

# Supplementäre Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes – die PHAZIT®-Studie

R. Lundershausen<sup>1</sup>  
F. Potthoff<sup>2</sup>  
M. Kaiser<sup>3</sup>  
Ch. Häuser<sup>3</sup>  
Ch. Münscher<sup>2</sup>

## Supplementary Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes – the PHAZIT®-Study

### Zusammenfassung

**Einleitung:** Die supplementäre Insulintherapie (SIT) ermöglicht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine bedarfsorientierte Form der Insulinbehandlung. Über die Effektivität einer SIT mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin (HI) wurden bislang nur wenige Daten erhoben. In der vorliegenden PHAZIT®-Studie wurde Insulin Aspart (ASP) mit Humaninsulin verglichen, jeweils in Kombination mit Metformin (MET). **Methoden:** PHAZIT® wurde als eine prospektive, multizentrische, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie unter Praxisbedingungen durchgeführt. Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen erstmalig eine SIT mit ASP oder HI in Kombination mit MET begonnen wurde. Primärer Outcome-Parameter war die Änderung des HbA<sub>1c</sub> 26 Wochen nach Therapiebeginn. Die externe Validität wurde durch Vergleich mit der TEMPO-Studie® belegt. **Ergebnisse:** Die Intention-to-treat (ITT) Population umfasste 615 Patienten (ASP/MET 315; HI/MET 300). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 26 Wochen. Bei HbA<sub>1c</sub> Ausgangswerten von 8,77 ± 1,09% (Mittelwert±SD) für ASP/MET sowie 8,75 ± 1,13% für HI/MET wurde in beiden Behandlungsgruppen eine deutliche HbA<sub>1c</sub>-Reduktion erzielt (ASP/MET 1,72 ± 1,35, HI/MET 1,57 ± 1,26%; p < 0,0001). Dabei wurde unter ASP/MET das Ergebnis mit einer um 16% niedrigeren täglichen Insulindosis als unter HI/MET erreicht (30,1 E/Tag gegenüber 35,7 IE/Tag; p < 0,0001). Während im Verlauf der Behandlung unter HI/MET eine Gewichtszunahme von 0,5 ± 4,4 kg zu verzeichnen war, kam es unter ASP/MET zu einer Gewichtsabnahme von 0,3 ± 4,2 kg, (p = 0,017 für den Gruppenunterschied). **Schlussfolgerung:** Eine SIT mit ASP/MET stellt eine effektive Therapie des Typ-

### Abstract

**Background:** The supplementary insulin therapy (SIT) allows a treatment of type 2 diabetes according to individual demands. Up to now only few data were available on the clinical efficacy of a SIT with short-acting insulin analogues in comparison to regular insulin. The PHAZIT®-Study compared insulin aspart (ASP) with regular human insulin (HI), both administered in combination with metformin (MET). **Methods:** PHAZIT® was a prospective, multicenter, non-randomized observational study, conducted under everyday life conditions. Patients for which a SIT with ASP or HI in combination with MET was initiated for the first time were included. Primary outcome parameter was the change in HbA<sub>1c</sub> after 26 weeks of treatment. The external validity was verified by comparison with the TEMPO-Study®. **Results:** The intention-to-treat (ITT) population comprised 615 patients (ASP/MET 315; HI/MET 300). The mean observation period lasted for 26 weeks. Starting with baseline values of 8.77 ± 1.09% (mean±SD) for ASP/MET and 8.75 ± 1.13% for HI/MET, a distinct HbA<sub>1c</sub> reduction was achieved in both treatment groups (ASP/MET 1.72 ± 1.35%; HI/MET 1.57 ± 1.26%; p < 0.0001). Under ASP/MET this result was achieved with a 16% lower insulin dose compared to HI/MET (30.1 U/day vs. 35.7 IU/day; p < 0.0001). While under HI/MET a body weight increase of 0.5 ± 4.4 kg was observed, the ASP/MET treatment resulted in a weight loss of 0.3 ± 4.2 kg (p = 0.017 for the between-group difference). **Conclusion:** A SIT with ASP/MET represents an effective treatment of type 2 diabetes, requiring – in comparison to HI/MET – a 16% lower daily insulin dose to achieve equal metabolic results. Compared to HI/MET, a more favourable course of body weight is ob-

### Institutsangaben

<sup>1</sup> Diabeteszentrum Erfurt, Erfurt

<sup>2</sup> MNC - Medical Netcare GmbH, Münster/Westf.

