Sicherheit von Insulinaspart und Insulindetemir in der Basis-Bolus-Therapie des Typ 2 Diabetes

Wizemann E.[1], Milek K.[2], Medding J.[3], Rendschmidt T.[4]

[1]Praxis Dr. Wizemann, Herrenberg, [2]Praxis Dr. Milek, Hohenmölsen, [3]Novo Nordisk Pharma GmbH, Abteilung Datenmanagement und Statistik, Mainz, [4]Novo Nordisk Pharma GmbH, Abteilung Medizin, Mainz

Fragestellung

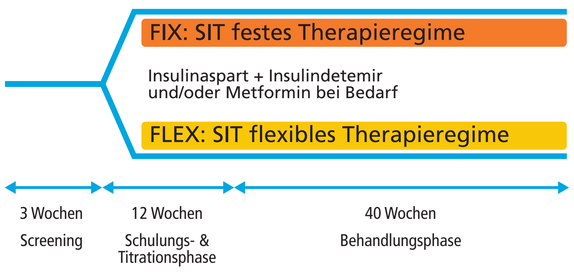
Die supplementäre Insulintherapie (SIT) hat ein großes Potenzial zur Verbesserung der Stoffwechsellage bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die ohne kurz wirksames Insulin unzureichend eingestellt sind.

In einem Konzeptvergleich sollte ein flexibles SIT-Schema mit täglichen Blutzuckertagesprofilen sowie mahlzeitenadaptierten Insulindosierungen (FLEX) und ein SIT-Schema mit festen Dosierungen und sporadischer Blutzuckerkontrolle (FIX) in Bezug auf Wirksamkeit und Therapiesicherheit gegenübergestellt werden.

Methoden

373 mit OAD, Verzögerungsinsulin, Mischinsulin oder einer Kombination aus diesen unzureichend eingestellte Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden in einer 52-wöchigen, randomisierten, kontrollierten, offenen nationalen Multicenter-Parallelgruppenstudie in 62 diabetologischen Schwerpunktpraxen in Deutschland 1:1 zu den Gruppen FIX bzw. FLEX randomisiert.

Abbildung 1
Studiendesign



Nach dem Screening (V1) erfolgten in der 12-wöchigen Schulungs- und Titrationsphase zunächst engmaschige Visiten bzw. Telefonkontakte in ein- (V2–V6) bis zweiwöchigem Abstand (V6–V10). Die anschließende Behandlungsperiode war durch vierteljährliche Visiten (V11–V13) nach 26, 39 und 52 Wochen mit jeweils einem zusätzlichen Telefonkontakt von Studienzentrum und Patient dazwischen gekennzeichnet.

In beiden Gruppen wurde Insulinaspart zu den Mahlzeiten sowie einmal täglich Insulindetemir bzw. Metformin bei Bedarf eingesetzt. Eine zweite (morgendliche) Gabe von Insulindetemir durfte nur eingeführt werden, wenn der Bedarf an Basalinsulin tagsüber zuvor in einem Fastentest nachgewiesen worden war.

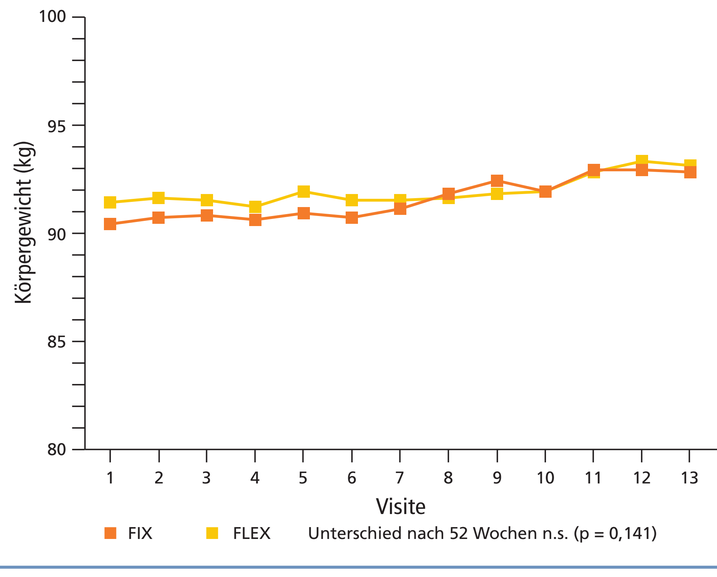
Die Gruppe FIX erhielt in den ersten 12 Wochen eine Basisschulung. Zu den Mahlzeiten wurden feste Insulindosen ohne Anpassung injiziert. Die Therapiekontrolle war auf maximal 2 Blutzuckertagesprofile pro Woche mit je 3–8 Messungen beschränkt ***(Abbildung 1)***. Zusätzliche Einzelmessungen z.B. bei Hypoglykämieverdacht waren erlaubt. Dosisanpassungen wurden mit dem Arzt während der Routinevisiten einmal pro Quartal besprochen. Die Gruppe FLEX erhielt zusätzlich eine intensivere Schulung zur eigenständigen mahlzeitenadaptierten Insulindosisanpassung sowie zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte. In der Behandlungsphase wurden hier tägliche Blutzuckertagesprofile mit 3–8 Messungen durchgeführt.

