Supplementäre Insulintherapie (SIT) mit Insulinaspart und Insulindetemir bei Typ 2 Diabetes: Ist ein fixes Therapieschema so effektiv wie ein flexibles Therapieschema?

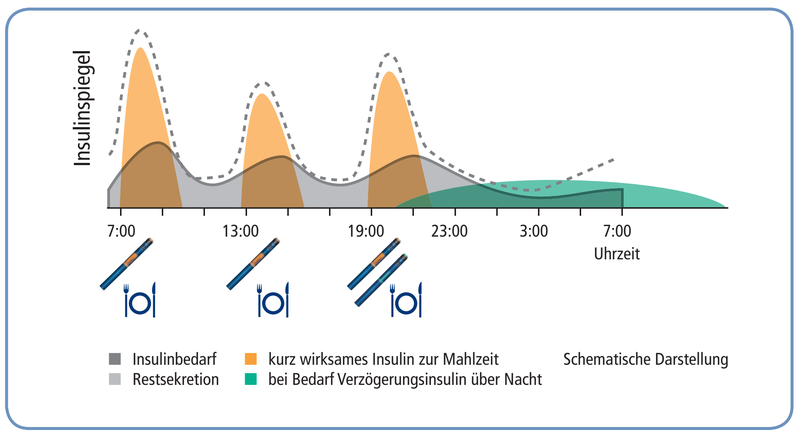
Milek K.[1], Wizemann E.[2], Böhme K.[3], Rendschmidt T.[4]

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

Fragestellung

Die supplementäre Insulintherapie (SIT) ist bekannt als eine an der Physiologie orientierte Intensivierung der Therapie des Typ 2 Diabetes, um den spezifischen prandialen und basalen Insulinbedarf gezielt zu ersetzen ***(Abbildung 1)***.

Abbildung 1
Supplementäre Insulintherapie (SIT)



Mit dieser Konzeptstudie sollten zwei in Deutschland gängige Therapieansätze der SIT in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Therapiezufriedenheit verglichen werden: Ein an die ICT bei Typ 1 Diabetes angelehntes flexibles Schema (FLEX) mit engem Blutzuckermonitoring, Kohlenhydratadaptierter Insulindosisanpassung durch den Patienten und ausgedehnter Schulung gegen ein einfaches Schema mit fester Dosierung (FIX) und seltener Blutzuckerkontrolle ***(Tabelle 1)***.

Tabelle 1
Unterschiede der Studienarme

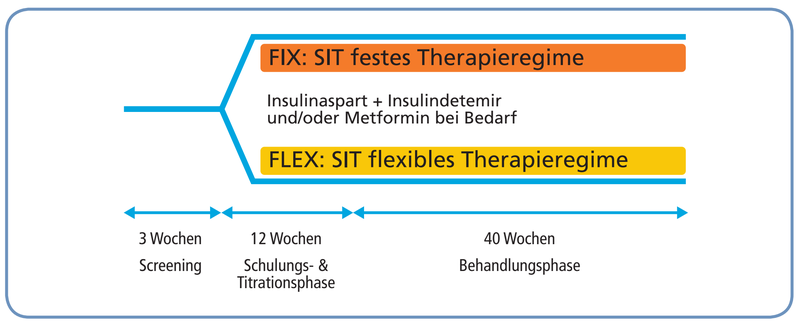
	FIX	FLEX
Schulung	Basisschulung	Basisschulung **+ Kohlenhydrate** (BE-Faktoren) **+ Dosisanpassung**
Blutzuckermessungen	**0,5–2 Tagesprofile pro Woche** mit je 3–8 Einzelmessungen	**Tägliche Tagesprofile** mit je 3–8 Einzelmessungen
Insulindosis-Anpassung	nur zusammen **mit dem Arzt** beim Besuch	**selbständig** jeden Tag
Dosierung nach Kohlenhydraten	nein (fixe Dosis)	**ja**, bei jeder Mahlzeit
Korrekturinsulin	nein (fixe Dosis)	**ja**, bei jeder Mahlzeit

Methoden

Unter OAD, Verzögerungsinsulin, Mischinsulin oder unter 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.

Einschlusskriterien waren u. a. Typ 2 Diabetes seit mindestens 6 Monaten mit einer medikamentösen Behandlung seit mindestens 3 Monaten, BMI $\leq$ 40 kg/m², HbA_{1c} $\geq$ 7,0 % und $\leq$ 11,0 %, Bereitschaft zur intensivierten Insulintherapie sowie eine suffiziente Kontrazeption für Frauen. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten, die vor der Studie bereits länger als 10 Tage mit einem kurz wirksamem Insulin behandelt worden waren, Patienten mit andauernder Glitazontherapie sowie Patienten mit besonderen Gefährdungen (z. B. Drogenabusus, schwerwiegende Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen, besondere Hypoglykämieneigung) und Patienten, die nicht in der Lage waren, den Instruktionen des Studienarztes Folge zu leisten.

