Institut für Diabetes-Technologie an der Universität Ulm
Wissenschaftliche Leiterin: Prof. Dr. Cornelia Haug

Unterschiede in der Hypoglykämiehäufigkeit bei mit Insulin Glargin behandelten Typ-2-Diabetikern, gemessen mit der kontinuierlichen Gewebeglukosemessung (CGMS® System von Medtronic MiniMed) im Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle

- Ergebnisse der großen, praxisorientierten, klinischen SAFIR-Studie -

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Bettina Petersen, geb. Hechler
geboren in Schleswig

Ulm
2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Cornelia Haug

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Tag der Promotion: 25.10.2005

Für Knut

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis 4
Abkürzungsverzeichnis 6
1. Einleitung 7
1.1. Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus 9
1.2. Insuline bzw. Insulinanaloga 12
1.3. Kontinuierliche Gewebeglukosemessung 16
1.4. Möglichkeiten der kontinuierlichen Gewebeglukosemessung 19
1.5. Zielsetzung 20
2. Material und Methodik 22
2.1. Studiendurchführung 22
2.2. Involvierte Teams 23
2.3 Trainingsveranstaltungen vor Studienstart 24
2.4. Patienten 26
2.5. Studienprotokoll 28
2.6. Dosierung und Titration der Studienmedikation 31
2.7. Verwendete Messgeräte 32
2.7.1. System zur kontinuierlichen Gewebeglukosemessung (CGMS) 32
2.7.1.1. CGMS Datentransfer und Qualitätsbeurteilung 34
2.7.2. Blutzuckermessgerät (Accu-Check® Sensor) 35
2.7.3. HbA_{1c}-Bestimmungsmethoden 36
2.7.3.1. DCA 2000®+ Analysengerät 36
2.7.3.2. A1cNow Gerät 37
2.8. Statistik 38
2.8.1. Fallzahlberechnung 40
2.9. Studienmedikation 40
2.10. Zielparameter 41
3. Ergebnisse 44
3.1. Patienten der SAFIR-Studie 44
3.2. Diabetische Stoffwechseleinstellung 50
3.3. Kontinuierliche Gewebeglukosemessung 54
3.3.1. Qualität der CGMS-Daten 54

3.3.2. CGMS-Daten im Vergleich zu 8-Punkt-Tagesprofilen 56
3.4. Sekundärziele 58
3.5. Zielsetzung 65
4. Diskussion 68
4.1. Zentren und Patienten 68
4.2. Unerwünschte Ereignisse sowie symptomatische Hypoglykämien 69
4.3. Qualität der Blutzuckereinstellung 71
4.4. Sekundärziele 73
4.5. Zielsetzung 77
4.6. Schlussfolgerung 80
5. Zusammenfassung 81
6. Anhang 83
7. Literaturverzeichnis 93
Abbildungsverzeichnis 104
Tabellenverzeichnis 106

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ATC	Anatomical Therapeutical Chemical Classification (deutsch: Anatomische therapeutisch chemische Klassifikation)
AUC	Area under the curve (deutsch: Fläche unter der Messkurve)
BZSK	Blutzuckerselbstkontrolle
BMI	Body Mass Index
CGMS	Continuous glucose monitoring system (deutsch: Kontinuierliches Gewebeglukosemeßsystem)
CRF	Case Report Form (deutsch: Patienten-Prüfbogen)
CRO	Contract Research Organisation (deutsch: Dienstleistungsunternehmen der Pharmazeutischen Industrie)
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
FAS	Full Analysis Set (statistischer Ausdruck)
FBG	Fasting blood glucose (deutsch: Nüchternblutzucker)
GCP	Good clinical practice (deutsch: Gute klinische Praxis)
HbA_{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin A_1 ($\alpha_2\beta_2$)
HOE 901	Rekombinantes 21^A-gly-30^Ba-L-arg-30^B b-L-Arg-Humaninsulinanalogon
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, 9. Revision, Clinical Modification
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
IGT	Impaired Glucose Tolerance (deutsch: Glukosetoleranzstörung)
IU	International Unit (deutsch: Internationale Einheit)
MAD	Mean Absolute Difference (deutsch: Mittlere Absolute Abweichung)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
r	Correlation coefficient (deutsch: Korrelationskoeffizient)
SAD	Spezialaußendienst Diabetologie
SAF	SAFety Analysis Set (statistischer Ausdruck)
SD	Standard Deviation (deutsch: Standardabweichung)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t	Time (deutsch: Zeitpunkt)
TEAE	Treatment emergent adverse event (deutsch: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organisation (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)

1. EINLEITUNG

Diabetes mellitus beschreibt eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch eine Erhöhung der Blutzuckerwerte charakterisiert wird. Ursachen dafür können in einer verminderten Insulinsekretion, einer mangelnden zellulären Insulinwirkung oder einer die Kombination beider Faktoren liegen. Die chronische Hyperglykämie kann zu einer Vielzahl von Organschäden bis hin zum Organversagen führen, besonders davon betroffen sind Netzhaut, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße (Ceriello 2003). Der Typ-1-Diabetes mellitus ist durch einen absoluten Insulinmangel charakterisiert, der durch eine autoimmune Zerstörung der pankreatischen Betazellen (Langerhansschen Inselzellen) verursacht wird. Davon betroffen sind circa 5 – 7 % aller Diabetespatienten in Deutschland (Mehnert et al. 2003, Schatz 2004). Auf den Typ-1-Diabetes mellitus wird im Folgendem nicht weiter eingegangen. Bei der hier beschriebenen Studie wurden ausschließlich Patienten, die an einem Typ-2-Diabetes mellitus erkrankt sind, aufgenommen.

Der Diabetes mellitus Typ 2 stellt eine chronische Erkrankung dar, die mit einer Prävalenz von circa 6-7% in den westlichen Ländern weit verbreitet ist und in Deutschland die häufigste Diabetesform darstellt. Wild et al. 2004 gehen davon aus, dass die Häufigkeit des Diabetes mellitus von 171 Millionen Betroffenen im Jahr 2000 auf 366 Millionen Erkrankte im Jahre 2030 ansteigen wird. Typ-2-Diabetiker entwickeln in der Regel eine Kombination von zwei pathophysiologischen Defekten des Stoffwechsels. Zum einen entstehen Störungen der Insulinsekretion der pankreatischen Betazellen bei den zu meist übergewichtigen Patienten. Zum anderen kommt es zu einer Einschränkung der Insulinwirkung, der sogenannten Insulinresistenz. Diese führt an den wichtigsten Zielgeweben (Skelettmuskel, Leber, Fettgewebe) überwiegend zu einer Dysbalance zwischen Insulinangebot und Insulinbedarf, wobei die primäre Störung bis heute kontrovers diskutiert wird. Beide Faktoren, Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung, sind im pathologischen Befund der Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt und vermögen, sich gegenseitig auszulösen. Die fortschreitende Reduktion der Betazellfunktion und der daraus resultierende Insulinmangel führt zur Hyperglykämie, die im frühen Stadium ausschließlich nach Mahlzeiten in Form einer Glukosetoleranzstörung auftritt. Nach den gültigen WHO-Kriterien wird diese als „ab-

norme Nüchternglukose“ (Impaired Fasting Glucose, IFG) bei ≥100 mg/dl (≥5,6 mmol/l) und ≤110 mg/dl (≤6,1 mmol/l) für kapillares Vollblut definiert. Für eine vollständige Diagnose der Glukosetoleranzstörung (Impaired Glucose Tolerance, IGT) steht ein oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT) mit einer standardisierten 75-g-Glukose-Belastung zur Verfügung. Für eine Manifestation der IGT haben hierzu eine abnormalen Nüchternglukose ≥110 mg/dl (≥6,1 mmol/l) und ein 2-Stunden-Glukosewert zwischen ≥140 mg/dl (≥7,8 mol/l) und ≤200 mg/dl (≤11,1mol/l) vorzuliegen (beide Werte gelten bei kapillarem Vollblut). Diabetes mellitus manifestiert sich bei einem Ergebnis der Nüchternglukose (kapillares Vollblut, ≥110 mg/dl (≥6,1 mmol/l)) oder einem 2-Stunden-Glukosewert ≥200 mg/dl (≥11,1 mol/l, Angaben für kapillares Vollblut, Alberti et Zimmet, 1998). Diverse Organisationen (z. B. International Diabetes Federation, IDF) und nationale Verbände (z. B. Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG, American Diabetes Association, ADA) weichen von den hier aufgeführten WHO-Kriterien geringfügig ab. Die Erstdiagnose wird häufig erst sechs bis sieben Jahre nach Diabetes-Manifestation erstellt. In diesem Zeitraum bleibt das Krankheitsbild unerkannt und mithin untherapiert (ADA 2005, DDG 2003, IDF1998-1999, Mehnert 1998, Mehnert et al. 2003, Schatz 2004).

Der Diabetes mellitus Typ 2 bezeichnet eine multifaktorielle Erkrankung, die in den häufigsten Fällen mit zentraler Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie und weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist. Durch die dauerhaft auftretenden Hyperglykämien werden verschiedene langfristige Folgeerkrankungen begünstigt und gefördert; 20-30% der Patienten präsentieren sich bereits bei Erstdiagnose mit diabetischen Folgeerkrankungen. Diese unterscheiden sich nach Art der Komplikation. Zum einem entstehen mikrovaskuläre Komplikationen wie die diabetische Retinopathie, die diabetische Neuropathie und diabetische Nephropathie. Zum anderen bilden sich makrovaskuläre Komplikationen, vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien. Die Folgeerkrankungen der Makroangiopathien, wie z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall, minimieren Lebensqualität und Lebenserwartung. Primäres Ziel der Behandlung besteht deshalb in einer weitgehenden Normalisierung des Blutglukosespiegels. Mit den hierzu zutreffenden Maßnahmen gilt es das Einsetzen und das Fortschreiten der Folgeerscheinungen zu verzögern bzw. zu verhindern. Die UKPDS Studie (bei Typ-2-Diabetikern) wie auch die DCCT Studie

(bei Typ-1-Diabetikern) haben unter anderem gezeigt, dass die Optimierung der Blutglukoseeinstellung - gemessen am HbA_{1c} - die Inzidenz der diabetischen Folgeerkrankungen reduziert sowie die Symptome verbessert und damit die Lebensqualität der Betroffenen fördert (Ceriello 2003, Mehnert 1998, Mehnert et al. 2003, Schatz 2004, UKPDS Group 1998, Turner et al. 1996, DCCT Group 1993).

1.1. Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

Ziel der Diabetesbehandlung nach den derzeitigen Empfehlungen der deutschen Diabetes-Fachgesellschaft sowie den internationalen Diabetesorganisationen (ADA 2005, IDF 1998-1999) ist die Normalisierung des Blutglukosespiegels, die allgemein durch den Nüchternblutzuckerwert (NBZ) und den HbA_{1c}-Wert definiert wird. Der NBZ, morgens direkt nach dem Aufstehen und vor jeder Nahrungsaufnahme gemessen, spiegelt eine Momentaufnahme der Stoffwechselsituation wieder. Beim HbA_{1c}-Wert handelt es sich vorwiegend um am N-terminalen Valin der β-Kette mit Glukose nicht-enzymatisch glykiertes Hämoglobin A. Die nicht-enzymatische Glykierung beschreibt eine chemische Reaktion zwischen Glukose und primären Aminogruppen von Proteinen, hier dem Hämoglobin A. In zwei aufeinanderfolgenden Schritten wird das HbA_{1c} gebildet. In der ersten Reaktion entsteht ein noch labiles Zwischenprodukt, das bei Absinken des umgebenden Blutzuckers wieder in seine Ausgangsbestandteile zerfällt. Daher führen kurz dauernde Blutzuckererhöhungen nicht zur einer messbaren HbA_{1c}-Wert-Erhöhung. In der folgenden Umlagerungsreaktion wird die Glukose-Protein-Verbindung innerhalb von Stunden chemisch stabilisiert. Bedingt durch die Erythrozytenlebensdauer von circa 120 Tagen wird der HbA_{1c}-Wert zur Beurteilung der Blutglukosekonzentration der letzten zwei bis drei Monate zugrunde gelegt. Bei gesunden Erwachsenen beträgt der HbA_{1c}-Wert, je nach verwendeter Messmethode, circa 4 – 6% des Gesamthämoglobins (Mehnert et al. 2003).

Das übliche Behandlungsschema des Typ-2-Diabetes führt über eine anfängliche Änderung der Lebensgewohnheiten durch Diät und Bewegung zu einer anschließenden Behandlung mit oralen antidiabetischen Medikamenten (OAD, Orale Antidiabetika).

Abbildung 1 zeigt schematisch der Verlauf der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus. Im folgenden wird auf die wichtigsten Therapieschritte kurz eingegangen, wobei sich diese im Praxisalltag durchaus unterscheiden können.

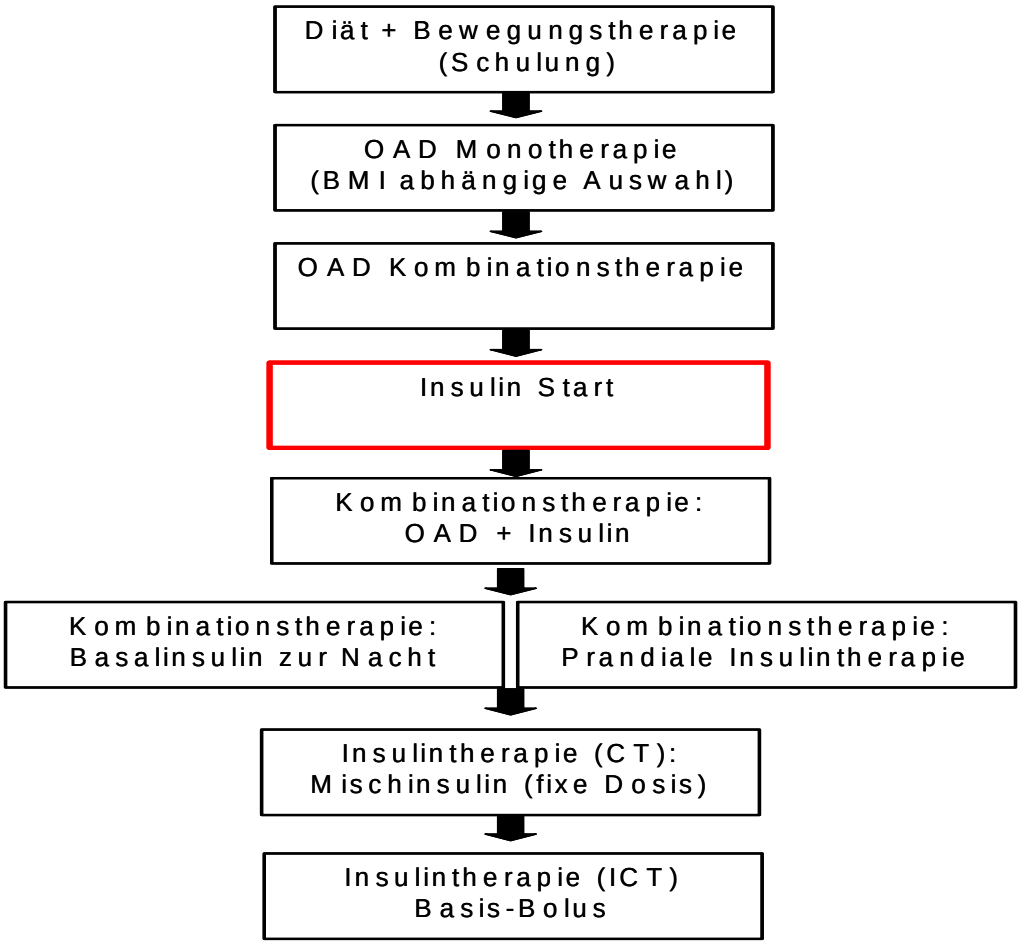

Abbildung 1: Schematische, vereinfachte Übersichtsdarstellung in Form eines Fluss-Diagramms zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus

Im allgemeinen beginnt die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Monotherapie mit Glibenclamid oder anderen Sulfonylharnstoffen. Bei übergewichtigen Patienten wird empfohlen, die Behandlung mit Metformin zu beginnen, da diese Wirksubstanz keine weitere Gewichtszunahme begünstigt. Metformin gehört zur Klasse der Biguanide. Der Wirkmechanismus wird über eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und eine Verminderung der Insulinresistenz, vorwiegend in der Leber und der Skelettmuskulatur, dargestellt. Die Analyse der UKPDS hat eine Reduktion der makrovaskulären Komplikationen durch Verbesserung der Stoffwechseleinstellung unter Metforminbehandlung gezeigt (UKPDS Group 1998, Turner et al.