Neben Wirksamkeitsparametern und Therapiezufriedenheit bzw. Lebensqualität wurden u.a. das Gewichtsverhalten, Standard-Laborparameter zur Sicherheit, Hypoglykämien sowie andere unerwünschte Ereignisse erfasst.

Ergebnisse

Körpergewicht
Eine HbA_{1c}-Senkung in der Intention-to-treat-Analyse von 8,20 auf 6,97 % (FIX) bzw. 8,24 auf 6,72 % (FLEX) steht einem Gewichtsanstieg von 90,4 ± 15,5 auf 92,8 ± 15,8 (FIX) bzw. von 91,4 ± 16,4 auf 93,1 ± 17,2 kg (FLEX) gegenüber (Differenz nicht signifikant) ***(Abbildung 2)***.

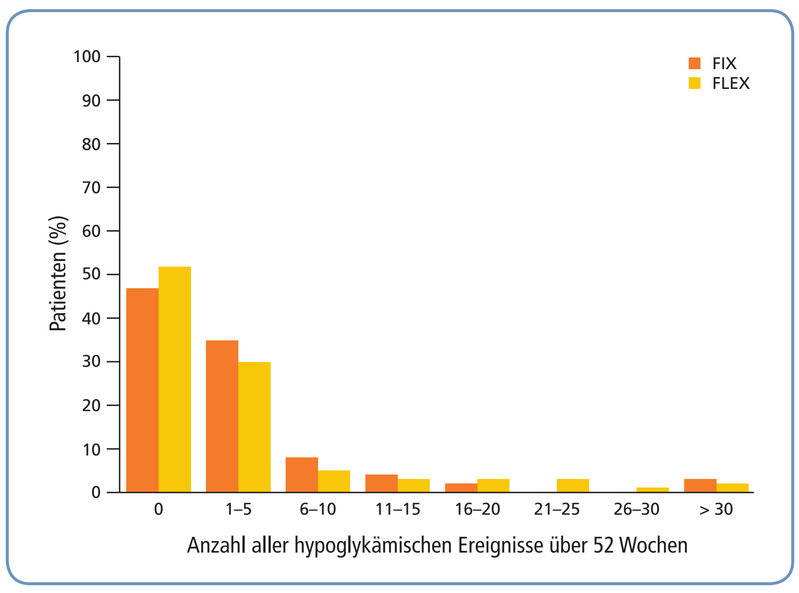
Abbildung 2
Gewichtsverlauf



Hypoglykämien
Bezüglich der Gesamtrate an hypoglykämischen Ereignissen ergab sich trotz der selteneren Blutzuckerkontrolle in der FIX-Gruppe (2,05 ± 0,93 Tagesprofile/Woche mit je 4,36 ± 1,19 Messungen vs. FLEX 6,99 ± 0,15 Tagesprofile/Woche mit je 4,32 ± 1,13 Messungen) kein signifikanter Unterschied (FIX 0,08 vs. FLEX 0,106 Ereignisse pro Patientenwoche; p = 0,3073).

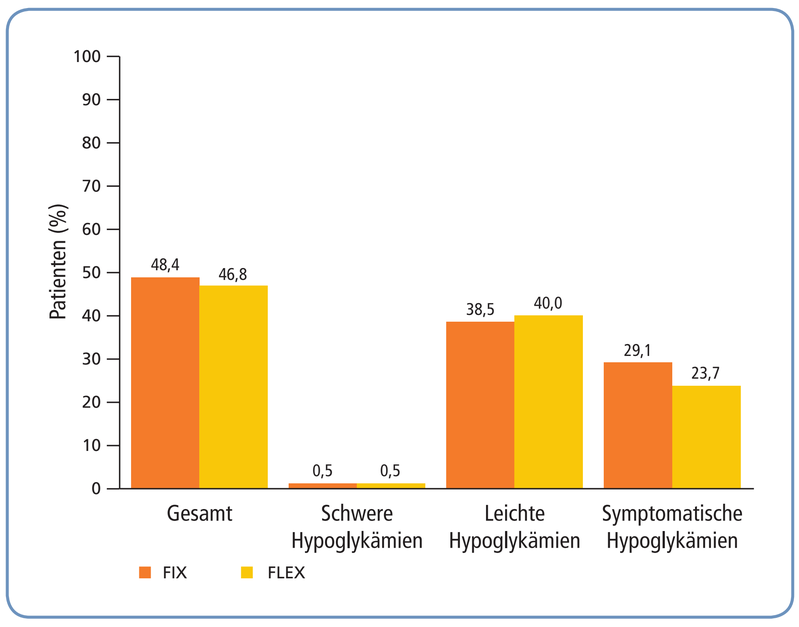
Bei jeweils der Hälfte der Patienten (FIX 47 % bzw. FLEX 52 %, Unterschied nicht signifikant) traten keine Hypoglykämien auf. Bei je ca. einem weiteren Drittel der Patienten (FIX 35 % bzw. FLEX 30 %, Unterschied nicht signifikant) wurden weniger als 5 Hypoglykämien dokumentiert. Nur je 5 Patienten pro Gruppe erlebten mehr als 25 Hypoglykämien während der 52-wöchigen Studiendauer ***(Abbildung 3)***.