<sup>3</sup> Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

Manuskript eingegangen am 8.9.2005 · revidiertes Manuskript angenommen am 2.12.2005

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Doz. Habil. Rainer Lundershausen · Diabeteszentrum Erfurt · Thälmannstraße 25 · 99085 Erfurt · Tel. 0361 5667216 · Fax 0361 5667211 · E-mail: r.lundershausen@gmx.de

### Bibliografie

Diabetologie 2006; 1: 54–59 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

DOI 10.1055/s-2006-931493

ISSN 1861-9002

2-Diabetes dar, bei der – im Vergleich zu HI/MET – eine gleich gute Stoffwechseleinstellung mit einer um 16% geringeren täglichen Insulindosis erreicht werden kann. Im Vergleich zu HI/MET ist unter ASP/MET eine vorteilhaftere Gewichtsentwicklung im Verlauf einer etwa halbjährigen Behandlung zu verzeichnen.

### Schlüsselwörter

Typ-2-Diabetes · Insulin Aspart · Humaninsulin · Insulindosierung · supplementäre Insulintherapie · SIT

### Einleitung

Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes werden zu Beginn der Pharmakotherapie üblicherweise orale Antidiabetika (OAD) eingesetzt, welche vorzugsweise die postprandiale Insulinsekretion bzw. die hepatische Glucoseproduktion oder die Insulinsensitivität beeinflussen. Im weiteren Verlauf kann dann allerdings bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten mit einem OAD oder einer Kombination von OADs keine zufriedenstellende Stoffwechselkontrolle mehr erreicht werden. Damit ist die zusätzliche oder ausschließliche Gabe von Insulin angezeigt [1]. Die prandiale Injektion von Humaninsulin oder eines schnellwirkenden Insulinanalogons stellt dabei eine Variante der Insulinbehandlung von Typ-2-Diabetikern dar, die zunehmend Verbreitung findet. Wegen der die residuale endogene Insulinsekretion unterstützenden Ansatzes wird von einer supplementären Insulintherapie (SIT) gesprochen. Durch die zusätzliche orale Gabe von Metformin kann die Insulinsensitivität verbessert und die erhöhte hepatische Glukoseproduktion vermindert werden [2–4]. Metformin führt dabei zu einer durchaus erwünschten Einsparung von Insulin. Da Metformin darüber hinaus die Gewichtsentwicklung positiv beeinflusst, stellt auch unter pathophysiologischen Gesichtspunkten eine SIT in Kombination mit Metformin eine sinnvolle und effektive Behandlungsform bei Typ-2-Diabetes dar.

Die therapeutische Wirksamkeit einer SIT mit schnellwirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulin wurden bislang nur in wenigen Studien untersucht [5,6], wobei bis dato noch keine Arbeiten über eine SIT mit schnellwirkenden Analoga in Kombination mit Metformin publiziert wurden. Die PHAZIT®-Studie (**Ph**armaökonomische **A**nwendungsbeobachtung zur supplementären **I**nsulintherapie) vergleicht den Einsatz von Insulin Aspart (ASP) mit Humaninsulin (HI) bei einer SIT – jeweils in Kombination mit Metformin (MET) – hinsichtlich Stoffwechselkontrolle, Gewichtsentwicklung, Insulindosierung sowie den Behandlungskosten unter Praxisbedingungen. Der vorliegende Artikel befasst sich mit den klinischen Aspekten der PHAZIT®-Studie. Eine weitere Publikation widmet sich den pharmakökonomischen Ergebnissen.

### Methodik

#### Studiendesign

Die PHAZIT®-Studie wurde als prospektive, multizentrische, offene Beobachtungsstudie mit parallelen Gruppen von Januar 2003 bis Juni 2004 in 51 diabetologischen Schwerpunktpraxen unter

served during treatment with ASP/MET over approximately 6 months.

### Key words

Type 2 diabetes · insulin aspart · human insulin · insulin dose · supplementary insulin therapy · SIT

Praxisbedingungen in Deutschland durchgeführt. Eingeschlossen wurden insulinnaive Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren bisherige Therapie mit zwei oralen Antidiabetika – eines davon Metformin – zu einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub> zwischen 7,0% und 12,0%) geführt hatte, und bei denen erstmalig eine SIT (mit ASP oder HI) in Kombination mit MET begonnen wurde. Die Indikationsstellung zur SIT sowie die Wahl des Insulins erfolgte unabhängig von der Studie durch den behandelnden Arzt. Der Beobachtungszeitraum betrug 26 Wochen.