1996). Die Sulfonylharnstoffe dagegen stimulieren im allgemeinen die Insulinsekretion und nur Glimepirid wird ein weiterer Effekt auf die Insulinresistenz zugeschrieben. Führt die Monotherapie mit den eingesetzten oralen Antidiabetika nicht zu den gewünschten Ziel-Blutzuckerwerten, ist eine Kombinationstherapie indiziert. Hierzu können neben α-Glukosidasehemmern in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen auch Glitazone oder Metformin verordnet werden (DDG 2003).

Die nächste Stufe der Therapieerweiterung erfolgt mit einem Insulinstart. Hierzu bietet sich die Möglichkeit, die oralen Antidiabetika beizubehalten und durch die Gabe eines basalen Verzögerungsinsulins zu ergänzen. Alternativ zu diesem Therapiekonzept steht eine prandiale Insulintherapie zur Verfügung unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika. Eine weitere Therapieform stellt die Absetzung der oralen Medikamente bei gleichzeitiger Einsetzung einer festen Insulinmischung dar. Diese besteht aus einer Mahlzeiten-Insulinkomponente (normales (Alt-)Insulin, kurzwirkendes Insulinanalogon) und einem Verzögerungsinsulin und wird als konventionelle Insulintherapie (CT) bezeichnet. Durch die gewichtsgünstigen Eigenschaften wird auch hier das Metformin häufig beibehalten. In Abbildung 1 ist gleichwohl eine Darstellung gewählt, bei der die CT erst nach einem Versagen der genannten Kombinationstherapien einsetzt. Dies entspricht der Empfehlung der evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG 2003). Wird durch die bis dahin initiierten Maßnahmen das Therapieziel nicht erreicht, so empfiehlt sich für einen Teil der Typ-2-Diabetiker eine intensivierte konventionelle Insulintherapie. Die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) versucht, die physiologische Insulinkinetik nachzuahmen und stellt die bevorzugte Option für eine Normalisierung des Blutglukosespiegels dar. Dieses setzt einen guten Kenntnisstand der Patienten über die Ernährung, deren Zusammensetzung und den daraus resultierenden therapeutischen Maßnahmen voraus. In der Regel besteht die Therapieform aus einer Insulingabe zu den Mahlzeiten (Bolus) und ein oder zwei Injektionen eines intermediärem bzw. langwirksamen Insulins (Basis). Dieses wird als Bolus-Basis-Schema bezeichnet. Durch die intensivierte konventionelle Insulintherapie besteht die Möglichkeit, das hyperglykämische Blutglukoseprofil wieder auf ein nahezu normnahes Niveau zu reduzieren (ADA 2005, DDG 2003, UKPDS Group 1998, Turner et al. 1996, Nationale Versorgungsleitlinie 2002, IDF 1998-1999, Mehnert et al. 2003, Reaven 1988).

Die gültigen nationalen und internationalen Therapieempfehlungen gehen zur Zeit davon aus, dass Typ-2-Diabetiker eine normnahe Einstellung des Blutglukosespiegels bei einem HbA_{1c} Wert ≤6,5 % erreichen. Die intensivierte konventionelle Insulintherapie wird oft als Goldstandard der Insulintherapie angesehen, wird aber vielfach von Patienten und Ärzten, wenn gleich medizinisch indiziert, abgelehnt. Dieses liegt prioritär in der Angst vor Hypoglykämien, insbesondere vor dem Auftreten der nächtlichen Hypoglykämien. Die Unterzuckerungen sind in der Regel von Symptomen wie Zittern, Herzklopfen, Schwitzen, Hungergefühl, Verwirrungen und Schwächezuständen begleitet. Treten allerdings schwere Hypoglykämien auf, können sie zu Krampfanfällen und Koma bis hin zum Apoplex führen (ADA 2005, Cryer 2002, Cryer 2004, DDG 2003, IDF 1998-1999, Nationale Versorgungsleitlinie 2002, Mehnert et al. 2003).

1.2. Insuline bzw. Insulinanaloga

Seit der Gewinnung von Insulin aus Pankreasextrakten im Jahr 1921 durch Banting und Best gibt es Bestrebungen, die Qualität des gewonnenen Insulins für die Behandlung des Diabetes mellitus zu verbessern. Anfangs fokusierten sich die Bemühung auf die Optimierung der Reinigungsverfahren und die Insulingewinnung aus den Pankreata verschiedener Spezies. Im weiteren Forschungsprozess wurden Veränderungen am Insulinmolekül selbst entwickelt sowie Substanzen entdeckt, die die Wirkdauer des Insulins verlängerten bzw. verkürzten. Daneben konzentrierte sich die Forschung auf Verbesserungen des Wirkeintritts und der Wirkmaxima.

Im folgenden wird auf Normalinsulin, kurzwirksames Insulinanaloga und auf die Verzögerungsinsuline NPH-Insulin und Insulin Glargin eingegangen.

Bei dem sogenannten Normal-(Alt-)Insulin handelt es sich um gentechnisch aus Escherichia coli (K12) Bakterien hergestelltes Humaninsulin, das in Abhängigkeit von der Dosis eine Wirkdauer von circa vier bis sechs Stunden und ein Wirkmaximum nach zwei bis drei Stunden erreicht. Das Normal-Insulin wird überwiegend zu den Mahlzeiten, d.h. als präprandiales Insulin oder als Korrekturinsulin bei erhöhten Blut-

zuckerwerten eingesetzt. Hierbei ist jedoch zu beachten, das dieses Insulin eine „lag-phase“ von 30-45 min besitzt. Dies entspricht der Zeit zwischen subkutaner Injektion und Wirkeinsatz (Mehnert et al. 2003).

Die Entwicklung von kurzwirksamen Insulinanaloga (Insulin Lispro, Insulin Aspart) führt zu Humaninsulinmolekülen mit Veränderungen am C-Terminus der β-Kette. Bei Insulin Glulisine wird eine weitere Substitution an dritter Position der β-Kette vorgenommen. Diese Veränderungen führen bei allen drei Insulinmolekülen zu einer schnelleren Verfügbarkeit, die im Mittel bei 15-30 Minuten liegt. Dadurch verkürzt sich der Spritz-Ess-Abstand deutlich. Das Wirkmaximum ist bereits nach 60-90 Minuten erreicht und die Wirkdauer beträgt circa drei bis vier Stunden (Mehnert et al. 2003).

Das Neutrale Protamin Hagedorn Insulin (NPH-Insulin) ist seit circa 50 Jahren auf dem Markt und besitzt ein intermediäres Wirkungsprofil mit maximaler Wirksamkeit nach circa sechs Stunden. Das Peptid Protamin reagiert stark basisch und bindet das sauer reagierende Insulinmolekül. Durch in der Lösung enthaltene geringe Mengen von Zinkionen bilden sich bei einem neutralen pH-Wert amorphe Präzipitate. Der Verzögerungseffekt entsteht bei subkutaner Injektion, wobei das Insulin von den Protaminmolekülen abdiissoziert. Das Protamin wird durch fibrinolytische Gewebsenzyme gespalten und anschließend abgebaut. Die Eigenschaften des NPH-Insulins entsprechen somit nicht den physiologischen Bedürfnissen und Anforderungen an ein basales Verzögerungsinsulin ohne ausgeprägtes Wirkmaximum. Es kommt dadurch häufig zu den von Patienten und Ärzten gefürchteten Hypoglykämien. Zur Verhinderung dieser Komplikation richtetet sich die Forschung auf die Entwicklung eines langwirksamen Insulins aus, das mit flachem Wirkprofil über 24 Stunden die physiologische, basale Insulinsekretion nachahmt (Amiel 1998, Bradely 1994, Bradely et Speight 2002, Cryer 2002, Cryer 2004, Fanelli et al. 2004, Heinemann 2000, Mehnert et al. 2003, Porcellati et al. 2004, Testa et al. 1998, Testa et Simonson 1998).

Das Insulinanalogon Insulin Glargin (HOE901, A21(Gly)-B31,32-Di-Arg-Human-insulin, Abbildung 2) ist weltweit zugelassen und in Deutschland seit Mai 2000 auf dem Markt erhältlich. Durch rekombinante DNS-Technologie unter Verwendung des

nicht pathogenen Bakterienstamms Escherichia coli (K 12) wurden zwei Veränderungen am humanen Insulinmolekül vorgenommen:

1. an der α-Kette
2. an der β-Kette.

Die erste Modifikation, das Anfügen von zwei positiv geladenen Arginin-Resten an das C-terminale-NH_2-Ende der β-Kette, führt zu einer Verschiebung des isoelektrischen Punktes von pH 5,4 bei natürlichem Insulin auf pH 6,7 bei Insulin Glargin.
Die zweite Modifikation substituiert Asparagin durch die ladungsneutrale Aminosäure Glycin an Position 21 der α-Kette. Sie führt zu einer stabilen, hexameren Form des Insulinmoleküls. Durch diese Veränderung ist das im leicht sauren Milieu vorliegende Insulinmolekül unter physiologischen subkutanen Bedingungen geringer löslich (Dunn et al. 2003, McKeage et Goa 2001, Rosenstock et Owens 2003).

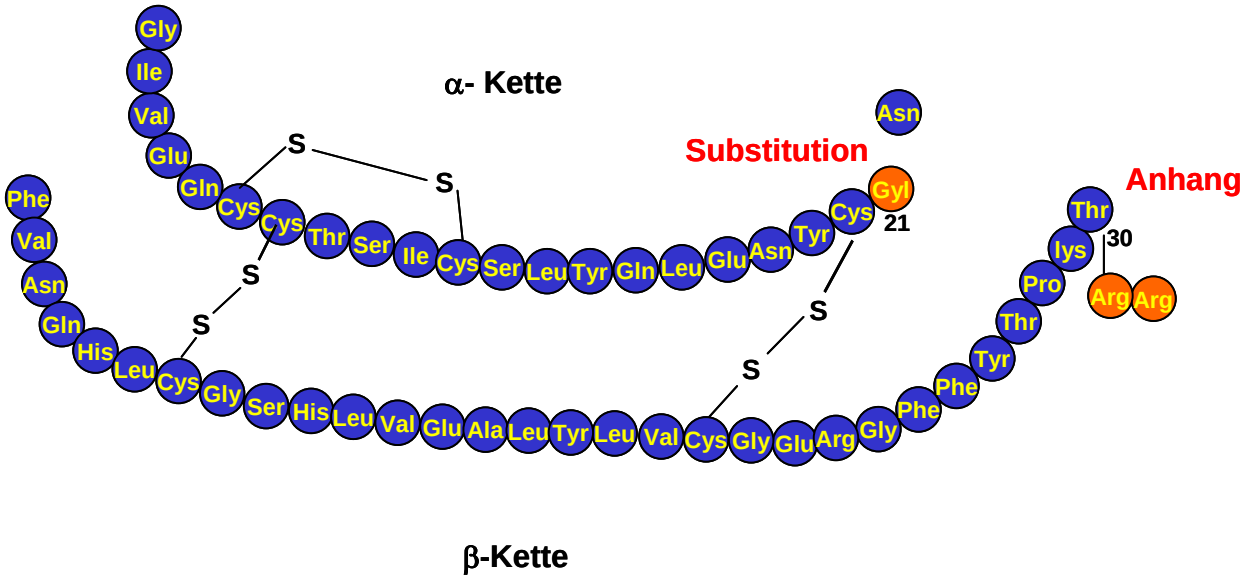

Abbildung 2: Darstellung des Insulin Glargin-Moleküls (A21 (Gly)- B31,32-Di-Arg-Humaninsulin), markiert wurden die zwei Modifikationen (Rot).

In Abbildung 3 ist die Injektion von Insulin Glargin bei einem pH Wert von 4,0 ins Unterhautfettgewebe (pH 7,4) dargestellt. Hier neutralisiert sich die saure Lösung und präzipitiert. Die Zugabe von geringen Mengen Zink (30mg/l) ist notwendig für die Kristallisation im subkutanen Gewebe und führt zu einer weiteren Absorptionsverzögerung. Insgesamt führt die nicht-kristalline Ausfällung zu einer verzögerten Absorption und sorgt damit für ein gleichmäßiges, flaches Wirkungsprofil über 24 Stunden mit einer geringen Variabilität der Insulinresorption aus der Injektionsstelle und folglich einer geringeren Blutglukosevariabilität. Entsprechende Untersuchungen wurden in

verschiedenen Clamp-Studien an gesunden Probanden und Typ-1-Diabetikern durchgeführt. Bedingt durch sein Wirkprofil erlaubt Insulin Glargin die Reduzierung der Injektionsfrequenz von zwei- auf einmal täglich. Die Darreichungsform als klare Lösung erleichtert zudem die Applikation, da anderseits bei der Verwendung von NPH-Insulin-Suspension ein 10-20maliges Mischen zwingend erforderlich ist (Dunn et al. 2003, Heinemann et al. 2000, McKeage et Goa 2001, Luzio et al. 2003, Owens et al. 2000, Rosenstock et Owens 2004, Schernthaner 1997, Scheen 1997, Talaulicar et al. 1996).

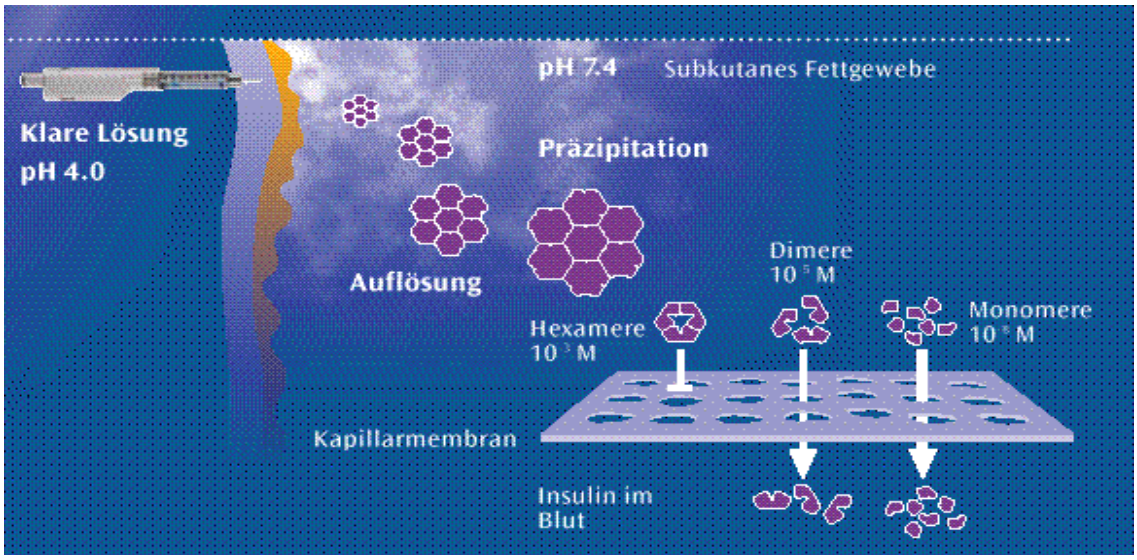

Abbildung 3: Darstellung der Insulin Glargin-Injektion in die Subkutis, anschließende Präzipitation des Insulinmoleküls (Quelle: Aventis Pharma Deutschland GmbH)

Klinische Studien der Phase I bis IV, die in Europa und den USA durchgeführt wurden, haben bei gesunden Probanden, Typ-1- und Typ-2-Diabetikern die Sicherheit und Effektivität von Insulin Glargin nachgewiesen. In einigen dieser Studien wurde Insulin Glargin direkt mit NPH-Insulin verglichen. Dabei fanden sich, bei vergleichbarer Stoffwechseleinstellung - bezogen auf den $HbA1_c$-Wert - geringere Gesamt-Hypoglykämieraten und weniger nächtliche Hypoglykämien für die mit Insulin Glargin behandelten Patienten. In einer Metaanalyse, berechnet aus vier kontrollierten, randomisierten Multizenter-Studien mit 2304 Typ-2-Diabetikern, wurde die geringere Hypoglykämie-Risikorate für die Patienten mit Insulin Glargin-Behandlung bestätigt (Dailey et al. 2003, Dunn et al. 2003, Fritsche et al. 2003, Janka et al. 2005, Massi-

Benedetti et al. 2003, Riddle et al. 2003, Rosenstock et al. 2001, Rosenstock et Owens 2004, Rosenstock et al. 2005, Standl et al. 2005, Yki-Järvinen et al. 2000).