Abbildung 3
Häufigkeit von Hypoglykämien



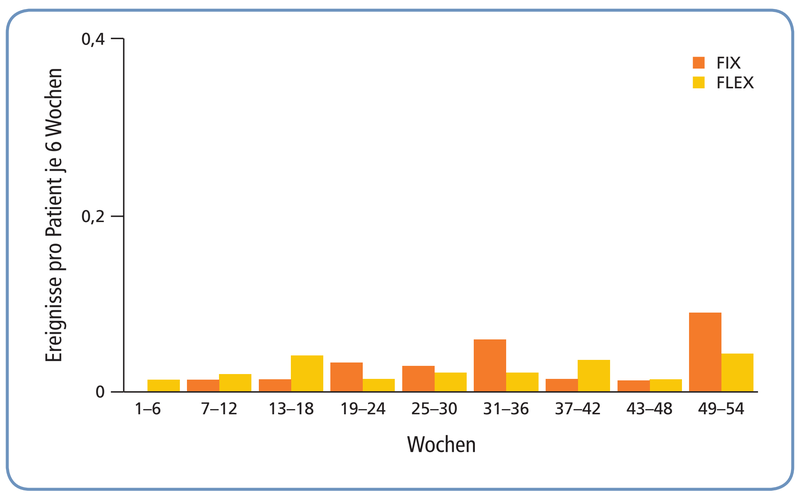
In jeder Gruppe trat über 52 Wochen nur je eine schwere Hypoglykämie auf. 29,1 % (FIX) bzw. 23,7 % (FLEX) der Patienten berichteten von symptomatischen Hypoglykämien, die nicht durch einen Blutzuckerwert < 50 mg/dl bzw. < 2,8 mmol/l bestätigt worden waren ***(Abbildung 4)***.

Abbildung 4
Patienten mit Hypoglykämien



Vor allem nächtliche Hypopoglykämien traten über den Studienzeitraum selten auf. Das Vorgehen der Studienärzte führte insbesondere in der 12-wöchigen Titrationsphase zu einer geringen Hypoglykämierate beim Start der supplementären Insulintherapie ***(Abbildung 5)***.

Abbildung 5
Nächtliche Hypogklykämien



Unerwünsche Ereignisse
Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen vergleichbar, am häufigsten fanden sich Infektionen gefolgt von Störungen des Stütz- und Bindegewebsapparates und gastrointestinalen Störungen. Das häufigste Einzelereignis war Nasopharyngitis bei 19,8 % (FIX) bzw. 24,7 % (FLEX) der Patienten gefolgt von Kopfschmerzen in je ca. 10 % der Fälle ***(Tabelle 1)***.

Tabelle 1
Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)	FIX n = 182		FLEX n = 190	
	n (%)	E	n (%)	E
Alle unerwünschten Ereignisse	**138 (75,8)**	**483**	**132 (69,5)**	**457**
Infektionen	72 (39,6)	119	73 (38,4)	132
Muskel-, Skelett,- und Bindegewebserkrankungen	35 (19,2)	56	31 (16,3)	47
Magen-/Darm-Beschwerden	31 (17,0)	52	35 (18,4)	49
Störungen des Nervensystems	31 (17,0)	55	31 (16,3)	50
Augenerkrankungen	31 (17,0)	36	30 (15,8	37
Allg. Beschwerden/Reaktionen der Injektionsstelle	18 (9,9)	22	16 (8,4)	21
Erkrankungen der Haut u. Unterhaut	15 (8,2)	18	16 (8,4)	17
Gefäßschäden	16 (8,8)	21	14 (7,4)	19
Herzerkrankungen	15 (8,2)	18	14 (7,4)	16
Erkrankungen der Atemwege und des Thorax	12 (6,6)	14	10 (5,3)	10
Verletzungen, Vergiftungen, Unfälle	14 (7,7)	19	6 (3,2)	7

n = Anzahl der Patienten, E = Anzahl der Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 30 (FIX) bzw. 37 (FLEX) der Patienten auf und waren fast sämtlich definitionsgemäß auf zwischenzeitliche Krankenhausaufenthalte zurückzuführen.

