

ORIGIN: eine Meilenstein- oder Puzzlestein-Studie?

Giatgen A. Spinas

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, UniversitätsSpital, Zürich

Die an der Jahrestagung 2012 der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) vorgestellte ORIGIN-Studie (Outcome Reduction With Initial Glargin Intervention) ist die bisher grösste und längste Studie, in der die Auswirkungen einer frühen Insulinerersatztherapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetes untersucht wurde. War sie wirklich notwendig, diese neue und mit Spannung erwartete «Meilensteinstudie»? War es sinnvoll, 12 537 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und frühem Typ-2-Diabetes (88%) oder Prä-Diabetes (12%) über sechs Jahre mit enormen Kosten zu studieren, um herauszufinden, dass mittels einer frühen Gabe von basalem Insulin (Lantus®) das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nicht vermindert werden konnte, was das primäre Ziel der Studie war? Bei genauem Hinsehen hat die ORIGIN-Studie in der Tat Meilensteincharakter und Erkenntnisse geliefert, die wegen der bisherigen Datenlage in der Therapie des Typ-2-Diabetes alles andere als klar waren.

Die ORIGIN-Studie wurde im Jahre 2001 geplant und zwei Jahre später begonnen. In jenen Tagen standen wir unter dem Eindruck der DIGAMI-Studie: Eine aggressive Senkung des Blutzuckers mittels Insulin senkte die Langzeitmortalität von Patienten mit Typ-2-Diabetes nach Myokardinfarkt um 50%. Ferner liessen epidemiologische Daten der damals umfangreichsten Therapiestudie bei Typ-2-Diabetes, der UKPDS, den Schluss zu, dass mit jeder Senkung des HbA_{1c} um 1% das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse um 12–20% reduziert würde, ohne Schwellenwert nach unten. Diese Daten dienten als Grundlage für die damalige Leitlinien-gestützte Empfehlung eines HbA_{1c}-Zielwerts <6,5% beim Typ-2-Diabetes. In den späten 90er Jahren bestand aber auch eine weitverbreitete Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz von Insulin beim Typ-2-Diabetes, aus Angst vor dem atherogenen Potential des Insulins. Mehrere epidemiologische Studien, wie zum Beispiel die Paris Prospective Study, die Helsinki Study oder auch die ARIC-Studie, liessen vermuten, dass hohe endogene Insulinspiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Das atherogene Potential des Insulins wurde aufgrund experimenteller Daten postuliert, weil Insulin in hohen Konzentrationen die Proliferation der glatten Muskulatur der Gefässwände und das Endothel stimuliert und – über eine verstärkte LDL-Rezeptoraktivität und Hemmung des HDL-Rezeptor-vermittelten Cholesterin-Effluxes – die intrazelluläre Cholesterin-Akkumulation begünstigt. Dies war der Stand des Wissens, als die ORIGIN-Studie geplant und initiiert wurde. Nach 6,5-jähriger Dauer der ORIGIN-Studie wissen wir nun:

Der frühe Einsatz von Basalinsulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko ist sicher

Dass der frühe Einsatz von Basalinsulin (Lantus®) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko sicher ist, steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der 4T- und der VADT-Studie, die im Jahr 2009 publiziert wurden. In diesen Studien ging die Applikation von zum Teil sehr hohen Dosen von Misch-Insulin und kurzwirksamem Insulin mit einer deutlich erhöhten Rate an Herz- und Kreislauferkrankungen einher. Dies wurde als mögliche Folge von insulininduzierten raschen Glukoseschwankungen und Hypoglykämien bei Patienten mit fortgeschrittener Koronar-Atherosklerose interpretiert. Die Hypoglykämierate war in der ORIGIN-Studie mit 0,01 schweren Hypoglykämien pro Patient* sehr niedrig und drei- bis viermal tiefer als beispielsweise in der VADT- oder in der kürzlich publizierten ACCORD-Studie.

Für mich lässt sich aus den Ergebnissen der ORIGIN-Studie ableiten, dass auch beim Typ-2-Diabetes das Insulin differenziert und adäquat eingesetzt werden soll. Die Studie bestätigt, dass die in der Praxis bereits weitgehend etablierte Kombinationstherapie mit Basalinsulin und oralen Antidiabetika sicher ist und gemäss den neuen Richtlinien nun auch frühzeitig, nämlich als Zweitlinientherapie, implementiert werden kann. Die Insulintherapie ist aber – wie die ORIGIN-Studie zeigt – hinsichtlich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse der Standardtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht überlegen; dies war angesichts des sehr kleinen Unterschieds von knapp zwei HbA_{1c}-Jahren* zwischen den zwei Behandlungsgruppen auch nicht zu erwarten.