1.3. Kontinuierliche Gewebeglukosemessung

Die aktuelle Diabetestherapie sieht sich mit einem Dilemma konfrontiert. Einerseits hat der Patient die unterschiedlichen Insuline in den korrekten Dosierungen zum jeweils richtigen Zeitpunkt zu injizieren, so dass der Blutglukosespiegel über 24 Stunden dem physiologischen Normal-Profil nachempfunden wird. Anderseits ist die Sicherheit in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern dergestalt zu optimieren, dass eine Gefährdung bei einer normnahen Blutglukoseeinstellung durch hohe Hypoglykämieraten oder schwere Hypoglykämien vermieden wird. Diese beiden Ziele der Diabetesbehandlung erweisen sich oft als widersprüchlich und stützen sich überwiegend auf punktuelle Blutglukose-Selbstmessungen durch den Patienten. Die medizinisch häufig erforderliche intensivierte konventionelle Insulintherapie sollte das physiologischen Blutglukosetagesprofil nachbilden, um damit die nahezu normnahen Blutzucker-Zielwerte erreichen zu können. Die Selbstkontrolle der Blutzuckerwerte durch den Patienten (BZSK) vermag lediglich eine Momentaufnahme der aktuellen Situation zu indizieren, mit der Fluktuationen nur eingeschränkt dargestellt werden können. Vorübergehende, meist nächtliche Hypoglykämien oder auch Hyperglykämien nach den Mahlzeiten werden durch diese Methode nicht zuverlässig erfasst (Bode et al.1999, Bode 2000, Bode et al. 2000, Cheyne et Kerr 2002, Gross et al. 2000, Gross et Mastrototaro 2000, Gross et ter Veer 2000, Kaufman et al. 2001, Kaufman et al. 2002, Mastrototaro 1999, Mastrototaro 2000, Mehnert 1998, Mehnert et al. 2003, Zick 2002).

Im Juni 1999 wurde ein Messgerät zur kontinuierlichen Glukosemessung von der FDA zugelassen, das seit circa vier Jahren auch in Deutschland zum Einsatz kommt. Hierbei handelt es sich um das System zur kontinuierlichen Gewebeglukosemessung (continuous glucose monitoring system, CGMS® system) von Medtronic MiniMed, Abbildung 4). Diese Technik erlaubt, den Verlauf der Gewebeglukosespiegel kontinuierlich bis zu 72 Stunden im Detail zu erfassen. Ausschläge über oder unter definierte Zielwerte lassen sich für einen Glukose-Bereich von 40-400 mg/dl darstellen (Mastrototaro 1999, Mastrototaro 2000).

Der tragbare Glukosemonitor wird über ein verbindendes Kabel mit dem sterilen, einmal verwendbaren, subkutan applizierten Glukosesensor über einen Stecker verbunden. Der Glukosesensor besteht aus einer kleinen sterilen und flexiblen Elektrode, die in das Unterhautfettgewebe mittels einer Einstechhilfe, dem sogenannten Inserter, appliziert wird. Der Glukosesensor misst bis zu 72 Stunden einen elektrischen Strom und besteht aus einer Platin-Elektrode. Die Elektrode ist von einer Membran umgeben, die mit dem Enzym Glukoseoxidase beschichtet ist. Der ganze Komplex – Platin-Elektrode und beschichtete Membran – wird von einer weiteren für Glukose semipermeablen Schutzmembran umhüllt. Der Glukosesensor zeichnet sich durch ein hohes Maß an Verträglichkeit aus. Zum Verarbeitung der gesammelten Daten wird eine Com-Station mit einem Computer mit entsprechender Software verbunden (Mastrototaro 1999, Mastrototaro 2000).



Abbildung 4: Links: CGMS Monitor mit Sensor, verbunden über Kabel
Rechts: CGMS Monitor in der Com-Station (Quelle Medtronic MiniMed Deutschland GmbH)

Bei längerem Einsatz der enzymatischen Glukosesensoren kommt es allerdings zu einer abnehmenden Sensitivität, die ein beständiges Absenken der Stromstärke verursacht. Um diese Sensordrift zu minimieren, benötigt das CGMS mindestens vier Kalibrierungsmessung pro Tag. Die kapillaren Blutzucker-Vergleichswerte sollten möglichst zu verschiedenen Tageszeiten ermittelt werden, um eine große Bandbreite der Glukosewerte für die Kalibrierung zu liefern (Bode et al.1999, Bode 2000, Bode et

al. 2004, Gerritsen 2000, Gross et al. 2000, Gross et Mastrototaro 2000, Gross et ter Veer 2000, Mastrototaro 1999, Mastrototaro 2000, Nybäck-Nakell et al. 2004).

Die im CGMS verwendeten Glukosesensoren messen nicht Plasma- oder Blutglukose, sondern die Glukose der interstitiellen Gewebeflüssigkeit. Obwohl die exakte Beziehung zwischen „Blut“ und „Gewebeflüssigkeit des Interstitiums“ noch nicht bis ins Detail verstanden ist, weiß man, dass bedingt durch die Diffusion der Glukose durch die Blutgefäßwände ins Interstitium ein Gleichgewicht entsteht. In der Literatur finden sich Angaben von 20 bis 110% zu den Unterschieden zwischen interstitieller Glukose-Konzentration und Plasma-Glukose-Konzentration abhängig von den angewandten Meßmethoden (Pickup et al. 1989, Rebrin et al. 1999, Service et al. 1997, Sternberg et al. 1996, Thomé-Duret et al. 1996). Pickup et al. 1999 postulierten, dass sich die Glukose, gemessen im subkutanen Interstitium mit implantierbaren Sensoren, während der meisten Messungen proportional zur Blutglukose verhält. Die Ergebnisse der Pilotstudien und der ersten Arbeiten unter Einsatz des CGMS zeigten eine gute Korrelation zwischen den Blutglukosewerten (erfasst durch die Patientenselbstkontrolle) und den Gewebeglukosenwerten (Bode et al.1999, Bode 2000, Bode et al. 2000, Gross et al. 2000, Gross et Mastrototaro 2000, Gross et ter Veer 2000). In Tierversuchen sowie in Arbeiten mit Gesunden und Diabetikern finden sich eine „lag time“ zwischen Blutglukose und Gewebeglukose mit Angaben von 0 bis 45 min (Aussedat et al. 2000, Boyne et al. 2003, Pickup et al. 1989, Quinn et al. 1995, Rebrin et al. 1999, Schmidtke et al. 1998, Sternberg et al. 1995, Thomas et al. 1998). Die „Lag time“ ist die Zeitdauer, die benötigt wird, um die Änderungen in der Blutglukose auch in der interstitiellen Flüssigkeit wiederzufinden. Die dabei beschriebene Verzögerung liegt bei steigender Glukose im Normalfall bei circa zehn Minuten, in denen die Gewebeglukose der Blutglukose verzögert folgt (Thomé-Duret et al. 1996, Wientjes et al. 2001). Durch die Kalibrierung der Gewebeglukose mittels der Blutzuckerwerte des kapillaren Vollbluts (BZSK) wird der Blutglukoseverlauf wiedergespiegelt. Mit einer Reihe von Experimenten konnte ein kinetisches Modell zur mathematischen Darstellung des Glukosegleichgewichts zwischen Plasmaglukose und Glukose im Interstitium entwickelt werden (Rebrin et al. 1999). Das CGMS arbeitet nach diesem Prinzip der korrelativen Beziehung zwischen interstitieller und Plasma-Glukose-Konzentration. Das zur Zeit erhältliche CGMS verfügt über keine Echtzeitanzeige der Glukosewerte, so dass die aufgezeichneten Glukoseprofile nur für eine retrospektive

Betrachtung in Frage kommen. Für diesen Umstand stellt sich daher das Problem der Verzögerung zwischen Plasmaglukose und Glukose im Interstitium nicht dar. Dies ist aber zweifelsohne für eine zuverlässige Echtzeitanzeige mit daraus resultierenden Handlungen unbedingt zu lösen (Bode et al. 2004, Hamann et al. 2003, Zick 2002).

1.4. Möglichkeiten der kontinuierlichen Gewebeglukosemessung

Die aktuell verfügbaren Publikationen über den Einsatz verschiedener kontinuierlicher Meßsysteme behandeln mehrheitlich Untersuchungen von Typ-1-Diabetikern. Diese zeigen insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen das Vorhandensein von bisher unerkannten Hypoglykämien und Hyperglykämien. In einigen Publikationen dargestellt, vermögen die Informationen über den genauen Verlauf der 24-Stunden Glukoseprofile die Therapieoptimierung signifikant zu unterstützen und führen somit zu einer Verbesserung der Stoffwechseleinstellung. Allerdings haben die bisherigen CGMS-Studien selten eine Größe von 50 bis 150 Patienten überschritten (Bode et Hirsch 2000, Boland et Tamborlane 2000, Boland et al. 2000, Boland et al. 2001, Chase et al. 2001, Gross et al. 2000, Hay et al. 2003, Kaufman et al. 2001, Kaufman et al. 2002, Mastrototaro 1999, Mastrototaro 2000, Moghissi et Mestmann 2000, Zick 2000). Die Aussagekraft der CGMS-Daten wurde in jüngster Zeit bezüglich der praktischen Umsetzung und Bedeutung für Patienten und Ärzte intensiv diskutiert (Chico et al. 2003, McGowan et al. 2002, Metzger et al. 2002, Monsod et al. 2002).

Hyperglykämien werden inzwischen beim Diabetes mellitus als eigenständiger Risikofaktor für Gefäßkomplikationen angesehen. Darüber hinaus tragen die assoziierten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen erheblich zur Reduktion von Lebenserwartung und Lebensqualität bei (Hamann et al. 2003, Bradely et Speight 2002, Bradely 1994). Hypoglykämien sind intensiv in den letzten Jahren bei Typ-1-Diabetikern untersucht worden (Fanelli et al. 2004, Cryer 2002, Cryer 2004, Porcellati et al. 2004). In einigen Arbeiten werden Hypoglykämien als „fact of life“ für diese Patienten dargestellt. Diese Betrachtung verliert ihre alleinige Fokussierung auf die Typ-1-Diabetiker und wandelt sich in der aktuellen Diskussion zu einer weiter gefassten Perspektive bezogen auf die Insulintherapie: „mit Insulin behandelte Diabetiker leiden unter Hypoglykämien“ (Cryer 2000, Cryer 2004, Fanelli et al. 2004, Hirsch 2000). Allgemeine Schätzungen postulieren, dass zwischen 30 und 90% aller mit Insulin behandelten

Diabetiker unter behandlungsbedingten Hypoglykämien leiden. Bei lang andauernden, häufig auftretenden Hypoglykämien kommt es zu neurophysiologischen Funktionsstörungen und systemischen Schäden, wie Hypoxämie (herabgesetzter Sauerstoffgehalt im Blut), Hyperthermie (Überwärmung des Körpers gegen die Tendenz des Wärmeregulationszentrums) sowie Kreislaufdepressionen. Veränderungen im Verhalten, wie z. B. Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen und Beeinträchtigung der Orientierung, sind nur einige Symptome, die sich auf die Lebensqualität der Betroffenen und deren Angehörigen auswirken können (Hirsch 2000, Heckmann et al. 2001, Bradley et Speight 2002). Erschwert wird die Situation dadurch, dass Hypoglykämie-Symptome sehr unterschiedlich empfunden werden können und dass bei häufigem Auftreten leichter Hypoglykämien diese Wahrnehmung gestört sein kann (Heckmann et al. 2001).

Diverse klinische Studien in Europa und den USA zeigen unter der Therapie mit Insulin Glargin versus NPH-Insulin eine Reduktion der nächtlichen Hypoglykämieraten. Diese wurden jedoch ausschließlich auf konventionellem Wege durch die Patienten dokumentiert. Einerseits als Zufallsbefund während der 8-Punkt-Tagesprofile oder aufgrund symptomatischer Hypoglykämien, die den Patienten nachts aufwachen ließen. Diese Daten waren durch Wahrnehmungen des Patienten in seinem Umgang mit Hypoglykämien beeinflusst (Dailey et al. 2003, Dunn et al. 2003, Fritsche et al. 2003, Janka et al. 2005, Massi-Benedetti et al. 2003, Riddle et al. 2003, Rosenstock et al. 2001, Rosenstock et Owens 2004, Rosenstock et al. 2005, Standl et al. 2005, Yki-Järvinen et al. 2000).

Die kontinuierliche Gewebeglukosemessung ermöglicht es, Daten von Typ-2-Diabetikern, die mit Insulin Glargin behandelt werden, in hypoglykämischen und hyperglykämischen Phasen unter Alltagsbedingungen kombiniert zu erfassen. Dies führte zur Fragestellung der SAFIR-Studie.

1.5. Zielsetzung

In der SAFIR-Studie mit dem Titel: „SAFIR Studie: 10-Wochen, offene, nationale multi-zentrische klinische Studie zur Beurteilung der **S**icherheit von HOE901 Insulin **A**nalogon **F**ür Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit einer **I**ntensivierten konventionel-

len The**R**apie“ wurde erstmalig die große praxisorientierte Anwendung des CGMS bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht.

Ziel der SAFIR-Studie war ein Vergleich der Erfassungsmethoden von Glukosewerten ≤60 mg/dl durch die kontinuierliche Gewebeglukosemessung mit denen der Patienten-Dokumentation (CGMS versus BZSK). Hierbei wurden jeweils die Patientenzahlen bezogen auf die Dokumentationsmethode statistisch analysiert. Zeitgleich zur CGMS-Messung wurden im Patiententagebuch 8-Punkt-Tagesprofile und/oder symptomatische Hypoglykämien erfasst (Blutzuckerselbstkontrollen, BZSK).

Ein Untersuchungsschwerpunkt lag auf den Veränderungen der Stoffwechseleinstellung in bezug auf den HbA_{1c}-Wert und Nüchternblutzucker. Darüber hinausgehende Analysen ermöglichten anhand der CGMS-Daten die Feststellung von Unterschieden zwischen der ersten und der letzten CGMS-Messung (NPH-Insulin vs. Insulin Glargin). Hierbei wurden die Parameter prozentuale Verteilung, Verweildauer, Fläche unter der Kurve (AUC) und Glukosetagesprofile untersucht.