Abbildung 2
Studiendesign



Nach dem Screening (V1) erfolgten in der 12-wöchigen Schulungs- und Titrationsphase zunächst engmaschige Visiten in ein- (V2–V6) bis zweiwöchigem Abstand (V6–V10). Bei Bedarf konnten 2 dieser Visiten auch durch Telefonkontakte ersetzt werden. 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 ***(Abbildung 2)***.

In beiden Gruppen wurde mit Insulinaspart zu den Mahlzeiten sowie Metformin bei Bedarf nach Maßgabe des einzelnen Studienarztes begonnen. Nachdem die Insulindosis adäquat gesteigert worden war und weiter hohe Nüchternblutzuckerwerte persistierten, konnte Insulindetemir am Abend oder zur Nacht hinzukombiniert werden. Eine zweite (morgendliche) Gabe von Insulindetemir durfte nur eingeführt werden, wenn der Bedarf an Basalinsulin tagsüber durch einen relevanten Blutzuckeranstieg über 36 mg/dl (2,0 mmol/l) in einem Fastentest zuvor nachgewiesen worden war.

Die Stoffwechselparameter (HbA_{1c}, 9-Punkt-Blutzuckertagesprofile) wurden zu Anfang und nach 12, 26, 39 und 52 Wochen erfasst. Laborparameter für die Evaluierung der Therapiesicherheit (Nieren- und Leberwerte, Elektrolyte, kleines Blutbild) wurden bei Studienbeginn und -ende bestimmt. Blutzuckerkontrollfrequenz, unerwünschte Wirkungen und Medikamentendosierungen wurden bei jeder Visite bzw. jedem Telefonkontakt erfasst.
Die individuell benötigte Schulungszeit wurde über die gesamte Schulungs- und Titrationsphase dokumentiert. Therapiezufriedenheit und Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) sowie WHO-5 zu Beginn der Studie sowie nach 26 und 52 Wochen erfasst.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 437 Patienten gescreent. Von den 373 studiengeeigneten Testpersonen brach eine die Studie vor der ersten Medikation ab. Von den 372 Patienten der Intention-to-Treat (ITT) Population beendeten 323 die Studie. Die Per-Protocol (PP) Population umfasste 312 Patienten. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen FIX und FLEX ***(Tabelle 2)***.

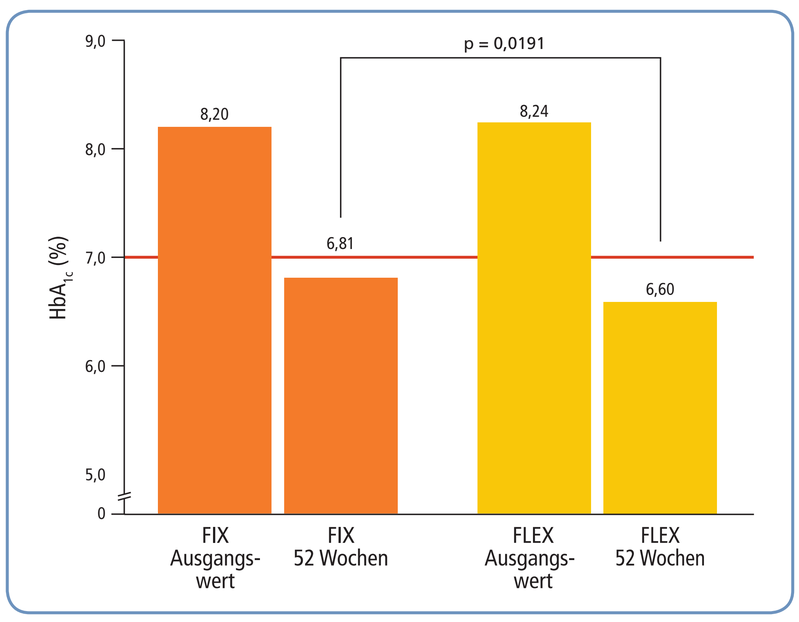
Tabelle 2
Ausgangswerte

	FIX	FLEX
Intention-to-Treat (ITT) Population (n)	182	190
männlich/weiblich (%)	54/46	57/43
Alter (Jahre)	63,4 ± 9,2	61,8 ± 8,7
BMI (kg/m²)	31,6 ± 4,5	31,4 ± 4,6
Diabetesdauer (Jahre)	10,1 ± 7,0	10,1 ± 7,0
HbA_{1c} (%)	8,20 ± 0,81	8,24 ± 0,95

Alle Angaben außer der Geschlechterverteilung als Mittelwert ± Standardabweichung

HbA_{1c}
Die mittleren HbA_{1c}-Werte zu den Zeitpunkten 12 Wochen, 26 Wochen und 39 Wochen sanken bezogen auf den Ausgangswert in beiden Gruppen gleichermaßen kontinuierlich. Der primäre Endpunkt HbA_{1c} nach 52 Wochen zeigte eine signifikante Differenz von 0,25 %-Punkten in der Intention-to-treat-(ITT)-Gruppe (Angaben jeweils als Mittelwert ± Standardabweichung: FIX 6,97 ± 0,066 %; FLEX 6,72 ± 0,066 %; p = 0,0074) bzw. 0,21 %-Punkten in der Per-Protocol-(PP)-Gruppe (FIX 6,81 ± 0,063 %; FLEX 6,60 ± 0,061 %; p = 0,0191) ***(Abbildung 3)***.