#### Datenerhebung, Datenmanagement und Qualitätssicherung

Dokumentiert wurden Daten zu Demographie, Diabetesdauer, Risikofaktoren, Begleit- und Folgeerkrankungen, antidiabetischer Therapie, Begleitmedikation, klinischen Befunden, Lebensqualität und Kosten vor Beginn der Therapie (Baseline), nach 12 Wochen und nach 26 Wochen. Die Diagnostik der makro- und mikrovaskulären Komplikationen orientierte sich an den Vorgaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft und wurde in den vorliegenden Progressionsstadien zu jedem Beobachtungspunkt erfasst [7]. Die Retinopathie wurde entsprechend dem aktuellsten augenärztlichen Befund dokumentiert. Alle Daten wurden über eine eigens für die PHAZIT®-Studie entwickelte Dokumentationssoftware erfasst. In regelmäßigen Abständen wurden die Daten anonymisiert exportiert und auf einer zentralen Datenbank zusammengeführt. Maßnahmen zur Qualitätssicherung umfassten automatisierte Plausibilitätskontrollen bei der Datenerfassung. Desweiteren wurden die exportierten Daten zentral mittels eines anonymisierten Datenprotokolls (MNC-Report) auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Die Bestimmung des primären Zielparameters HbA<sub>1c</sub> in einem Zentrallabor (LKF-Labor für Klinische Forschung, 24223 Ralsdorf) ermöglichte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander. Ein regelmäßiges externes Monitoring in den Studienzentren, bei dem alle Diagnosen per Interviewverfahren sowie alle Befunde und eingegebenen Kostenparameter überprüft wurden, wurde als zusätzliche Qualität sichernde Maßnahme durchgeführt.

#### Auswertungspopulationen

Die Wirksamkeitsanalyse erfolgte nach einem Intention-to-treat (ITT) Ansatz. Die ITT-Population umfasste alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und für die zumindest ein HbA<sub>1c</sub>-Wert vor Therapiebeginn sowie nach 12 Wochen oder zum Ende der Beobachtung (26 Wochen) vorlag. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Per-protocol Population (PP), welche nur aus denjenigen Patienten bestand, bei denen keine Protokollverletzung vorlag und der primäre Outcome-Parameter an sämtlichen drei Beobachtungszeitpunkten erhoben werden konnte.

Fehlende Daten wurden mittels Standard-Verfahren (LOCF-Methode bzw. Medianbildung) ersetzt [8].

## Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 10.0 (SPSS GmbH Software, 81669 München). Primärer klinischer Outcome-Parameter war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub> gegenüber dem Ausgangswert nach 26 Wochen SIT.

Zur Analyse möglicher Einflussfaktoren wie Ausgangswert des HbA<sub>1c</sub>, Alter und Diabetesdauer auf die Veränderung des HbA<sub>1c</sub> nach 26 Wochen Therapie wurden sowohl einfache Korrelationsanalysen als auch multiple Regressionsanalysen gerechnet.

Sekundäre Outcome-Parameter waren BMI bzw. Gewicht, Nüchternblutzucker, postprandialer Blutzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck (systolisch und diastolisch), tägliche Insulindosis sowie die Responderate. Als Responder wurden diejenigen Patienten definiert, die nach 26 Wochen SIT eine Verbesserung des Baseline-HbA<sub>1c</sub> um mindestens 0,5 Prozentpunkte aufwiesen. Die Analyse der sekundären Parameter erfolgte explorativ wobei jeweils die Veränderungen nach 12 und 26 Wochen SIT ausgewertet wurden. Als Parameter der Lebensqualität wurden der eingehaltene Spritz-Ess-Abstand (SPEA) erfasst. Häufigkeit und Ausprägung von Hypoglykämien sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden in der Studie von den teilnehmenden Ärzten dokumentiert.

Die externe Validität (d.h. Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse wurde in Anlehnung an die Methode von Benson und Hartz [9] durch einen Vergleich der Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle der ITT-Population mit publizierten Daten aus anderen Studien bzw. statistischen Erhebungen überprüft [10–14]. Unter anderem wurde geprüft, ob die ITT-Population der PHAZIT®-Studie statistisch signifikante Unterschiede aufweist zu einer entsprechenden Patientenpopulation (Typ-2-Diabetiker unter einer SIT mit OAD) in der TEMPO-Studie® [11,14].