2. MATERIAL UND METHODIK

Um die in Kapitel 1 dargestellte Fragestellung beantworten zu können, wurde eine offene, einarmige, nationale, multizentrische klinische Studie durchgeführt. In die SAFIR-Studie wurden insgesamt 479 Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus unter intensivierter konventioneller Insulintherapie eingeschlossen. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen von „Good Clinical Practice“ (GCP), wie sie in den ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice, 1 May 1996 gefordert werden, und den „Standardarbeitsanweisungen für die Durchführung von klinischen Studien“ der Firma Aventis Pharma Deutschland GmbH durchgeführt. Die Übereinstimmung mit diesen Anforderungen impliziert auch die Konformität mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki, Somerset, Oktober 1996.

2.1. Studiendurchführung

Gemäß dem zum Zeitpunkt der Studiendurchführung geltenden deutschen Arzneimittelgesetz wurde diese Studie von einem Leiter der klinischen Prüfung (LKP) betreut. Herr Prof. Dr. med. Reinhard Zick, St. Bonifatius Krankenhaus Lingen, hatte diese Aufgabe übernommen. Vor dem Start der klinischen Phase wurden das Studienprotokoll, die Patienteninformation und die Patienten-Einverständniserklärung von der unabhängigen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung positiv begutachtet. Nach Erhalt dieses Ethik-Votums wurden für alle beteiligten Prüfzentren sekundäre Voten der zuständigen betreuenden Ethikkommissionen eingeholt. Insgesamt lagen zu Studienbeginn 17 Voten (Liste aller Ethikkommissionen im Anhang) der für die Prüfzentren zuständigen Ethikkommissionen vor. Ein Protokoll-Amendment, d.h. eine Ergänzung bzw. ein Nachtrag zum ursprünglichen Studienprotokoll, wurde während der Studie erstellt und vor Implementierung analog zu dem oben beschriebenen Verfahren von allen zuständigen Ethikkommissionen zur Kenntnis genommen bzw. positiv beurteilt. In diesem Amendment wurden die Begleitmedikation, das orale Antidiabetika Metformin, erlaubt sowie die Einschluss-Altersgrenze von 70 Jahren auf 75 Jahre erhöht.

Da es sich bei der SAFIR-Studie um eine Phase IV-Prüfung handelte, musste diese nur bei den zuständigen Landesbehörden, den Gesundheitsämtern und Regierungs-

präsidien gemeldet werden und nicht bei der Bundesoberbehörde, dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Diese Meldungen sind für alle teilnehmenden Prüfzentren zentral durch Aventis Pharma Deutschland GmbH erfolgt. Die Abmeldung der Studie bei den Ethik-Kommissionen sowie die Abmeldung der Prüfzentren bei den zuständigen Landesbehörden wurden ebenfalls zentral durch Aventis Pharma Deutschland GmbH vorgenommen.

Alle in die Studie eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker haben vor jeglichen Studienmaßnahmen eine Patienteninformation und Patienten-Einverständniserklärung erhalten und ihre freiwillige Teilnahme an der klinischen Prüfung schriftlich bestätigt. In dieser Studie hatten 132 Prüfzentren alle Anforderungen erfüllt, um Patienten einschließen zu können. Davon rekrutierten 125 Prüfzentren mindestens einen Patienten. Bei diesen Zentren handelte es sich um Diabetologen und diabetische Schwerpunktpraxen aus ganz Deutschland. Die Patienten-Rekrutierung begann am 1. Oktober 2003 und endete am 2. Juli 2004 mit dem Abschluss der klinischen Phase des letzten Patienten.

2.2. Involvierte Teams

Um eine klinische Studie dieser Größe organisieren und durchführen zu können, waren verschiedene Studienteams nötig, um die anfallenden Aufgaben zeitnah umzusetzen. Das SAFIR-Studienteam rekrutierte sich aus den folgenden Abteilungen von Aventis Pharma Deutschland GmbH: Klinische Monitore, Auditoren, Datenmanager und Biometriker aus der Abteilung Clinical Operations, Sicherheitsverantwortlicher aus der Abteilung Arzneimittelsicherheit / Pharmacovigilance und Außendienstsmitarbeitern der Geschäftseinheit Diabetologie. Die entsprechenden Zuständigkeiten und Aufgaben der Teams sind im Folgenden aufführt:

Die Hauptaufgabe des klinischen Monitors liegt in der Betreuung der Prüfärzte und der Validierung der von den Prüfärzten erhobenen Studiendaten. Des weiteren kontrolliert der klinische Monitor die Einhaltung der geltenden Richtlinien und Gesetze von allen an der Prüfung beteiligten Personen. Das beinhaltet auch die Überwachung der korrekten Lagerung und Verwaltung der Prüfware vor Ort im Prüfzentrum. Diese Anforderungen sind in den international geltenden ICH-GCP Rahmenrichtlinien

(CPMP/ICH/135/95 1997, 1.38) festgelegt. Die Prüfzentren wurden daher alle 4 bis 6 Wochen von den zuständigen klinischen Monitoren besucht.

Der Datenmanager gibt die Dokumentationsbögen, die sogenannten Case Report Forms (CRF), in eine Datenbank ein und validiert die vom klinischen Monitor eingesammelten Daten. Die bei der Daten-Plausibilitätskontrolle auftretenden Fragen gehen zur Klärung in den Prüfzentren zurück an den klinischen Monitor. Weiterhin zählt die Kodierung der Diagnosen, der Begleitmedikationen und die Klärung der unerwünschten Ereignisse zu seinen Aufgaben. Neben dem Datenmanager unterstützt der Biometriker den Studienmanager bei der Studienplanung, der Fallzahlkalkulation und der Auswahl des passenden Studiendesigns.

Die Qualitätssicherung in der SAFIR-Studie erfolgte durch die von Auditoren vorgenommenen zehn Audits in Prüfzentren, die Patienten rekrutiert hatten. Die Sicherheitsaspekte und die Betreuung der Meldung von schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen wurden durch den Sicherheitsverantwortlichen der Abteilung Arzneimittelsicherheit/Pharmacovigilance überwacht.

Für die Auswahl der Prüfzentren und die technische Betreuung des CGMS waren die Kollegen des Spezialaußendienstes der Geschäftseinheit Diabetologie (SAD) zuständig. Die Besuche des SADs fanden alle vier bis sechs Wochen in den Prüfzentren statt.

In mein Aufgaben- bzw. Zuständigkeitsgebiet als Studienmanagerin fielen die gesamte Planung, Organisation, Durchführung und Auswertung bzw. Dateninterpretation und Publikation der Ergebnisse der SAFIR-Studie sowie die Koordination und Leitung aller Studienteams.

2.3 Trainingsveranstaltungen vor Studienstart

Vor dem Start der klinischen Studienphase erfolgte ein intensives Trainingsprogramm für alle Beteiligten. Dies betraf die Prüfzentren sowie alle Aventis-Mitarbeiter, die die korrekte Handhabung der CGMS-Geräte betreuten. Das Training umfasste die theo-

retischen Aspekte der Meßmethode, praktische Übungen zum Legen des Sensors und die Bedienung des CGMS.

Die Aventis-Mitarbeiter wurden in drei aufeinander aufbauenden Einheiten trainiert:

1. Einsteiger-Schulung bei Herrn Prof. Zick und seinem Team in Lingen
2. Fortgeschrittenen-Schulung durch Mitarbeiter der Firma Medtronic MiniMed und Qualitätssicherungs-Schulung durch die firmeninternen Auditoren
3. Wiederholung der gesamten Trainingsinhalte sowie die Einweisung in die grundsätzlichen Anforderungen der geltenden Gesetze und Richtlinien

Für die Prüfzentren wurden 5 Veranstaltungstermine angeboten, bei denen die folgenden Themen besprochen und praktisch geübt wurden:

1. Bestandteile und Funktionsweise des CGMS
2. Praktische Übungen mit dem CGMS: Bestandteile, Gerätestart und Grundeinstellung
3. Software, finden und beseitigen von Fehlern
4. Legen eines Sensors mit anschließender Kalibrierung des CGMS

Die Teilnahme an einer Trainingsveranstaltung sowie an einem Prüfarzttreffen direkt vor Studienstart waren Voraussetzungen für die Prüfzentren, um an der SAFIR-Studie teilnehmen zu können. Es wurden nur acht Prüfzentren von der Teilnahme an der Trainingsveranstaltung befreit, weil sie vorher schriftlich bestätigt hatten, dass sie das CGMS in ihrer Praxisroutine erfolgreich einsetzen. Für diese acht Prüfzentren war nur die Teilnahme an einem Prüfarzttreffen erforderlich.

Bei den Trainingsveranstaltungen erhielten alle Prüfzentren ihr CGMS und vier Übungssensoren, die bei beliebigen Patienten eingesetzt werden konnten. Im Rahmen der drei Prüfarzttreffen (Hamburg, Berlin und Frankfurt) wurden diese Patientenbeispiele mitgebracht. Die Ergebnisse der Patientenbeispiele und die Erfahrungen mit dem CGMS wurden mit Herrn Professor Zick intensiv diskutiert.

2.4. Patienten

Für die SAFIR-Studie wurden nur solche Patienten ausgewählt, die folgende Ein- Ausschlusskriterien erfüllten:

- Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (keine bekannte Ketoazidose) und stabiler Behandlung mit NPH-Insulin (mindestens einmal täglich Injektion) und mahlzeitenbezogenem Insulin seit mindestens drei Monaten
- HbA_{1c}-Werte ≤8,0 % (gemessen bei der ersten Visite)
- Männer und Frauen im Alter ≤70 Jahren (≥18 Jahren), nach Genehmigung des Amendments: Männer und Frauen im Alter ≤75 Jahren
- Fähigkeit und Bereitschaft zur kontinuierlichen Messung und Selbstkontrolle der Blutglukoseprofile, sowohl mit einem Gerät zur Blutzuckerselbstkontrolle als auch durch Tragen des Gewebeglukosemessgeräts über 72 Stunden zu Hause mindestens zweimal während der Studie
- vor dem Studienstart mussten bei der ersten Visite alle Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen

Patienten, für die eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden nicht in die Studie aufgenommen:

- alle von Typ-2-Diabetes mellitus abweichenden Diabetesformen
- orale Antidiabetika und /oder andere Insuline als NPH und mahlzeitenbezogene Insuline. Nach Genehmigung des Amendments war Metformin zugelassen
- Schwangerschaft (laut Urin-Schwangerschaftstest bei der ersten Visite) oder Stillen oder gebärfähige Frauen, die keinen adäquaten Empfängnisschutz wie systemische Hormone (Pille, Implantat), Intrauterinpessar oder eine Barrieremethode (Diaphragma mit einem intravaginalen Spermizid, Portiokappe, Kondom für den Mann, Kondom für die Frau) verwendeten oder die während der Studie schwanger werden wollten.
- wahrscheinlicher Bedarf einer Behandlung mit Arzneimitteln während der Studie, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt waren (z.B. systemische Kortikosteroide)
- bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienmedikation oder Arzneimittel mit ähnlicher chemischer Struktur
- Behandlung mit einem Prüfmedikament innerhalb eines Monats vor Aufnahme in die Studie

- Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese
- diabetische Retinopathie mit operativer Behandlung (Laserphotokoagulation oder Vitrektomie) in den letzten drei Monaten vor Aufnahme in die Studie oder Notwendigkeit einer solchen operativen Behandlung während der Studie
- klinisch relevante kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, neurologische, endokrine, hämatologische oder andere wesentliche systemische Erkrankungen, die die Durchführung des Protokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnten
- bekannte Leberfunktionsstörung oder/und bekannte Nierenfunktionsstörung
- Geisteszustand, der es dem Patienten unmöglich macht Art, Umfang und mögliche Folgen der Studie zu verstehen
- Patienten, bei denen die Einhaltung des Protokolls unwahrscheinlich ist, z. B. unkooperative Haltung, Unfähigkeit, zu Kontrollbesuchen zu erscheinen, Unwahrscheinlichkeit die Studie vollständig abzuschließen

Die empfohlene Patientenzahl pro Prüfzentrum war vier. Die Studienmedikation und das Studienmaterial wurden nur an Patienten ausgegeben, die nach den im Studienprotokoll beschriebenen Verfahren in die Studie aufgenommen wurden. Erkrankungen, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung bestanden, wurden als Begleiterkrankung angesehen und mussten im CRF dokumentiert werden. Erkrankungen, die erst während der Studie auftraten oder festgestellt wurden sowie Verschlechterungen einer bestehenden Erkrankung während der Studie, wurden als unerwünschtes Ereignis angesehen und als solches im CRF dokumentiert. Alle zusätzlichen Medikamente, die von den Patienten zu Studienbeginn oder während der Studie zusätzlich zur Studienmedikation genommen wurden, sollten als Begleitbehandlung auf den entsprechenden Seiten des CRFs dokumentiert werden.

Die folgenden Begleitbehandlungen waren während dieser Studie nicht erlaubt:

- Blutglukosesenkende Arzneimittel, außer der im Studienprotokoll erlaubten Diabetesmedikation
- systemische Kortikosteroide (die Bolusgabe über maximal drei Tage oder inhalierte Kortikosteroide waren in dieser Studie zugelassen)

2.5. Studienprotokoll

Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpatienten sowie die Beschreibung der einzelnen Studienmaßnahmen wurden im Studienprotokoll genau festgelegt und allen Prüfzentren ausgehändigt. Die Abbildung 5 zeigt schematisch das Studiendesign mit den beiden Insulinbehandlungsphasen NPH und Insulin Glargin sowie den Visitenablauf und die Zeitpunkte der kontinuierlichen Gewebeglukosemessung.

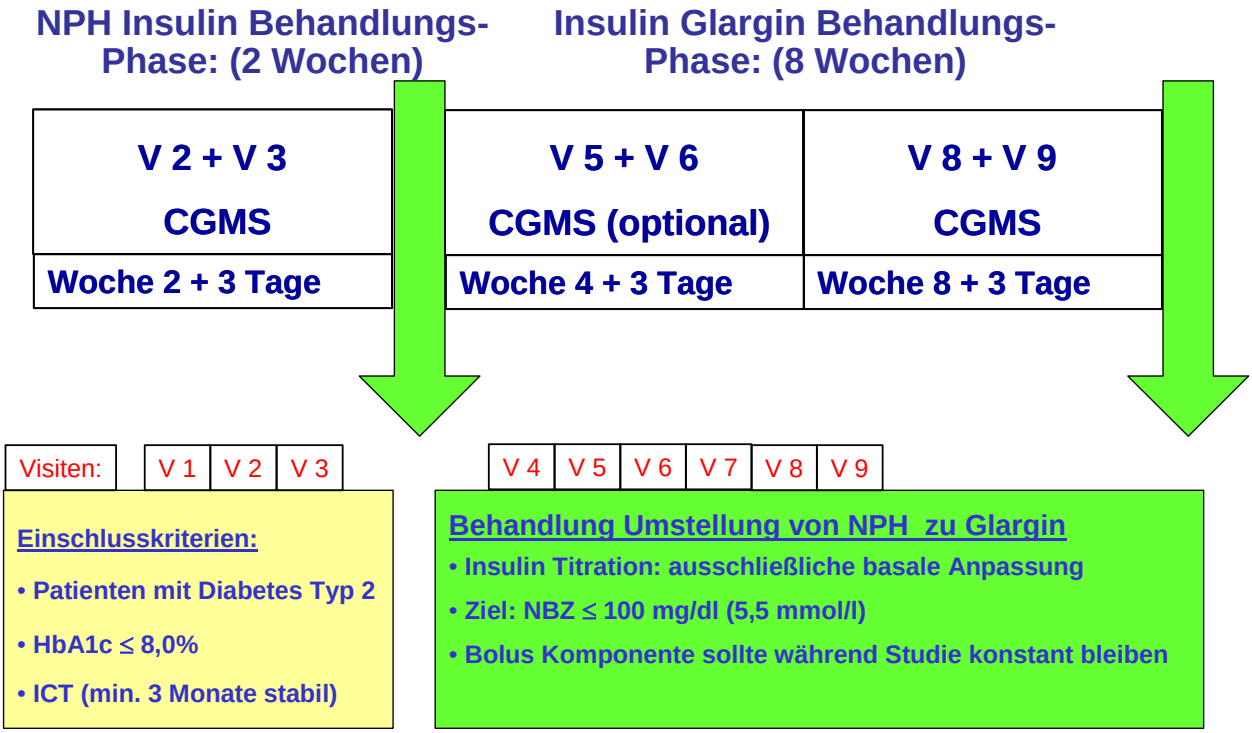

Abbildung 5**:** Studiendesign: Darstellung der CGMS-Messphasen und Visitenablauf während der Studie (Visiten: V1 bis V9), Kurzfassung der Einschlusskriterien und Umstellung von NPH auf Insulin Glargin

In Tabelle 1 ist der Studienablauf mit den einzelnen Bestandteilen für die Patienten schematisch dargestellt, der auch Bestandteil des Studienprotokolls war.

