesetzt. Besonders das geringere Risiko für (nächtliche) Hypoglykämien sowie eine reproduzierbarere Wirkung konnten als Vorteil der Analoginsuline bei der Behandlung des T1D nachgewiesen werden (3). Die Reduktion des zeitlichen Abstands zwischen spritzen und essen und die Möglichkeit, in bestimmten Situationen die Insulingabe während oder sogar nach der Mahlzeit zu verabreichen, könnten zu einer höheren Lebensqualität beitragen. Wir konnten den Trend hin zur verstärkten Nutzung von Analoginsulinen anhand der DPV-Daten über die letzten 27 Jahre bestätigen. Bei Patienten mit T1D nehmen Insulinanaloge den mit Abstand größten Teil aller Insuline ein, auch durch den hohen Anteil der Insulinpumpentherapie bei Kindern (> 90 % bei Vorschulkindern) bedingt (4). Der bei Kindern leicht verzögerte Anstieg der Nutzung neuer Insulinanaloge dürfte mit der späteren Marktzulassung für diese Gruppe und einer generellen Vorsicht gegenüber neuentwickelten Medikamenten zusammenhängen.

Bei Erwachsenen mit T2D stieg der Anteil an Insulinanaloge zwar ebenfalls stetig an, der Anteil des Normalinsulins sank aber erst nach 2008 deutlich ab und macht noch immer ein Viertel der schnellwirksamen Insuline aus. Auch das NPH-Insulin wird noch bei 16 % der Patienten mit T2D angewendet. Das könnte mit fertigen Insulinmischungen im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie (CT) zusammenhängen, die teilweise Normalinsulin beinhalten. Weitere Gründe könnten die laut einem aktuellen Cochrane-Review fehlende Evidenz zu Vorteilen schnellwirksamer Analoginsuline im Vergleich zur regulären Insulintherapie bei T2D (5) und zeitweise höhere Kosten für Insulinanaloge abhängig vom Diabetestyp sein. Populationsbezogene Register mit der Möglichkeit der repräsentativen Erfassung von über 600 000 Patienten aus mehreren Dekaden werden wichtig bleiben, um die Wirklichkeit der medizinischen Versorgung abzubilden und die weitere Entwicklung der Insulintherapie zu verfolgen.

Alexander J. Eckert, Peter Bramlage, Thomas Danne, Andrea Näke, Michael Hummel, Karl Otfried Schwab, Steffen Mühlendorfer, Gebhard Buchal, Antonia Müller, Reinhard W. Holl

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Universität Ulm (Eckert, Holl) alexander.eckert@uni-ulm.de

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München-Neuherberg (Eckert, Holl)

Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin, Cloppenburg (Bramlage)

Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover (Danne)

Fachbereich für Endokrinologie und Diabetologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinikum Dresden, Dresden (Näke)

Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim, Rosenheim (Hummel)

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie, Lipidologie und klinische Forschung, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg (Schwab)

Abteilung für Gastroenterologie, Klinikum Bayreuth, Bayreuth (Mühlendorfer)

DRK Kinderklinik Siegen, Siegen (Buchal)

Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Klinikum Karlsburg der Klinikgruppe Dr. Guth GmbH & Co KG, Karlsburg (Müller)

Danksagung

Wir danken Ramona Ranz und Andreas Hungele (beide Data Scientists am ZIBMT, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm) für die Erfassung und Bereitstellung der Daten.

Förderung

Diese Studie wurde vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD, 82DZD14A02) gefördert. Weitere finanzielle Unterstützung erfolgte durch das Robert Koch-Institut (RKI) und die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) sowie die Diabetes Agenda 2000. Die Diabetes Agenda 2020 wird von Sanofi, Bayer und AstraZeneca finanziell unterstützt.

Interessenkonflikt

Prof. Bramlage hat Beratungshonorare und/oder Forschungsunterstützung erhalten von Roche, Sanofi, Abbott, Bayer, Boehringer und AstraZeneca.

Prof. Danne hat Vortrags- und Beratungshonorare beziehungsweise Forschungsunterstützung sowie Reisekosten- und Kongressgebührenerstattung erhalten von Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, DexCom, Insulet Corp., Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi und Ypsomed. Er ist Teilhaber von DreaMed Ltd.

Prof. Michael Hummel erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beraterleistungen von AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer, Dexcom, Novo Nordisk, MSD, Lilly, Sanofi Aventis.

Prof. Schwab war in beratender Tätigkeit aktiv, hat bezahlte Vorträge gehalten, ihm wurden Fahrt- und Kongresskosten übernommen und es wurden Forschungsprojekte bezahlt von den Firmen Akcea, Alexion, Ipsen, Merck, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis und Sandoz.

Die übrigen Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 31.01.2022, revidierte Fassung angenommen: 09.06.2022

Literatur

- Ehren M, Klein HH: Insulin therapy—new insulin analogues. *Internist (Berl)* 2019; 60: 887–94.
- Universität Ulm: Diabetes-Patienten-Verlaufsdocumentation (DPV) Homepage. <https://buster.zibmt.uni-ulm.de/projekte/DPV/> (last accessed on 18 January 2022).
- Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al.: Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 2.
- van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al.: Temporal trends and contemporary use of insulin pump therapy and glucose monitoring among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes between 1995 and 2017. *Diabetes Care* 2019; 42: 2050–6.
- Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al.: Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD013228.

Zitierweise

Eckert AJ, Bramlage P, Danne T, Näke A, Hummel M, Schwab KO, Mühlendorfer S, Buchal G, Müller A, Holl RW: The use of insulin preparations—an evaluation of the DPV registry. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 649–50. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0253

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de