Abbildung 3
HbA_{1c}-Verlauf

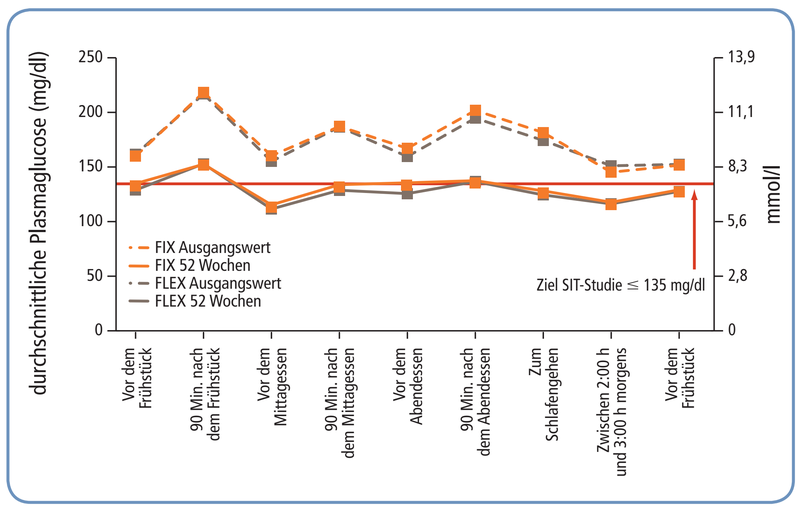


Nur in der PP-Gruppe zeigte sich nach ANCOVA eine Nicht-Unterlegenheit von FIX gegenüber FLEX (mittlere Differenz 0,207 %; 95 %CI [0,034; 0,379]) bei Annahme einer HbA_{1c}-Differenz von 0,4 % als klinisch relevant.

Der Anteil von Patienten nach 52 Wochen mit einem HbA_{1c} unter 7,0 % lag bei 61,1 % (FIX) bzw. 69,2 % (FLEX), dieser Unterschied war nicht signifikant. Eine statistische Signifikanz zugunsten des flexiblen Therapieregimes zeigte sich jedoch für den Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} $\leq$ 7,5% (FIX 77,2 %, FLEX 85,7 %; p = 0,04).

Blutzuckertagesprofil
Unter der Vortherapie lagen die mittleren Blutzuckerwerte der Tagesprofile zwischen FIX 145,2 mg/dl und 218,3 mg/dl (8,06 – 12,12 mmol/l) sowie FLEX 151,1 mg/dl und 216,8 mg/dl (8,39 – 12,03 mmol/l) ***(Abbildung 4)***.

Abbildung 4
9-Punkt-Blutzuckertagesprofil



Bereits am Ende der Titrationsphase 12 Wochen nach Beginn der Therapie mit Insulinaspart zu den Mahlzeiten (V10) zeigte sich eine signifikante Reduktion der mittleren Werte aller einzelnen Messzeitpunkte des 9-Punkt-Profils. Die zu Beginn noch ausgeprägten postprandialen Blutzuckeranstiege waren nicht mehr nachweisbar.
In der Folge blieben die Werte nach 26 und 39 Wochen nahezu konstant. Nach 52 Wochen lagen die mittleren Blutzuckerwerte weiter zwischen FIX 115,3 mg/dl und 152,5 mg/dl (6,40 – 8,46 mmol/l) sowie FLEX 111,5 mg/dl und 152,9 mg/dl (6,19 – 8,49 mmol/l).
Alle Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Blutzuckerwerte zu einem bestimmten Tageszeitpunkt waren nicht statistisch signifikant.

Weitere Ergebnisse

- Die dokumentierte mittlere Schulungszeit während der ersten 12 Wochen lag in der flexiblen Gruppe mit 11,4 Stunden signifikant über der der fixen Gruppe mit 6,7 Stunden.
- Sowohl die Ergebnisse der Auswertung der Therapiezufriedenheit als auch die der Lebensqualität zeigten keine signifikante Änderung über den Studienzeitraum oder signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es bestand jedoch in beiden Gruppen ein Trend zu einer leicht verbesserten Therapiezufriedenheit im Vergleich von Studienanfang zu Studienende.
- Die Rate an Hypoglykämien und anderen unerwünschten Ereignissen war niedrig, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten nicht auf.

Schlussfolgerungen

- Eine supplementäre Insulintherapie (SIT) erweist sich als effektive Intensivierung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die unter einer Therapie mit OAD, mit Mischinsulin oder mit einer Kombination aus Verzögerungsinsulin und OAD unzureichend eingestellt sind.
- Mit einer SIT können unter Praxisbedingungen mittlere HbA_{1c}-Werte unter 7,0 % erreicht werden.
- Ein flexibles Therapieregime zeigt dabei einen signifikanten HbA_{1c}-Vorteil gegenüber einem fixen Therapieregime, ohne mit einer verminderten Therapiezufriedenheit einher zu gehen.
- Insulinaspart ermöglicht rasch eine effektive Kontrolle der prandialen Blutzuckerregulation.