Studien - Phase	**NPH Behandlungs-Phase (2 Wochen)**	**Insulin Glargin Behandlungsphase 8 Wochen**						
Studienbesuch	**V 1**	**V 2**	**V 3**	**V 4**	**V 5**	**V 6**	**V 7**	**V 8**	**V 9**
Woche	**W -2**	**W 0**	**W 0+ 3 Tage**	**W 2**	**W 4**	**W 4+ 3 Tage**	**W 6**	**W 8**	**W 8+ 3 Tage**
Praxis Besuche (7)	**X**	**X**	**X**		**X**[5]	**X**[3]		**X**	**X**
tel. Kontakt[2]				**X**[2]			**X**[2]		
Pat. Einverständnis	**X**								
Ein-/Ausschluss Kriterien	**X**								
Vorerkrankungen	**X**								
Vitalparameter[3]	**X**	**X**	**X**		**X**[5]	**X**[3]		**X**	**X**
Körpergewicht	**X**		**X**						**X**
Begleitmedikation	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**[5]	**X**[3]	**X**	**X**	**X**
Schwangerschafts-test	**X**								**X**
HbA_{1c}[4]	**X**								**X**
Training	**X**[1]	**X**[1]	**X**[1]						
Blutglukose (SMBG)	**X**	**X**	**X**	**X**[3]	**X**[5]	**X**[3]	**X**[3]	**X**	**X**
8-Punkte Tagesprofile		**X** →	**I**		**X**[5] →	**I**[3]		**X** →	**I**
72h CGMS Beginn		**X**			**X**[5]			**X**	
72h CGMS Ende & Daten auslesen			**X**			**X**[3]			**X**
Pat. Tagebuch überprüfen		**X**	**X**	**X**[3]	**X**[5]	**X**[3]	**X**[3]	**X**	**X**
Medikation - Ausgabe/Rücknahme - Nachweis	**X**		**X**						**X**
Titration Insulin Glargin			x	**Insulin Titration durch den Prüfarzt nach Insulin Glargin Titrationsvorgaben**					
Hypoglykämien		x	**Erfassung während der gesamten Studie**						
UEs		x	**Erfassung während der gesamten Studie**						
SUEs		x	**Erfassung während der gesamten Studie Meldung von SUEs innerhalb von 24h an den Sponsor**						

1	Training beinhaltet bei Visite 1: Umgang mit dem Blutzuckermessgerät Insulinpen OptiPenPro1 Visite 2:Kontinuierliche (72 Stunden) Blutzucker - Messung (CGMS). Visite 3: Insulin glargin Titration
2	Es sind auch Besuche möglich
3	Nur falls dieser Besuch erfolgt
4	HbA1c gemessen mit A1c Now von Metrika oder mit DCA 2000+ von Bayer Diagnostics
5	Optionale CGMS Messung, ansonsten normaler Studien-Praxisbesuch Die Zeiten der verbindlichen CGMS Messung sind unterlegt

Tabelle 1: Darstellung des Studienablaufes (Visiten V, Wochen W, Unerwünschte Ereignisse, UE, schwerwiegend unerwünschte Ereignisse, SUE)

Die Studie umfasste eine zweiwöchige NPH-Insulin-Behandlungsphase und eine achtwöchige Insulin Glargin-Behandlungsphase. Patienten, die für eine Aufnahme in Frage kamen, wurden bei Visite 1 auf die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien

untersucht (Woche –2). Bei diesem Besuch erhielten sie die Studienmedikation NPH-Insulin, die Injektionshilfe OptiPen Pro, das Blutzuckermessgerät und ein Patiententagebuch.

Beim nächsten Praxisbesuch (Visite 2, Woche 0) legte der Prüfarzt oder qualifiziertes Studienpersonal den Sensor des CGMS. Den Patienten wurden die genaue Bedienung des CGMS, die Anforderungen an die Dokumentation der 8-Punkt-Tagesprofile sowie an die symptomatischen Hypoglykämien erläutert. Während der 72-stündigen kontinuierlichen Messung mussten die Patienten das CGMS durch Eingabe der Blutzuckerwerte der Selbstmessung kalibrieren. Diese Kalibrierungen entsprachen den Zeitpunkten der 8-Punkt-Tagesprofile mit den folgenden Erfassungszeitpunkten:

1. Nüchternblutzucker
2. vor dem Frühstück
3. zwei Stunden nach dem Frühstück
4. vor dem Mittagessen
5. zwei Stunden nach dem Mittagessen
6. vor dem Abendessen
7. vor dem Zubettgehen
8. 03:00 Uhr nachts.

Die 8-Punkt-Tagesprofile wurden während der 72-Stunden CGMS-Messung in das CGMS eingegeben und parallel im Patiententagebuch dokumentiert.

Bei Visite 3 (Woche 0 + 3 Tage) gaben die Patienten das CGMS wieder im Prüfzentrum ab. Das Studienpersonal lud die Daten des CGMS mittels der COM-Station auf den Computer des Prüfzentrums. Die Daten wurden anschließend für den Patienten ausgedruckt und mit ihm besprochen. Die Umstellung der bisherigen NPH-Insulintherapie auf Insulin Glargin erfolgte bei diesem Besuch. Visite 4 (Woche 2) und Visite 7 (Woche 6) waren als Kontrollbesuch vorgesehen und konnten wahlweise auch telefonisch durchgeführt werden.

Bei Visite 5 (Woche 4) bestand die Option, das CGMS erneut für 72 Stunden anzulegen. Dies lag im Ermessen des Prüfarztes und der Patienten. Bei der Messung bestanden dieselben Anforderungen an die Patienten wie bei der ersten CGMS-

Messung. Falls sich der Prüfarzt gegen diese entschied, war nur die Visite 5 als normaler Praxisbesuch obligatorisch. Die darauffolgende Visite 6 (Woche 4 + 3 Tage) konnte ausfallen. Wurde die CGMS-Messung durchgeführt, verlief die Visite 6 analog zu Visite 3. Die einzige Ausnahme bestand in der Überprüfung des Titrationszieles: Wenn zu diesem Zeitpunkt die angestrebten Nüchternblutglukosewerte von ≤100 mg/dl noch nicht erreicht wurden, sollte bei diesem Besuch eine Insulinanpassung der Insulin Glargin-Dosis erfolgen.

Die abschließende CGMS-Messung begann bei Visite 8 und endete bei Visite 9 mit den für Visite 2 und Visite 3 beschriebenen Anforderungen und Maßgaben. Bei dem letzten Studienbesuch (Visite 9, Woche 8 + 3 Tage) wurde die gesamte ausgegebene Studienmedikation zurückgenommen und entsprechend dokumentiert.

2.6. Dosierung und Titration der Studienmedikation

Die Patienten wurden während der NPH-Insulin-Behandlungsphase angehalten, ihre individuell abgestimmte Dosis des NPH-Insulins und des Bolus-Insulins unverändert beizubehalten. Während der Glargin-Behandlungsphase sollte das Insulin Glargin nach dem empfohlenen Insulin-Titrationsschema durch subkutane Injektion einmal täglich zu einem einmal festgelegten Zeitpunkt verabreicht und titriert werden.

Das Titrationsziel dieser Studie war ein Nüchternblutzucker (FBG) ≤100 mg/dl. Bei Abweichungen erfolgte eine Anpassung der Insulin Glargin-Dosis nach dem dargestellten Schema:

≤100 mg/dl	0 IU Insulin Glargin
101 mg/dl - 120 mg/dl	+ 2 IU Insulin Glargin
121 mg/dl - 140 mg/dl	+ 4 IU Insulin Glargin
141 mg/dl - 160 mg/dl	+ 6 IU Insulin Glargin

Die anfängliche Dosis von Insulin Glargin konnte anhand des bisherigen NPH-Insulinschemas bestimmt werden. Patienten mit einer einmal täglichen NPH-Insulingabe sollten 100% der NPH-Dosierung als Insulin Glargin erhalten. Bei Patienten mit einer zweimal täglichen NPH-Gabe sollte die anfängliche Dosis um 20-30%

reduziert werden. Die Zielvorgabe der Titration war ein Nüchternblutzuckerwert von ≤100 mg/dl, der von den Patienten mittels BZSK gemessen wurde. Die Dosisanpassung von Insulin Glargin wurde anhand der letzten drei Nüchternblutzuckerwerte ermittelt, die der Patient vor folgenden Besuchen dokumentierte: Visite 4, Visite 5 und Visite 7. Die Wahl des Bolus-Insulins war den Prüfärzten und Patienten in der Studie freigestellt. Die Dosierung mit festgelegten Insulineinheiten/Mahlzeit bzw. die Dosierungsregel sollte während der Studie konstant bleiben. Im Laufe der Studie wurde eine zusätzliche CRF-Seite erstellt, mit der das Bolus-Insulin, die Dosierung und gegebenenfalls die Broteinheit-Faktoren erfasst wurden.

2.7. Verwendete Messgeräte

2.7.1. System zur kontinuierlichen Gewebeglukosemessung (CGMS)

Das Gewebeglukosemessgerät CGMS der Firma Medtronic Minimed, Northridge, USA hat vier Hauptbestandteile:

1. Tragbarer Glukosemonitor
2. Com-Station
3. Software MiniMed Solutions CGMS Sensor 3.0B
4. Glukosesensor

Die Materialen wurden den Prüfzentren zur Verfügung gestellt. Bei der CGMS-Messung macht man sich das allgemeine Nachweis-Prinzip der Glukose über die Glukose-Oxidase-Methode zunutze. Hierbei wird Glukose ($C_6H_{12}O_6$) am C1-Atom zu Glukonsäure ($C_6H_{12}O_7$) oxidiert (Abbildung 6). Die implantierte Platin-Elektrode trägt das Enzym Glukose-Oxidase und im Zuge der Glukoseoxidation entsteht Wasserstoffperoxid (H_2O_2), welches an der Platin-Elektrode aufgespaltet wird. Die dadurch freiwerdenden Elektronen bilden das Eingangssignal, den sogenannten ISIG–Wert (Input Signal Interstitial Glucose). Über die Kabelverbindung wird das Stromsignal an den Monitor geleitet (Horn et al. 2003, Hamann 2003).

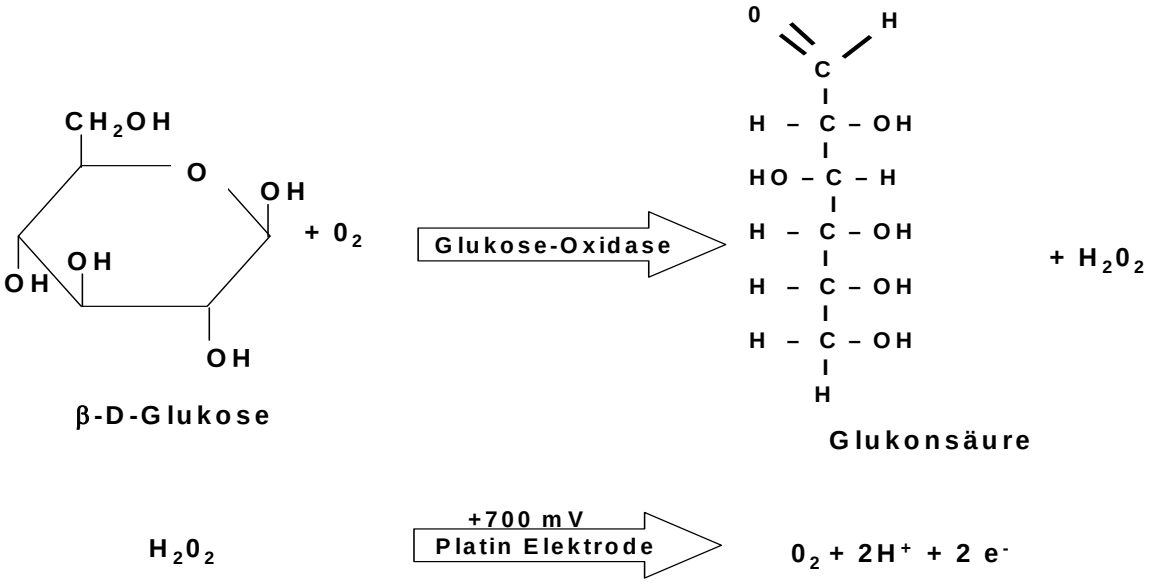

Abbildung 6: Darstellung des Reaktionsverlaufes am Glukosesensor

Der ISIG-Wert wird in Nanoampère [nA] angezeigt und sollte während der gesamten CGMS-Messung im Normbereich zwischen 10-100 nA liegen. Dieser Storm korreliert im Messbereich von 40-400mg/dl linear mit der Glukosekonzentration des Interstitiums. Es wird alle zehn Sekunden ein Wert ermittelt pro Minute werden vier Messwerte erfasst, wobei der höchste und niedrigste Wert je Minute verworfen wird. Aus 20 Messwerten wird dann ein 5-Minuten-Mittelwert gebildet und abgespeichert. Die von den Patienten zeitnah gemessenen Blutzucker-Kalibrierungswerte werden in den Glukosemonitor eingegebenen und gespeichert. Mittels dieser Werte werden dann die Gewebeglukosewerte berechnet. Außerdem werden diese Blutzucker-Kalibrierungswerte zur Berechnung der Optimalitätskriterien herangezogen, mit denen die vorliegenden Daten auf ihre Aussagekraft hin überprüft werden. Hierfür werden mindestens drei eingegebene Blutzuckerwerte benötigt. Dabei werden Wertepaare zwischen den korrespondierenden Messpunkten des CGMS und des Blutzucker-Kalibrierungswertes gebildet. Die Wertepaare führen zur Berechnung der Mittleren Absoluten Abweichung (MAD) und des Korrelationskoeffizienten (r) einmal pro Kalendertag (Bode 2000, Bode et al. 2000, Gross et al. 2000, Gross et Mastrototaro 2000, Mastrototaro 1999, Mastrototaro 2000).