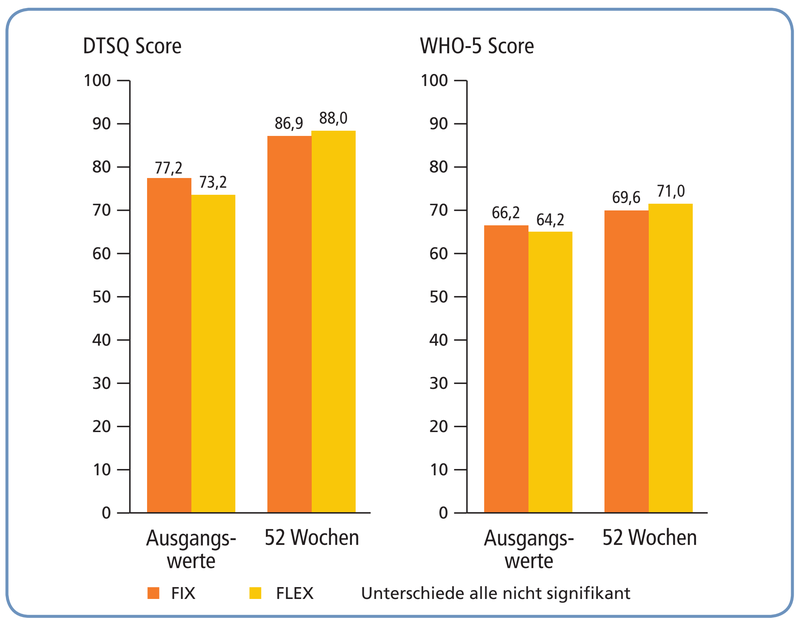
Weitere Sicherheitsparameter
Bezüglich der Rate an Augenhintergrundveränderungen nach 52 Wochen waren beide Gruppen vergleichbar: Bei 73,7 % (FIX) bzw. 80,2 % (FLEX) der Patienten gab es keine Veränderungen, 14,6 % (FIX) bzw. 12,2 % (FLEX) zeigten eine Verschlechterung und 11,7 % (FIX) bzw. 9,4 % (FLEX) eine Verbesserung des Befunds.

Bei den Laborparametern zeigten sich keine Veränderungen bei Hämoglobin, Leukozyten und Kalium vom Ausgangswert zum Ende der Studie. In beiden Gruppen kam es gleichermaßen zu klinisch nicht relevanten Anstiegen der Thrombozyten, des Natriums und des Kreatinins sowie zu einem Abfall der ALAT.

Insgesamt traten während der einjährigen Studiendauer 3 Todesfälle in der FLEX-Gruppe auf, die jedoch alle nicht mit der Studienmedikation bzw. dem Therapieschema in Zusammenhang gebracht wurden. Dabei handelte es sich in zwei Fällen um Patienten mit bekannten Krebsleiden, ein Patient verstarb im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms.

Therapiezufriedenheit und Lebensqualität
Therapiezufriedenheit bzw. Lebensqualität wurden mit standardisierten, validierten Fragebögen (DTSQ bzw. WHO-5, jeweils in deutsch) erfasst. In beiden Gruppen ergaben sich weder signifikante Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bezüglich der Vortherapie noch Unterschiede untereinander im Verlauf. Allerdings zeigte sich für beide Parameter eine leichte Tendenz zu einer Verbesserung über die Studiendauer von 52 Wochen ***(Abbildung 6)***. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ca. die Hälfte der Patienten von einer OAD-(Kombinations-)Therapie auf eine supplementäre Insulintherapie umgestellt wurde.

Abbildung 6
Therapiezufriedenheit und Lebensqualität



Schlussfolgerungen

- In einer SIT mit Insulinaspart und Insulindetemir kommt es sowohl unter dem fixen als auch unter dem flexiblem Schema trotz einer deutlichen HbA_{1c}-Senkung unter 7,0 % nur zu einem moderaten Gewichtszuwachs.
- Hypoglykämien treten im Rahmen einer SIT sowohl im flexiblen als auch im fixen Therapieregime insgesamt selten auf.
- Beide Konzepte zeigen sich wirksam und sicher und beeinträchtigentrotz unterschiedlichen Ressourcenaufwands weder Therapiezufriedenheit noch Lebensqualität.

ls2_poster_DDG2008_wizemann.indd1 1
24.04.2008 18:45:26 Uhr