## Ergebnisse

### Studienpopulation

Die ITT-Auswertungspopulation umfasste 615 Patienten aus 51 Zentren, wobei 315 Patienten mit ASP/MET und 300 mit HI/MET behandelt wurden. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer pro Patient betrug 26,0 ± 4,1 Wochen, wobei sich die beiden Behandlungsgruppen nur unwesentlich unterschieden (ASP/MET 25,9 ± 3,9 vs. HI/MET 26,2 ± 4,4 Wochen). Das mittlere Alter in der ASP/MET Gruppe (61,1 ± 9,4 Jahre) war statistisch signifikant niedriger als in der HI/MET Gruppe (63,0 ± 9,4 Jahre; p = 0,013). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung (Anteil weiblicher Patienten: ASP/MET 48,3% vs. HI/MET 49,7%) und der durchschnittlichen Diabetesdauer (9,6 ± 6,1 Jahre ASP/MET vs. 9,8 ± 6,9 Jahre HI/MET) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Angaben zu Prävalenz von Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Komplikationen bei der Erstvisite sowie Outcome Parameter (Baseline und nach 26 Wochen) finden sich in den Tab. 1 und Tab. 2.

Tab. 1 Prävalenz von Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Komplikationen bei der Erstvisite; 615 ITT-Patienten, absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

Faktor	ASP/MET N = 315	HI/MET N = 300
Raucher	65 (20,6%)*	50 (16,7%)*
Familiäre Belastung	177 (56,2%)*	157 (52,3%)*
Hypertonie	251 (79,7%)*	239 (79,7%)*
Dyslipidämie	201 (63,8%)*	178 (59,3%)*
Hypertonie + Dyslipidämie	172 (54,6%)*	160 (53,3%)*
KHK	40 (12,7%)	55 (18,3%)
pAVK	23 (7,3%)*	18 (6,0%)
Zust. nach Myokardinfarkt	15 (4,8%)*	21 (7,0%)*
Zust. nach Apoplex	7 (2,2%)*	14 (4,7%)*
Nephropathie	59 (18,7%)	43 (14,3%)
Fußsyndrom	17 (5,4%)*	20 (6,7%)*
Retinopathie	25 (7,9%)*	40 (13,3%)*
Neuropathie	121 (38,4%)*	112 (37,3%)*

\* Signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,020)

### Wirksamkeit

In der ITT-Population wurde unter ASP/MET eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion um 1,72 ± 1,35% und unter HI/MET eine Reduktion um 1,57 ± 1,26% gegenüber dem Ausgangswert erreicht (p < 0,0001), wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant war (Tab. 2, Abb. 1). Die Responderate, definiert als HbA<sub>1c</sub>-Reduktion um mindestens 0,5 Prozentpunkte, betrug in der ASP/MET-Gruppe 81,9% und in der HI/MET-Gruppe 79,7% und war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Unter ASP/MET ging die Stoffwechselverbesserung mit einer Gewichtsreduktion um 0,3 ± 4,2 kg einher, während unter HI/MET ein Gewichtsanstieg um 0,5 ± 4,4 kg zu verzeichnen war. Dieser Unterschied in der Gewichtsentwicklung nach 26 Wochen Therapie (0,8 kg) war statistisch signifikant (p = 0,017) (Tab. 2, Abb. 2).

Nach 26 Wochen Behandlungsdauer waren die auf den Ausgangswert adjustierten postprandialen Blutzuckerwerte < 60 Min. unter ASP/MET um 89 ± 58 mg/dL und unter HI/MET um 67 ± 76 mg/dL niedriger, wobei der Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,124) (Tab. 2, Abb. 3). Das LDL-Cholesterin wurde unter ASP/MET stärker reduziert (10 ± 42 mg/dL) als unter HI/MET (8 ± 47 mg/dL; p = 0,035). Der unter HI/MET – formal – im Vergleich zu ASP/MET signifikant stärkere Abfall der Triglyzeride (71 ± 254 mg/dL vs 21 ± 210 mg/dL; p = 0,029) ist durch extreme Lipidwerte von 4 Patienten verursacht. Eine Auswertung ohne Berücksichtigung dieser 4 Patienten ergab dagegen keinen signifikanten Unterschied im Zeitverlauf zwischen ASP/MET und HI/MET.