Die MAD stellt den Mittelwert der Differenzen zwischen Sensor- und Blutzuckerwerten in % für einen Kalendertag dar. Dieser Wert sollte ≤28 % sein oder ≤18 % für den Fall, dass der Bereich der Blutzucker-Kalibrierungswerte kleiner als 100 mg/dl ist. Als zweiter Parameter wird der Korrelationskoeffizient (r) berechnet. Dieser Index misst den Grad der linearen Beziehung zwischen Sensor- und Blutzucker-Kalibrierungswerte. Die Grundlage für die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten sind die Wertepaare, die aus den Blutzucker-Kalibrierungswerten mit den dazugehörigen Sensorwerten entstehen. Dabei wird die Steigung zwischen benachbarten Wertepaaren berechnet. Durch den Vergleich der entsprechenden Geraden ermittelt sich dann der Korrelationskoeffizient (r). Hier muss der Wert $r \geq 0{,}79$ sein, um als optimal eingestuft zu werden. Nach dem Herunterladen der Daten auf einen Computer werden die Stromwerte durch die Software in Gewebeglukosewerte umgerechnet. Es werden so 288 Messwerte pro Kalendertag für eine CGMS-Messung ermittelt. Diese können dann in Einzeltagen oder durch Übereinanderlegen aller Messtage in Gesamtprofilen dargestellt werden (Bode 2000, Gross et al. 2000, Gross et Mastrototaro 2000, Gross et ter Veer 2000, Mastrototaro 1999, Mastrototaro 2000).

2.7.1.1. CGMS Datentransfer und Qualitätsbeurteilung

Die CGMS-Daten aus den einzelnen Prüfzentren wurden von SAD-Mitarbeitern vor Ort auf voretikettierten Floppy 3,5'-Disketten gespeichert. Vor der Speicherung wurde eine Überprüfung der Patientennummer, der Initialen und des Visitendatums vorgenommen. Die Daten wurden auf je eine Diskette pro Patient gespeichert. Per Post gingen diese mit einem Begleitdokument dann an die CRO Omega Mediation GmbH, Offenbach (siehe Kapitel 4.5. Statistik). Hier wurden die Lesbarkeit und die Korrektheit der Visitendaten und die Patientenzuordnung kontrolliert.

Um eine CGMS-Messung als „auswertbar" einzustufen, mussten mindestens Messwerte über 24 Stunden unter den vorgegebenen Optimalitätskriterien der Herstellerfirma Medtronic MiniMed vorliegen. Des weiteren mussten pro Patient zwei CGMS-Messungen vorliegen, eine unter der NPH-Insulinbehandlung und eine weitere unter Insulin Glargin-Behandlung

„Nicht auswertbar" waren Messergebnisse auf Grund der folgenden Kriterien:

- der Patient hat die Studie vorzeitig abgebrochen.
- es lagen weniger als zwei CGMS-Messungen mit auswertbaren Daten über mindestens 24 Stunden vor, die den Anforderungen der Optimalitätskriterien von Medtronic MiniMed entsprachen.

Im ersten Schritt fand ein Abgleich der CGMS-Daten aller Patienten mit den oben beschriebenen Minimalanforderungen statt. In einem zweiten Arbeitsschritt wurden alle Kalendertage separat nach den folgenden erweiterten Optimalitätskriterien bewertet. Dabei wurde ein Kalendertag als „auswertbar“ beurteilt, wenn die unterstrichenen Kriterien erfüllt waren:

1. MAD $\leq$ 28% +1% $\leq$ <u>29%</u>
2. MAD $\leq$ 18% +1% $\leq$ <u>19%</u> (Minimum und Maximum BZ-Werte $\leq$100 mg/dl)
3. r $\geq$ 0,79+0,01 $\geq$ <u>0,8</u>
4. Tage mit nur 2 Blutzucker-Kalibrierungswerten (Anlegetag und Ablegetage des CGMS Gerätes) wurden aufgenommen, wenn MAD und r innerhalb der Optimalitätsgrenzen von Medtronic MiniMed lagen.

Die Bewertung wurde in einer MS Access-Datenbank festgehalten. Die Firma Omega Mediation GmbH überführte dann, basierend auf diesen Angaben, die „mmg-files“ in „fst-files“, um diese für die SAS-Datenbank einlesbar zu machen. Anschließend konnten die Daten zur weiteren Auswertung in die SAS-Datenbank überführt werden.

2.7.2. Blutzuckermessgerät (Accu-Check® Sensor)

An alle Studienpatienten wurde das Blutzuckermessgerät Accu-Check®-Sensor der Firma Roche Diagnostik ausgehändigt. Dieses bestimmt die Glukosekonzentration im Vollblut. Das angewandte Messprinzip beruht auf der Oxidation der Glukose durch eine Glukosedehydrogenase in der Reaktionszone des Teststreifens. Hierbei wird Hexacyanoferrat (III) zu Hexacyanoferrat (II) reduziert, das anschließend an einer Palladium-Elektrode oxidiert wird. Der so entstandene Elektronenfluss wird zwischen Mess- und Vergleichselektrode gemessen und ist proportional zur Glukosekonzentration der Probe mit einem Messbereich von 10-600 mg/dl.

In der Studie wurden alle Patienten mit den von der Herstellerfirma empfohlenen Teststreifen in ausreichenden Mengen versorgt. Das Gerät verwendet circa 4 µl Kapillarblut und benötigt circa 26 Sekunden zur Analyse. Allen Studienpatienten wurden identische Geräte ausgehändigt, um eine Vergleichbarkeit der Blutzuckerwerte zu gewährleisten (Accu-Chek Sensor, Blutzuckermessgerät, Gebrauchsanweisung, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

2.7.3. HbA_{1c}-Bestimmungsmethoden

Um die Stoffwechseleinstellung bei Studienstart sowie zum Studienende überprüfen zu können, wurde von allen Patienten ein HbA_{1c}-Wert ≤8,0 % (gemessen Visite 1 und Visite 9) gefordert. Den Prüfzentren wurde die Möglichkeit gegeben entweder das DCA 2000®+ Analysengerät der Firma Bayer Diagnostic oder den Schnellmesskitt A1cNow™ der Firma Metrika zu verwenden Beide in der SAFIR-Studie verwendeten Methoden werden von den Herstellern auf Basis der DCCT-Referenzmethode überprüft bzw. kalibriert. Bei Kontrollversuchen werden die lineare Werte für das A1cNow™ im Bereich von 3-13% HbA_{1c} angegeben, für das DCA 2000®+ liegen diese im Bereich von 2,5 – 14%. Der Normbereich für das A1cNow™ liegt bei 3,9-6,5%, während für das 2000®+ der Bereich von 4,2 – 6,5% in der Gebrauchsanweisung zu finden ist.

2.7.3.1. DCA 2000®+ Analysengerät

Bei dem DCA 2000®+ Analysengerät der Firma Bayer Diagnostic handelt es sich um ein Tischanalysengerät, das mittels monoklonaler Antikörper die HbA_{1c}-Bestimmung vornimmt. Das Testprinzip beruht auf der Hemmung einer Latex-Immunagglutination. Hierbei wird die spezifische HbA_{1c}-Konzentration sowie die Gesamthämoglobinkonzentration gemessen. Das Verhältnis dieser beiden Parameter wird als prozentualer Anteil an HbA_{1c} zum Gesamthämoglobin angegeben. Zur Messung des Gesamthämoglobins wird das Hämoglobin in der Probe mit Kaliumhexacyanoferrat-III zu Methämoglobin oxidiert. Dieses bildet zusammen mit Thiocyanat das gefärbte Thiocyanat-Methämoglobin, welches gemessen wird. Die Intensität der Farbentwicklung bei 531 nm entspricht der Konzentration des Gesamthämoglobins in der Probe. Das spezifi-

sche HbA_{1c} wird durch die Hemmung der Agglutination des Antikörper-Latex gemessen. Der Agglutinator ist ein synthetisches Polymer, das in seiner Sequenz den immunreaktiven Stellen des HbA_{1c} entspricht. Es verursacht die Agglutination von Latex und ist mit dem HbA_{1c} –spezifischen monoklonalen Maus-Antikörper beschichtet. Durch diese Agglutinationsreaktion erfolgt eine Lichtstreuung, die bei 532 nm messbar ist. Durch die Konkurrenz des HbA_{1c} der Blutprobe mit Bindungsstellen des an das Latex gebundenen Antikörpers wird die Agglutinationsreaktion gehemmt und die Lichtstreuung verringert. Es wird dann der prozentuale Anteil des HbA_{1c} zum Gesamthämoglobins berechnet und auf dem Display angezeigt.

$$\% \, HbA_{1c} = \frac{\text{Konzentration an } HbA1_c}{\text{Konzentration an Gesamthämoglobins}} \times 100$$

Für die Messung wird 1 µl Kapillarblut des Patienten in einen Probenhalter gegeben. Der Probenhalter wird in einer Testkassette ins Analysengerät eingesetzt, das nach sechs Minuten den HbA_{1c}-Wert ermittelt (DCA 2000® Hämoglobin A1c – Reagenzkit - Beipackzettel, Bayer Vital GmbH, Fernwald.

2.7.3.2. A1cNow Gerät

Das A1cNow™ Gerät ist ein Einwegmeßsystem, das mit 10 µl Kapillarblut arbeitet. Das Prinzip der Messung beruht auf einer „Micro-Optical Detection Method“-Technologie (MODM™), die von der Firma Metrika entwickelt wurde. Mikroelektronik, Optik und trocken-chemische Reagenzien werden zusammen in einem in sich abgeschlossenen, integrierten Einmal-Monitor angewendet. Die Blutprobe des Patienten wird mit einer Pipette in eine Verdünnungslösung platziert. Anschließend wird diese verdünnte Lösung auf die A1cNow-Probenaufnahmestelle aufgetragen, blaue Mikropartikel konjugieren mit Anti-HbA_{1c}–Antikörpern und wandern entlang des Reagenzienstreifens. Die Menge der blauen Mikropartikel, die auf dem Streifen bleiben, entsprechen der Menge des HbA_{1c} der Probe. Die Gesamthämoglobinmenge wird durch eine Umwandlung von Hämoglobin zu Methämoglobin in der verdünnten Probenlösung bestimmt. Die Intensität der Farbentwicklung des Methämoglobins, gemessen auf dem Reagenzienstreifens, ist proportional zur Menge des Gesamthämoglobins

der Probe. Die Testergebnisse werden als prozentualer Anteil des HbA_{1c} zum Gesamthämoglobins berechnet und nach circa acht Minuten auf dem Display als % HbA_{1c}-Wert (siehe Formel bei DCA 2000®) angezeigt.

Diese Methode wird in den USA nach dem National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) kalibriert und ist dort auch zertifiziert worden (Ac1 Now, Professional-Use Produkt Insert, Metrika, Sunnyvale).

2.8. Statistik

Die Statistischen Analysen für diese Studien wurden vor Datenbankschluss im „Statistical Analysis Plan Final Version 1.0 vom 19.August 2004“ genau spezifiziert. Die Datenerfassung und alle statistischen Analysen wurden von der CRO Omega Mediation GmbH, Offenbach mit dem Programm SAS, Version 8.2 durchgeführt.

Definition der Auswertungskollektive gemäß ICH E9 Guideline (1998):
Full Analysis Set: Die FAS-Population ist eine Gruppe der (randomisierten) Patienten, verringert um eine minimale Anzahl von gerechtfertigten Ausschlüssen und kommt dem Intent-to-Treat-Ideal am nächsten. Intent-to-Treat definiert, dass alle eingeschlossenen (randomisierten) Patienten ausgewertet werden müssen.
Per-Protocol: Aus der Per-Protocol-Population können Patienten ausgeschlossen werden, wenn schwerwiegende Abweichungen in der Zuweisung der Behandlung, verbotene Begleitmedikation, schlechte Compliance, loss-to-follow-up vorliegen oder zu viele Angaben fehlen.
SAFety Analysis Set: Die SAF-Population enthält alle Patienten, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben und beurteilt alle Sicherheitsaspekte der Studie, wie UEs, SUEs (TEAEs) symptomatische Hypoglykämien und schwere symptomatische Hypoglykämien.

Das primäre Auswertungskollektiv umfasste alle Patienten des „Full Analysis Set“ (Intention-to-treat-Prinzip) mit sowohl einem Basiswert und mindestens einem Wert einer primären oder sekundären Zielvariablen während der Behandlung. Eine Auswertung nach dem „Per-Protocol-Prinzip“ wurde für alle Patienten durchgeführt, bei denen keine gravierende „Protokollverletzung“ festgestellt wurde. Gravierende Proto-

kollverletzungen wurden im Statistischen Analyseplan vor Datenbankschluss definiert und schlossen Patienten aus, bei denen die Vorbehandlung nicht den definierten Kriterien entsprach, bei denen unerlaubte Begleitmedikation während der Studie gegeben wurde oder der HbA_{1c}-Werte über 8,0% lag.

Für die Beurteilung der klinischen Sicherheit wurden auf der Basis aller Patienten, die Studienmedikation erhalten hatten, deskriptive statistische Auswertungen vorgenommen. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse einschließlich Hypoglykämien erfolgte nach dem sogenannten „Treatment emergent adverse event“-Prinzip gemäß den Ausführungen der firmeninternen Vorgaben. Das TEAE-Prinzip ist definiert als jegliches auftretendes, unerwünschtes Ereignis, das nicht bei Behandlungsbeginn der klinischen Studie bestand oder als Ereignis, das sich nach Studien- und Behandlungsbeginn verschlechtert hat. Die Diagnose im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen wurde für die Analyse verwendet. War keine Diagnose verfügbar, wurden alle Symptome des unerwünschten Ereignisses als Diagnose betrachtet.

Das Ziel der SAFIR-Studie war ein Vergleich der Erfassungsmethoden von Glukosewerten ≤60 mg/dl durch die kontinuierliche Gewebeglukosemessung mit denen der Patienten-Dokumentation (CGMS versus BZSK). Hierbei wurden jeweils die Patientenzahlen bezogen auf die Dokumentationsmethode statistisch analysiert. Zeitgleich zu der CGMS-Messung wurden im Patiententagebuch 8-Punkt-Tagesprofile und/oder symptomatische Hypoglykämien erfasst (Blutzuckerselbstkontrollen, BZSK).

Der Vergleich dieser beiden Methoden – CGMS versus BZSK – erfolgte unter Verwendung des McNemar-Tests zum Vergleich abhängiger Häufigkeitsverhältnisse.

Für die Beschreibung der Studienergebnisse wurde die Visite 2 und Visite 3 mit der Erfassung der CGMS-Daten sowie der Dokumentation der 8-Punkte Tagesprofile als Basisvisite definiert, analog dazu wurden die Visite 8 und Visite 9 bzw. Visite 5 und Visite 6 jeweils zusammengefasst als Endpunktvisite bezeichnet. Das Prinzip “last value carried forward” wurde für die Fälle angewandt, bei denen die CGMS-Daten von Visite 8 und Visite 9 fehlten oder nicht auswertbar waren, aber die Daten von Vi-

site 5 und Visite 6 auswertbar vorlagen (nur für FAS). Damit besteht die FAS-Analyse für die Endpunktvisite aus Patienten mit Visite 8 / Visite 9 und Visite 5 / Visite 6.

Eine deskriptive zusammenfassende statistische Auswertung erfolgte für kontinuierliche primäre und sekundäre Zielgrößen für Baseline, jeden Besuch, den Endpunkt und die Änderung von Baseline zum Endpunkt. Folgende statistische Kenngrößen wurden angegeben: Zahl der Patienten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Median. Veränderungen vom Ausgangswert zum Endpunkt bei kategoriellen Variablen wurden mit dem McNemar-Test zum Vergleich abhängiger Häufigkeitsverhältnisse analysiert. Veränderungen vom Ausgangswert zum Endpunkt bei kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Student-t-Test ausgewertet. Statistische Tests werden mit einem Signifikanzniveau von α=5% durchgeführt und es wurde das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die demographischen und anamnestischen Daten wurden zusammengefasst. Als Ausgangswerte gelten die bei Visite 1, 2 oder 3 gemessenen Werte (Woche 0).