Eine frühzeitige Normalisierung der Glykämie kann die Progression des Diabetes verhindern

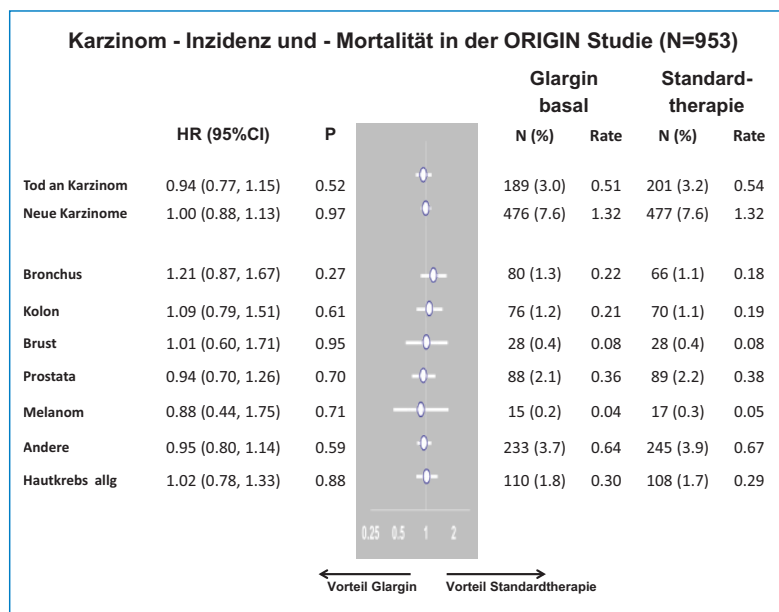
Die ORIGIN-Studie veranschaulicht in beispielhafter Weise, dass eine konsequente Behandlung der Hyperglykämie mit dem Ziel einer möglichst normoglykämien

* Als HbA_{1c}-Jahre werden die HbA_{1c}-Werte >6% mal Jahre (Expositionszeit) bezeichnet. Beispiel: Wenn der HbA_{1c}-Wert während dreier Jahre 7,5% betrug, entspricht dies 4,5 HbA_{1c}-Jahren. Aufgrund epidemiologischer Studien sind für die Entwicklung relevanter (mikrovaskulärer) diabetischer Folgeerkrankungen 60 HbA_{1c}-Jahre nötig.



Giatgen A. Spinas

Interessenkonflikt:
Der Autor war Mitglied des International Steering Committee von ORIGIN.

**Abbildung 1**

Krebsmortalität und neu aufgetretene Karzinome bei mit Insulin Glargin behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die kein Insulin erhielten (ORIGIN-Studie); adaptiert nach <http://origintrial.com/Assets/Slides>.

Stoffwechsellage das Fortschreiten des Diabetes während sechs Jahren verhindern kann. Auch dies ist eine neue Erkenntnis, denn die bisherigen grossen Therapiestudien beim Typ-2-Diabetes, die UKPDS und die ADOPT-Studie, hatten einen stetig progredienten Verlauf des Diabetes nach zwei bis drei Jahren gezeigt. Mit einer frühen Kombinationstherapie, wie sie in der ORIGIN-Studie in beiden Behandlungsgruppen praktiziert wurde, kann die Progression der Dysglykämie aufgehalten werden.

Insulin Glargin erhöht die Karzinom-Inzidenz nicht

In der ORIGIN-Studie wurden 6264 Patienten während 6,2 Jahren (ca. 40 000 Patientenjahre) mit täglich 20–30 Einheiten Insulin behandelt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der im Verlauf der Studie auch 11% der Patienten Insulin erhielten, war die Anzahl der neu aufgetretenen Karzinome nicht erhöht (Abb. 1). Angesichts der Unsicherheiten, die wegen epidemiologischen Daten entstanden waren, stellt diese Erkenntnis für Ärzte und Patienten eine grosse Erleichterung dar. Diese Resultate wurden vom Auditorium am ADA-Kongress denn auch mit Applaus quittiert.

Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren beeinflusst die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht

Eine weitere Erkenntnis der ORIGIN-Studie betrifft die kontrovers diskutierte Frage, ob die Einnahme von Omega-3-Fettsäuresupplementen die Prognose von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko verbessert. Dass der regelmässige Konsum von Fisch und anderen Lebensmitteln mit Omega-3-Fettsäuren empfehlenswert ist, ist ernährungswissenschaftlich unbestritten. Hingegen fehlt bisher die wissenschaftliche Evidenz für die weitverbreitete und auch häufig empfohlene Einnahme pharmakologischer Dosen von Omega-3-Fettsäuren in präventiver oder therapeutischer Absicht. In der ORIGIN-Studie wurde diese Frage bei über 12 000 Personen randomisiert und plazebokontrolliert untersucht. Fazit: Der tägliche Konsum von 1 g Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischölkapseln während sechs Jahren hatte bei dieser Hochrisikogruppe absolut keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und kann somit nicht empfohlen werden.

Wenn die ORIGIN-Studie auch keine Meilensteinstudie in Bezug auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ist, so ist sie doch die grösste je durchgeführte Insulinstudie beim Typ-2-Diabetes; sie liefert Ärzten und Patienten wichtige, bisher fehlende Puzzlesteine in Zusammenhang mit der (Insulin-)Therapie des Typ-2-Diabetes. «After 90 years of uncertainty regarding the safety of insulin in type 2 diabetes mellitus ... we now know its long-term (6–7 years) effects on important health outcomes», war die Schlussfolgerung von Hertzfel Gerstein, dem Studienleiter von ORIGIN, bei der Vorstellung der Resultate an der Jahrestagung der ADA.

Korrespondenz:

Prof. Giatgen A. Spinas
Klinikdirektor
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
[giatgen.spinas\[at\]jusz.ch](mailto:giatgen.spinas[at]jusz.ch)

Weiterführende Literatur

- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *NEJM*. 2012;367:319–28.
- The ORIGIN Trial Investigators. Omega-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *NEJM*. 2012;367:309–18.

Weitere Literatur beim Verfasser erhältlich.