Der mittlere Tagesverbrauch an Insulin stieg im Verlauf der Beobachtung unter ASP/MET um 6,3 E (von 23,8 ± 12,9 E/Tag auf 30,1 ± 16,2 E/Tag) an, unter HI/MET erhöhte er sich um 8,8 IE (von 26,9 ± 14,3 IE/Tag auf 35,7 ± 15,3 IE/Tag). Die Metformindosis blieb während der Beobachtungszeit mit etwas über

Tab. 2 Outcome-Parameter Baseline und nach 26 Wochen; ITT-Patienten, Mittelwert (Standardabweichung)

Variable	Baseline			26 Wochen			Veränderung		
	ASP/MET	HI/MET	p	ASP/MET	HI/MET	p	ASP/MET	HI/MET	p
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,77(1,09)	8,75 (1,13)	0,818	7,05 (1,08)	7,18 (0,98)	0,128	-1,72 (1,35)	-1,57 (1,26)	0,163
BZ (mg/dL) < 60 Min. pp	226 (51)	224 (56)	0,860	137 (46)	156 (50)	0,049*	-89 (58)	-67 (76)	0,124
BZ (mg/dL) ≥ 60 Min. pp	203 (58)	207 (59)	0,553	151 (44)	154 (41)	0,450	-53 (62)	-53 (58)	0,965
NBZ (mg/dL)	172 (51)	174 (56)	0,685	132 (38)	131 (42)	0,841	-40 (54)	-41 (56)	0,799
Gewicht (kg)	89,6 (18,2)	89,5 (17,0)	0,909	89,3 (18,0)	90,0 (16,7)	0,632	-0,3 (4,2)	+0,5 (4,4)	0,017*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 (5,7)	31,4 (5,4)	0,794	31,2 (5,8)	31,6 (5,4)	0,372	-0,1 (1,5)	+0,2 (1,6)	0,021*
Ges.-Cholesterin (mg/dL)	224 (108)	214 (48)	0,167	212 (39)	204 (45)	0,044*	-14 (117)	-11 (44)	0,729
HDL-Cholesterin (mg/dL)	49 (15)	50 (16)	0,381	53 (14)	53 (16)	0,781	+3 (13)	+3 (15)	0,767
LDL-Cholesterin (mg/dL)	134 (44)	125 (47)	0,035*	123 (33)	116 (37)	0,044*	-10 (42)	-8 (47)	0,035*
Triglyzeride (mg/dL)	236 (141)	247 (256)	0,540	212 (218)	188 (107)	0,143	-21 (210)	-71 (254)	0,029 <sup>#</sup>
RR systolisch (mmHg)	144 (19)	142 (17)	0,246	138 (16)	138 (16)	0,795	-6 (19)	-4 (21)	0,312
RR diastolisch (mmHg)	84 (9)	82 (10)	0,014*	82 (9)	81 (9)	0,061	-2 (10)	-2 (11)	0,711

Postprandiale (pp) Blutzuckerwerte: Veränderungen adjustiert auf den Baseline-Wert. Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Beobachtungsgruppen sind mit \* gekennzeichnet. NBZ, Nüchtern Blutzucker. <sup>#</sup> p Wert durch die Ergebnisse von 4 Ausreißern verursacht; ohne Berücksichtigung der Ausreißer ergibt sich keine Signifikanz.

1500 mg/Tag in beiden Gruppen konstant. Bei vergleichbarer Patientenpopulation und Stoffwechsellausgangslage wurde die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung unter 26-wöchiger Therapie mit ASP/MET somit mit einer um 16% niedrigeren täglichen Insulindosis als unter HI/MET erreicht ( $p < 0,0001$ ). Die Anzahl der Insulininjektionen pro Tag nach 26 Wochen Therapie war in beiden Gruppen identisch (ASP/MET  $3,1 \pm 0,4$ ; HI/MET  $3,0 \pm 0,3$ ).

### Lebensqualität

Der Spritz-Ess-Abstand (SPEA) wurde in 4 Kategorien dokumentiert (kein SPEA,  $\leq 5$  min,  $> 5$  und  $\leq 15$  min,  $> 15$  und  $\leq 30$  min). Es injizierten nach 26 Wochen 82,5% der Patienten mit ASP/MET ohne SPEA, während unter HI/MET dies nur bei 23,0% der Fall war. Ein SPEA zwischen 15 und bis zu 30 min. fand sich bei nur 0,6% der ASP/MET aber 23,7% der HI/MET Patienten.