2.8.1. Fallzahlberechnung

Unter Verwendung des McNemar-Tests zum Vergleich abhängiger Häufigkeitsverhältnisse besaß die Studie mit 309 Patienten eine „statistische Power“ von 90%, um einen Unterschied in den relativen Häufigkeiten von 12,5% (relative prozentuale Veränderung um 41,7% von 30,0% auf 42,5%) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von α=5% nachzuweisen (Anteil der diskordanten Beobachtungen: 47%). Unter Annahme eines Anteils nicht-auswertbarer Patienten von 35% sollten 480 Patienten rekrutiert werden.

2.9. Studienmedikation

Als Studienmedikation wurde für dieses Projekt NPH-Insulin (HOE36HPR) und Insulin Glargin (HOE901) jeweils in 3ml Patronen von Aventis Pharma Deutschland GmbH verpackt und in die Prüfzentren versandt. Das NPH-Insulin musste vor der Injektion gründlich gemischt werden und die Suspension visuell auf Homogenität überprüft werden. Der damit geladene OptiPenPro musste langsam etwa 10-20mal gedreht werden, und es war darauf zu achten, dass sich kein Schaum bildet.

Insulin Glargin und NPH-Insulin mussten nach den Anweisungen des Herstellers zwischen +2°C und +8°C gelagert werden. Das Insulin durfte nicht einfrieren und musste lichtgeschützt gelagert werden. Die Prüfzentren wurden angehalten, die Kühlschranktemperatur zwei- bis dreimal pro Woche zu messen und in einem Temperaturlog festzuhalten. Die Studienmedikation sollte getrennt vom sonstigen Arzneimittelvorrat der Praxis gelagert werden, um Verwechselungen und falsche Ausgaben zu verhindern.

2.10. Zielparameter

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Häufigkeiten zwischen den durch den Patienten konventionell festgestellten Hypoglykämien und den mittels kontinuierlichem Gewebeglukosemesssystem (CGMS) ermittelten Gewebeglukosewerten ≤60 mg/dl während der CGMS-Messphase nach achtwöchiger Behandlung mit Insulin Glargin.
Für die SAFIR-Studie wurde zur Auswertung der CGMS-Daten der Tag von 06:00Uhr – 22:00Uhr, die Nacht von 22:00Uhr – 06:00Uhr und die Gesamtzeit 00:00Uhr bis 24:00Uhr definiert. Die sekundären Zielparameter sind für die folgenden Glukose-Bereiche analysiert worden.
Der untere Glukose-Bereich wurde in die folgenden Abschnitte gegliedert:
≤50 mg/dl, ≤60 mg/dl und ≤70 mg/dl.
Der obere Glukose-Bereich umfasste die Abschnitte:
≥135 mg/dl und ≥180 mg/dl.
Zusätzlich wurden die Daten für den Glukose-Bereich innerhalb von 70-135 mg/dl und außerhalb von 70-135 mg/dl berechnet.

Sekundäres Studienziel war der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlungsumstellung auf Insulin Glargin bei Typ-2-Diabetikern unter intensivierter konventioneller Insulintherapie im Hinblick auf die unten aufgelisteten sekundären Zielparameter:

- prozentualer Anteil [%] der CGMS-Daten in verschiedenen Glukose-Bereichen
- Zeitdauer [t] der CGMS-Daten in verschiedenen Glukose-Bereichen

- Fläche unter der Kurve [AUC] der CGMS-Daten in verschiedenen Glukose-Bereichen
- Häufigkeit von Patienten mit asymptomatischen oder symptomatischen Glukosewerten
- Häufigkeit von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien
- Gesamthäufigkeit und Häufigkeit von Patienten mit schweren Hypoglykämien
- Blutglukosewerte der 8-Punkte-Tagesprofile
- Mittelwert der Glukosewerte der 8-Punkte-Tagesprofile (00:00-24:00, 06:00-22:00, 22:00-06:00) im Vergleich zu Mittelwerten der CGMS-Daten
- HbA_{1c}-Wert, bestimmt an Visite 1 und Visite 9
- Nüchternblutglukosewerte (während der CGMS-Messphase)
- Insulindosis und Veränderung der Dosis
- Körpergewicht und BMI

Die Datenerfassung für diese Parameter und der Ablauf der Messung war folgendermaßen festgelegt:
Für die primäre Fragestellung der Studie erfolgte die Dokumentation von Hypoglykämien durch die Patienten im Patiententagebuch und, wenn möglich, eine Selbstkontrolle der Blutglukose (BZSK). Zusätzlich wurden die Patienten aufgefordert, durch die Eingabe eines Markers in das CGMS diesen Zeitpunkt zu dokumentieren. Alle weiteren Fragestellungen wurden mittels CGMS, der BZSK und der Beobachtungen durch die Patienten sowie Messungen des HbA_{1c}-Wertes beantwortet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse einschließlich aller symptomatischen Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien sowie Reaktionen an den Injektionsstellen, die vom Prüfarzt festgestellt oder vom Patienten berichtet wurden, wurden im CRF dokumentiert und gegebenenfalls entsprechend den geltenden gesetzlichen Anforderungen gemeldet. Für die Dauer der Studie sollten die Patienten, sobald sie Symptome einer Hypoglykämie verspürten, möglichst den Blutzucker messen.

Die folgenden Nachschlagewerke wurden für das Kodieren der SAFIR-Studie benutzt:

- MedDRA (Version 6.0): UEs (oder begleitende Zeichen und Symptome)
- ICD-9-CM (Englische Version 2002): vorangegangene und aktuelle Begleiterkrankungen
- World Health Organization Drug Reference List (WHO DRL) (Version April 2003): vorrangegangene und aktuelle Begleitmedikation

Für die SAFIR-Studie wurden die folgenden Parameter für die Definition von Hypoglykämien festgelegt:

Symptomatische Hypoglykämie: Definiert als ein Ereignis mit Symptomen, die einer Hypoglykämie entsprechen und nach Möglichkeit durch einen Blutzuckerwert unter 60 mg/dl bestätigt wurden. Zu den Symptomen können zählen: Schwitzen, Schwindel, Benommenheit, Zittern, Nervosität, Hunger, Kopfschmerzen und Schwäche und/oder Müdigkeit.

Schwere Hypoglykämie: Definiert als ein Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie, bei dem die Person Unterstützung durch eine andere Person benötigt. Das Ereignis geht einher mit einem Blutzuckerspiegel unter 36 mg/dl und/oder mit Erholung nach der Zufuhr von oralen Kohlenhydraten, intravenöser Glukose- oder Glukagongabe durch eine andere Person.

Die Symptome der Hypoglykämien wurden auch nach MedDRA kodiert. Hypoglykämien, die zu Hause auftraten, wurden vom Patienten selbst im Tagebuch dokumentiert und anschließend vom Prüfarzt ins CRF übertragen.

3. ERGEBNISSE

Die Darstellung der Studienergebnisse wird in drei Abschnitte gegliedert. Im ersten Abschnitt wird die Patientenpopulation mit ihren anamnestischen und demographischen Daten vorgestellt. Die detaillierten Tabellen zu vorbestehenden Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen befinden sich separat aufgelistet im Anhang.

Der zweite Abschnitt umfasst alle Stoffwechselparameter mit deren Veränderungen von Studienstart bis zum Studienende.

Die Ergebnisse der CGMS-Datenauswertung folgt mit Beantwortung sekundärer Studienziele im dritten Abschnitt, während die Ergebnisse der primären Fragestellung zum Abschluss dargestellt werden.

3.1. Patienten der SAFIR-Studie

Es haben 483 Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus die Einverständniserklärung unterschrieben, von diesen wurden 479 Patienten mit der Studienmedikation behandelt. 4 Patienten erfüllten nicht die geforderten Ein- und Ausschlusskriterien und wurden nicht in die Studie aufgenommen; 32 Patienten (6,7%) brachen die Studie vorzeitig ab. Die Gründe für diese vorzeitigen Studienabbrüche sind in Abbildung 7 dargestellt.

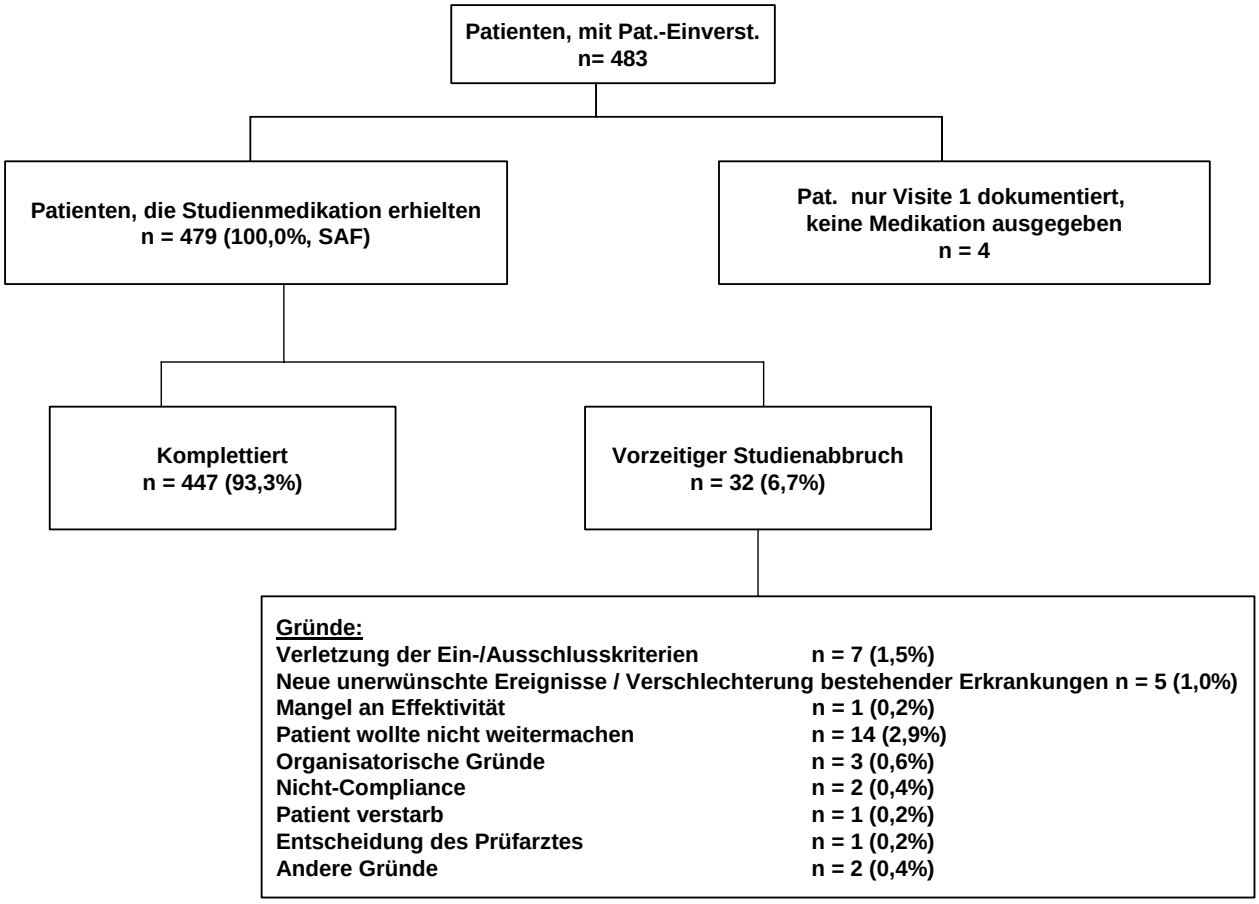

Abbildung 7: Patientenverteilung mit Anzahl und Gründen für vorzeitigen Studienabbruch [n, %]

Von den 479 Patienten wurden 367 als „auswertbar“ klassifiziert, d.h. hier lagen CGMS-Daten in der geforderten Qualität zur Basis- und Endpunktvisite vor. Diese Patientenpopulation wurde statistisch als Full Analysis Set (FAS-Population) beschrieben. Nicht "nicht-auswertbar" waren 112 Patienten (23,4%). In die Sicherheitsanalyse für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse gingen alle mit der Studienmedikation behandelten Patienten ein. Dieses Patientenkollektiv entspricht dem Safety Analysis Set (SAF-Population). Die einzelnen ausgewerteten Populationen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Analyse Populationen	Anzahl der Patienten [%]
Safety Analysis Set (SAF-Population)	479 (100,0)
Full Analysis Set (FAS-Population)	367 (76,6)
Per-Protocol-Population	327 (68,3)

Tabelle 2: Analyse Populationen (Safety Analysis Set (SAF), Full Analysis Set (FAS), Per-Protocol Population), Anzahl der Patienten [n], Prozentwerte [%]

Die demographischen Daten der einzelnen Analyse-Populationen (FAS, SAF, Per-Protocol-Population) sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Für die weitere Beschreibung des Patientenkollektivs und der Ergebnisdarstellung wurden die Daten der FAS verwendet. Die Patienten dieses Kollektivs hatten eine durchschnittliche Diabeteserkrankung von circa 13 Jahren und wurden seit circa fünf Jahren mit Insulin behandelt. Die intensivierte Insulintherapie mit NPH- und Bolus-Insulin bestand im Mittel seit etwas über drei Jahren. Die Population war zu 59% männlich und hatte ein mittleres Alter von 59 Jahren. Das Durchschnittsgewicht lag bei 92,3 kg und der BMI berechnet sich auf 31,7 kg/m^2. Während der Studienphase wurden die Patienten durchschnittlich 18,8 $\pm$ 4,6Tage mit NPH-Insulin behandelt und 59,5 $\pm$ 8,0 Tage mit Insulin Glargin.

	SAF [n] =479	FAS [n] =367	Per-Protocol-Population [n] = 327
Geschlecht [m/w, %]	57/43	59/41	58/42
Alter [Jahren]	59,8 ± 8,2	59,2 ± 8,2	59,2 ± 8,3
Köpergewicht [kg]	92,2 ± 17,5	92,3 ± 17,7	92,5 ± 17,9
BMI gesamt [$kg*m^{-2}$]	31,9 ± 5,1	31,7 ± 5,2	31,8 ±5,2
BMI: m [$kg*m^{-2}$]	31,5 ± 4,8	31,2 ± 4,9	31,3 ± 4, 9
BMI: f [$kg*m^{-2}$]	32,4 ± 5,4	32,4 ± 5,5	32,5 ± 5,6
Diabetesdauer [Jahren]	12,7 ± 7,3	12,6 ± 7,4	12,4 ± 7,3
Insulinbehandlung [Jahren]	5,2 ± 5,0	5,3 ± 5,0	5,0 ± 4,7
ICT Behandlung [Jahren]	3,1 ± 3,0	3,2 ± 3,0	3,1 ± 2,8

Tabelle 3: Demographische Übersicht (Geschlecht: männlich m, weiblich w) der Analyse-Populationen (Safety Analysis Set (SAF), Full Analysis Set (FAS), Per-Protocol-Population), Anzahl der Patienten [n], Prozentwerte [%], [MW, SD]

Die Per-Protocol-Population umfasste 327 Patienten. 40 Patienten mit insgesamt 42 Protokollabweichungen wurden für die Analyse des Full Analysis Set ausgeschlossen. Bei 16 Patienten lag eine Verletzung des Einschlusskriteriums „NPH- und Bolus-Insulin mindestens für die letzten 3 Monate“ vor; 10 Patienten wurden mit unerlaubter Begleitmedikation in die Studie aufgenommen; „NPH mehr als 2 Injektionen/Tag“ lag bei 8 Patienten als Ausschlussgrund vor; 5 Patienten wurden mit einem HbA_{1C} größer als 8% eingeschlossen und eine instabile ICT wurde für 3 Patienten dokumentiert.