Bei neun Patienten kam es zu insgesamt 17 leichten hypoglykämischen Episoden (definiert als keine Fremdhilfe und Blutzucker unter 50 mg/dL). Acht traten unter ASP/MET und 9 unter HI/MET auf.

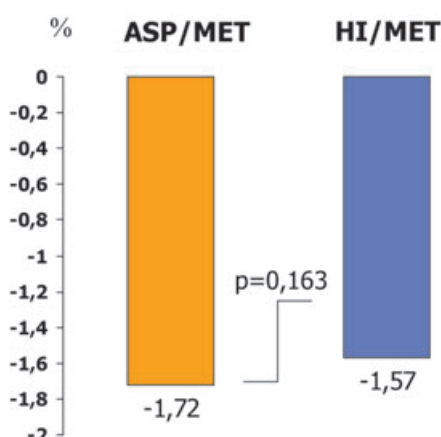


Abb. 1 Veränderung des HbA<sub>1c</sub> (in Prozentpunkten) in der ITT-Population nach 26 Wochen Therapie mit ASP/MET und HI/MET. Während die HbA<sub>1c</sub>-Reduktion statistisch signifikant ist, ist dies für den Gruppenunterschied nicht der Fall.

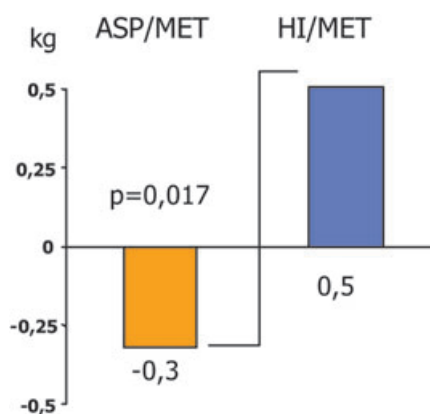


Abb. 2 Veränderung des Körpergewichts (in kg) in der ITT-Population nach 26 Wochen Therapie mit ASP/MET und HI/MET. Der Gruppenunterschied der Gewichtsveränderung ist statistisch signifikant.

### Unerwünschte Ereignisse

Ein Patient entwickelte unter ASP/MET ein generalisiertes Exanthem, welches als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) gemeldet wurde und zum Ausschluss aus der Beobachtung führte.

### Externe Validität

Die Studienpopulation von PHAZIT<sup>®</sup> war hinsichtlich Alter, Geschlecht und Diabetesdauer vergleichbar mit publizierten Daten aus anderen Studien [10,12,13]. Die klinischen Charakteristika der ITT-Population zu Beginn dieser Beobachtung wurden zudem mit einer repräsentativen Population unter SIT unter Praxisbedingungen verglichen, wobei als Referenz die Daten der TEMPO-Studie<sup>®</sup> herangezogen wurden (Tab. 3) [11,14]. Somit bestätigt der Vergleich zwischen PHAZIT<sup>®</sup> und anderen Studienprojekten die externe Validität der präsentierten Ergebnisse, was auf eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse in die tägliche Praxis hindeutet.

### Diskussion

Die vorliegende Beobachtungsstudie bestätigt, dass mit einer supplementären Insulintherapie eine effektive Therapie des Typ-

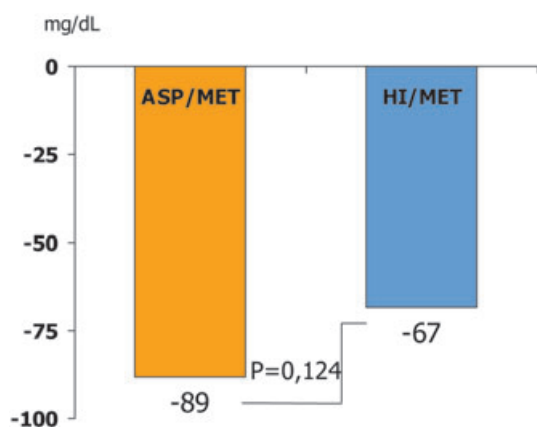


Abb. 3 Veränderung des postprandialen (innerhalb 60 Minuten nach der Mahlzeit) Blutzuckers (in mg/dL, adjustiert auf die Baseline-Werte) in der ITT-Population nach 26 Wochen Therapie mit ASP/MET und HI/MET. Der Gruppenunterschied der Reduktion der postprandialen Blutzuckerwerte ist statistisch nicht signifikant.

2-Diabetes möglich ist. Sowohl mit der Kombination ASP/MET als auch mit HI/MET ergab sich eine deutliche HbA<sub>1c</sub>-Reduktion (um 1,72% bzw. 1,57%). Im Vergleich zwischen ASP/MET und HI/MET fanden sich allerdings zwei klinisch bedeutende Unterschiede: Zum einen konnte mit ASP/MET eine vergleichbare Stoffwechseleinstellung mit einer um 16% geringeren täglichen Insulindosis erreicht werden als mit HI/MET. Zweitens kam es unter der Kombination HI/MET zu einer Gewichtszunahme, während unter ASP/MET eine Gewichtsabnahme im Verlauf der etwa halbjährigen Behandlung zu verzeichnen war.

Dies ist insofern bemerkenswert, weil in zahlreichen Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes und Versagen einer oralen antidiabetischen Therapie bei Initiierung einer Insulintherapie eine Gewichtszunahme beobachtet wurde [15]. In der vorliegenden Studie wurde unter ASP/MET eine Gewichtsabnahme von 0,3 kg erzielt, während es unter HI/MET zu einer Gewichtszunahme von

0,5 kg kam, und der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsentwicklung war statistisch signifikant.

Die unterschiedliche Gewichtsentwicklung lässt sich möglicherweise mit dem geringeren Insulinverbrauch (zwischen ca. 3 E/Tag und ca. 6 E/Tag im Studienverlauf) in der ASP/MET Gruppe erklären. Zusätzlich könnte sich die Insulinierung unter ASP mit einem schnelleren Wirkbeginn und einer kürzeren Wirkdauer als bei HI positiv auf die Gewichtsentwicklung ausgewirkt haben. Dabei ähneln die niedrigeren Insulinspiegel zwischen den Mahlzeiten unter ASP/MET dem physiologischen Wirkprofil mehr als unter HI/MET, womit ein Beitrag zur besseren Gewichtskontrolle geleistet wird.

Da eine SIT die beim Typ-2-Diabetes noch vorhandene physiologische Insulinsekretion unterstützen soll, sind hierzu solche Insulinformulierungen von Vorteil, deren Wirkprofil der physiologischen Insulinfreisetzung möglichst nahe kommt. Mit einem schnellwirksamen Insulin-Analogen kann dieses Konzept sehr viel eher umgesetzt werden als mit Humaninsulin. Als schnellwirkendes Analogon wird Insulin Aspart im Vergleich zu Normalinsulin schneller absorbiert und erreicht in der Hälfte der Zeit maximale Konzentrationen, die doppelt so hoch sind wie bei Humaninsulin, wobei die Verweilzeit verkürzt ist [16]. Dem entspricht, dass eine große Mehrheit (83%) der mit ASP/MET behandelten Patienten auf einen Spritz-Ess-Abstand verzichtete, während dies in der HI/MET Gruppe nur bei 23% der Patienten der Fall war. Der Verzicht auf die Einhaltung eines SPEA ermöglicht eine flexiblere Tagesgestaltung, was für den Diabetespatienten eine Erhöhung der Lebensqualität bedeutet. Als positive Zusatzeffekte könnten sich eine verbesserte Compliance mit dem Therapieregime sowie eine Erhöhung der Sicherheit der Insulinbehandlung aufgrund der engen Kopplung von Injektion und Mahlzeit ergeben.

Die nach 26 Wochen SIT in beiden Gruppen beobachteten Nüchternblutzuckerwerte von etwa 130 mg/dL verweisen auf eine Op-

Tab. 3 Vergleich der Baseline-Parameter für die Population der PHAZIT<sup>®</sup> (ITT) und der entsprechenden Population (Typ-2-Diabetiker unter SIT mit OAD) in der TEMPO-Studie<sup>®</sup>; Mittelwerte (Standardabweichung)

Variable	PHAZIT (n = 615)	TEMPO (n = 87)	p-Wert
Alter (Jahre)	62,0 (9,4)	58,4 (9,8)	<b>0,001*</b>
Diabetesdauer (Jahre)	9,7 (6,5)	10,1 (7,5)	0,586
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,8 (1,1)	8,5 (1,9)	0,108
Nüchtern-BZ (mg/dL)	173 (53)	169 (44)	0,680
Postprandialer BZ (mg/dL)	211 (60)	209 (78)	0,828
Gewicht (kg)	89,5 (17,6)	91,6 (20,2)	0,321
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,4 (5,6)	31,7 (6,3)	0,577
Triglyzeride (mg/dL)	241 (206)	252 (247)	0,674
Gesamt-Cholesterin (mg/dL)	219 (85)	222 (47)	0,772
HDL-Cholesterin (mg/dL)	50 (15)	48 (16)	0,310
LDL-Cholesterin (mg/dL)	129 (46)	128 (34)	0,748
RR systolisch (mmHg)	143 (18)	145 (17)	0,310
RR diastolisch (mmHg)	83 (9)	86 (10)	0,022

Signifikante Unterschiede (p < 0,01) zwischen beiden Populationen sind mit \* gekennzeichnet

timierungsmöglichkeit der Insulintherapie. Bei denjenigen Patienten, die unter einer SIT deutlich erhöhte Nüchternblutzuckerwerte aufweisen, könnte die Kombination der SIT mit einem niedrig dosierten Basalinsulin helfen, die Stoffwechseleinstellung weiter zu verbessern.

Legt man die Resultate aus der UKPDS hinsichtlich der Absenkung des Risikos von makro- bzw. mikrovaskulären Komplikationen aufgrund einer HbA<sub>1c</sub>-Reduktion zugrunde [17], so wurde in der vorliegenden Studie trotz des auf 6 Monate beschränkten Beobachtungszeitraums – zumindest temporär – eine Risikoreduktion in erheblichem Ausmaß erzielt. Unter der Annahme dass die erreichten Stoffwechselverbesserungen auch über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten sind, kann eine SIT somit zu einer deutlich verbesserten Perspektive hinsichtlich diabetischer Spätkomplikationen führen.

## Folgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine SIT mit Insulin Aspart in Kombination mit Metformin als wirksame Therapieform zur Behandlung des Typ-2-Diabetes betrachtet werden kann, bei der vergleichbare Stoffwechsellergenergebnisse mit ca. 16% weniger Insulineinsatz erreicht werden als unter der Kombination von Humaninsulin und Metformin. Im Vergleich zu HI/MET ist unter ASP/MET eine günstigere Gewichtsentwicklung zu verzeichnen. Langzeituntersuchungen könnten aufzeigen, ob die erreichten Stoffwechselverbesserungen und die damit verbundene Risikoreduktion auch aufrechterhalten werden können.

## Literatur

- 1 Tanenberg RJ. Transitioning pharmacologic therapy from oral agents to insulin for type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 541 – 553
- 2 Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755 – 772
- 3 Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1997; 102: 99 – 110
- 4 Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721 – 749
- 5 Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human pre-mix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1023 – 1027
- 6 Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, Madsbad S. Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000; 37: 41 – 46
- 7 Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner RH. (Hrsg). In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Auflage (Mai 2000).
- 8 Schuhmacher M, Schulgen G. Kontrollierte klinische Studien. In: Methodik klinischer Studien. Heidelberg: Springer Verlag, 2002
- 9 Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *NEJM* 2000; 342: 1878 – 1886
- 10 Altenhofen L, Haß W, Oliveria J. In: Modernes Diabetesmanagement in der ambulanten Versorgung. Deutscher Ärzteverlag, Köln: 2002
- 11 Bierwirth RA, Kron P, Lippmann-Grob B et al. Die Tempo-Studie®: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetesspezifischer Risikoprofile. *Diabetes und Stoffwechsel*, 2003; 83 – 94
- 12 Bierwirth RA, Funke K, Grüneberg M et al. Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes: Eine ökonomische Perspektive. *Diabetes und Stoffwechsel* 2003; 12: 135 – 144
- 13 Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der Code-2®-Studie. *Dtsch med Wochenschr* 2001; 126: 585 – 589
- 14 Lippmann-Grob B, Bierwirth RA, Kron P, Leinhos B, Funke K, Huptas M, Gruneberg M, Weich KW, Munscher C, Potthoff F. Patientenklassifikation und Risikoprofilanalysen bei Typ-2-Diabetikern in der Schwerpunktpraxis. Ergebnisse der TEMPO-Studie®. *Dtsch med Wochenschr* 2004; 129: 75 – 81
- 15 Heller S. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65 Suppl. 1: S23 – 27
- 16 Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 641 – 659
- 17 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405 – 412