Die spezifischen diabetischen Spätkomplikationen sind in Tabelle 17 im Anhang zusammengefasst dargestellt. Die Reaktionen an den Injektionsstellen zum Studienstart finden sich in Tabelle 18 des Anhangs. Reaktionen an Injektionsstellen treten allgemein sehr selten auf, was sich auch in dieser Studie so zeigte nur bei 12 Patienten wurden Reaktionen dokumentiert. Für die diabetischen Spätkomplikationen zeigt sich das zu erwartende Bild einer Typ-2-Diabetiker Population in diesem Erkrankungsstadium. Die häufigste dokumentierte diabetische Begleiterkrankung war die diabetische Neuropathie, von der 38% aller Patienten betroffen waren, gefolgt von der diabetischen Retinopathie bei 21% der Patienten, während die diabetische Makroangio-

pathie bei 18% der Patienten erfasst wurde. Die Erkrankungen bestanden im Mittel zwischen zweieinhalb und fünf Jahren vor Studienstart.

Für nahezu alle Patienten wurden zu Studienbeginn Begleiterkrankungen dokumentiert (347 von 367 Patienten, 94,6%). In Tabelle 19 des Anhangs sind die Hauptklassen der Begleiterkrankungen, nach ICD-9-CM codiert, aufgelistet. Hier wurden nur die Begleiterkrankungen aufgelistet, die bei mindestens 1% der Patienten des Full Analysis Sets auftraten. Bei 327 von 347 Patienten wurden 1 bis 6 Begleiterkrankungen dokumentiert. In Tabelle 20 (im Anhang) sind die Anzahl und Prozentwerte der Patienten mit den häufigsten Begleitmedikationen (>1% in FAS) nach ATC-Klassen (1. und 2. Level, anatomische therapeutisch chemische Klassifikation) aufgeführt. Während der NPH-Insulin-Behandlungsphase erhielten 324 Patienten (88,3%) Begleitmedikation, die bereits zu Studienbeginn gegeben oder während der Studie neu verschrieben wurden; 335 Patienten (91,3%) erhielten Begleitmedikamente während der Insulin Glargin-Behandlungsphase. Die Anzahl der verschriebenen Medikamente variierte zwischen 1 und 15 pro Patient, die Mehrzahl erhielt 2 bis 5 Medikamente zusätzlich zur Studienmedikation. Die häufigste Begleitmedikationsgruppe war erwartungsgemäß die Gruppe der Therapeutika für das kardiovaskuläre System (hauptsächlich ACE Hemmer, β-Blocker, Diuretika und Calcium-Kanalblocker), Lipidsenker und Antithrombotika. Es gab keine relevanten Unterschiede im Verschreibungsmuster für die unterschiedlichen Insulinbehandlungsphasen.

Die Anzahl der Patienten [%], die über mindestens ein unerwünschtes Ereignis (>1%, SAF; TEAE) während der Studienphase berichteten, sind nach den Hauptorganklassen sortiert in Tabelle 21 (Anhang) erfasst. Im Anhang zeigt Tabelle 22 zusammengefasst die Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (>1%; SAF) hatten. Diese sind nach MedDRA, „preferred term“ kategorisiert dargestellt. Die „treatment emergent adverse events“ (TEAE), die mit einer Intensität von “schwer” eingestuft wurden, beschränkten sich in der NPH-Behandlungsgruppe auf einen Fall (hypgoglykämisches Koma) und 13 Fälle während der Insulin Glargin-Behandlungsphase. Hierbei handelt es sich um die folgenden Fälle: akuter Myokard-Infarkt, Augenfunktionsstörung, Aszites, kleines Darmgeschwür, Medikamentenunverträglichkeit, Leberzirrhose, Bronchitis, Rückenschmerzen, Spondyloarthropathie,

Karzinom, Hyperhidrose (übermäßiges Schwitzen), Gelenkprothesenträger- und Hypertonie-Krise. In Tabelle 23 im Anhang sind alle TEAEs mit den berichteten Intensitäten dargestellt, bei denen vom behandelten Prüfarzt ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert wurde. Alle in der Studie aufgetretenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse (SUEs) sind mit den entsprechenden Intensitäten in Tabelle 24 des Anhangs aufgelistet.

Bei jedem Praxisbesuch war der Prüfarzt angehalten, das Patiententagebuch auf die Dokumentation von symptomatischen und schweren symptomatischen Hypoglykämien zu überprüfen. Diese Daten wurden dann respektiv in das CRF übertragen. Die statische Analyse fokussierte auf die Anzahl der Patienten mit symptomatischen und schweren symptomatischen Hypoglykämien, erfasst als Gesamtzahl der Hypoglykämien sowie aufgeteilt nach nächtlichen und solchen, die tagsüber erlebt wurden.

Tabelle 25 im Anhang stellt die Anzahl der Patienten mit symptomatischen und schweren symptomatischen Hypoglykämien dar. In der NPH-Behandlungsphase dokumentierten insgesamt 117 Patienten (24,4%) symptomatische Hypoglykämien, während in der Insulin Glargin-Behandlungsphase dies bei 177 Patienten (38,9%) auftrat. In beiden Behandlungsphasen wurden von den Patienten mehr Hypoglykämien tagsüber als während der Nacht dokumentiert. Tabelle 26 des Anhangs beinhaltet die durchschnittliche Anzahl von hypoglykämischen Episoden pro Patient, die durchschnittliche Dauer in Minuten ist in Tabelle 27 im Anhang dokumentiert. Entsprechend der erhöhten Anzahl von Patienten, die unter Insulin Glargin Hypoglykämien berichteten, berechnet sich daraus auch eine erhöhte Anzahl pro Patient (NPH gesamt: 0,46 symptomatische Hypoglykämie/Patient, Insulin Glargin: 1,32 symptomatische Hypoglykämie/Patient). Allerdings wurde unter NPH-Insulin-Behandlung eine längere Dauer (MW: 37,8min) als unter der Insulin Glargin-Behandlung (MW: 31,0min) festgestellt. Um die Häufigkeiten der symptomatischen Hypoglykämien vergleichen zu können, wurden die symptomatischen Hypoglykämien pro Patient und Behandlungsjahr berechnet (Tabelle 4). Hierzu wurden nur Patienten (n=455) herangezogen, die beide Behandlungsphasen komplett abgeschlossen hatten, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

Studienphase: während der Behandlung mit					
Symptom. Hypo's	NPH-Insulin (V1 - <V3)		Insulin Glargin (≥V3)		
n=455	MW	SD	MW	SD	p Wert
Gesamt	9,8	21,1	7,9	17,1	0,055
Während der Nacht	2,9	9,2	1,9	5,9	0,030
Schwere	0,12	1,54	0,05	0,61	0,255

Tabelle 4: Anzahl der mittleren symptomatischen Hypoglykämien für Tageszeiträume (gesamt, während der Nacht, schwere) berechnet pro Patient und Behandlungsjahr für alle Patienten, die beide Behandlungsphasen abgeschlossen haben (n=455), [MW, SD, p Wert, SAF]

Die aufgetretenen symptomatischen Hypoglykämien wurden durch die folgenden Symptome weiterführend charakterisiert: Schwitzen, Schwindel, Benommenheit, Zittern, Nervosität, Hunger, Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Kopfschmerzen, Schwäche/Müdigkeit und andere. Der Prozentsatz von Patienten, die diese Symptome erlebt hatten, war während der Insulin Glargin-Behandlungsphase höher. Die häufigsten Symptome sind nach ihrem Auftreten in den Behandlungsphasen NPH-Insulin gegenüber Insulin Glargin in Tabelle 5 aufgeführt:

Symptome	NPH-Insulin (V1 - <V3)	Insulin Glargin (≥V3)
Schwitzen	57,3%	68,9%
Zittern	65,0%	66,7%
Hunger	37,3%	38,5%
Schwäche / Müdigkeit	31,6%	39,0%

Tabelle 5: Dokumentierte Hypoglykämie-Symptome angegeben in Patientenhäufigkeit [%] während NPH-Insulin- (V1 - <V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (≥V3), SAF

3.2. Diabetische Stoffwechseleinstellung

Bei Visite 1 lag der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert bei 6,91±0,72% und nahm während der knapp zehnwöchigen Studienphase auf 6,67±0,80% gemessen an Visite 9 hoch signifikant ab ($p<0,001$, Δ= 0,23±0,64%). Die während der Basisvisite erfassten

Nüchternblutzuckerwerte lagen bei durchschnittlich 140 mg/dl und sanken während der Endpunktvisite hoch signifikant auf durchschnittlich 129 mg/dl ab. Tabelle 6 zeigt die Blutglukosewerte der 8-Punkte-Tagesprofile, die parallel zur 72h-CGMS-Messung während der Basisvisite und Endpunktvisite erfasst wurden.

	Basisvisite [mg/dl]	SD	Endpunktvisite [mg/dl]	SD	Differenz [mg/dl]	p Wert
03:00nachts	129	34	124	30	5	0,001
NBZ	140	45	129	43,1	10	<0,001
2h nach dem Frühstück	173	33	164	33,9	9	<0,001
vor dem Mittagessen	127	43	124	40,7	3	0,122
2h nach dem Mittagessen	152	39	146	36,2	7	0,005
vor dem Abendessen	142	41	138	39,4	4	0,057
2h nach dem Abendessen	167	41	156	36,9	11	<0,001
vor dem Schlafengehen	158	36	148	33,2	10	<0,001

Tabelle 6: Blutglukosewerte [mg/dl] erfasst während 8-Punkt-Tagesprofile der Basisvisite und Endpunktvisite, [MW, SD, Differenz, p Wert]

In Abbildung 8 ist die Entwicklung der mittleren Dosis von Insulin Glargin für den Zeitraum der Behandlungsdauer mit den dazugehörigen Standard-Abweichungen dargestellt.

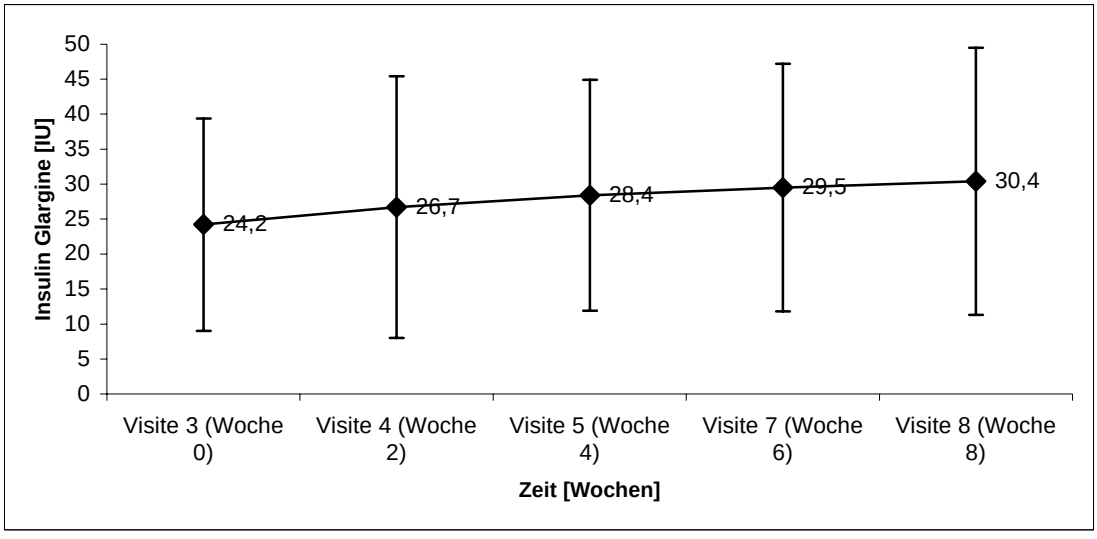

Abbildung 8: Entwicklung der Insulin Glargin-Dosis [IU] während achtwöchiger Behandlungsphase (Visite 3 = Woche 0 bis Visite 8 = Woche 8) [MW, SD]

Die prozentuale Verteilung der Patienten bezüglich des Injektionszeitpunkts von Insulin Glargin, in Stundenblöcke zusammengefasst [%, t], ist in Abbildung 9 dargestellt. Diese Daten wurden an Visite 3 nach der Umstellung von NPH-Insulin erfasst. Sie zeigen den Hauptinjektionszeitpunkt mit 49,6% der Patienten zwischen 22:00-23:00Uhr.

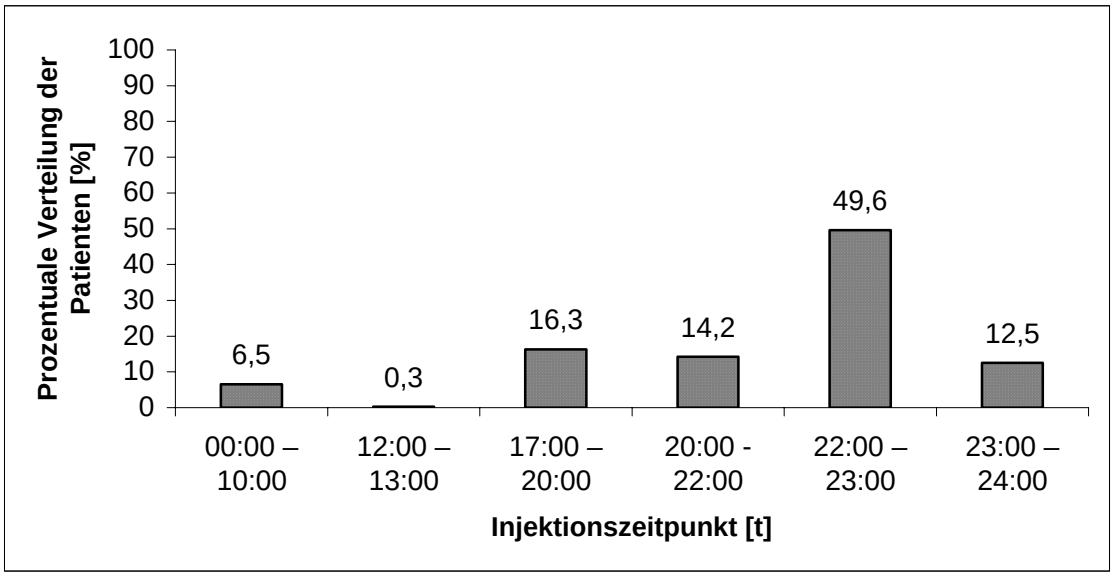

Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Patienten auf Injektionszeitpunkt von Insulin Glargin in Stundenblöcken zusammengefasst [%, t], dokumentiert an Visite 3, FAS

In der Abbildung 10 wird die Insulindosierung/Tag, erfasst an Visite 3, abgebildet. Dabei wurde eine Darstellung gewählt, die eine Gruppierung der Patienten bezogen auf die Bolus-Insulinart zeigt (kurzwirkende Insulinanaloga (n=189) vs. Normal-Insulin (n=175)). Es wird die NPH-Insulin-Startdosis und die anschließende Insulindosierung nach Umstellung auf Insulin Glargin gezeigt. Währenddessen zeigt Abbildung 11 die Veränderungen der Insulintagesdosis von Visite 3 zu Visite 8 analog zu der in Abbildung 10 gewählten Gruppierung. Aus den angegebenen Mittelwerten lassen sich die folgenden Verhältnisse von Bolus- zu Basis-Insulin berechnen.

Kurzwirkende Insulinanaloga zu Insulin Glargin (Bolus : Basis):

Visite 3: 63% : 37% ➔ 1,70 : 0,59

Visite 8: 58% : 42 % ➔ 1,38 : 0,73

Normal-Insulin zu Insulin Glargin (Bolus : Basis):

Visite 3: 61% : 39% ➔ 1,57 : 0,64

Visite 8: 57 % : 43% ➔ 1,35 : 0,74

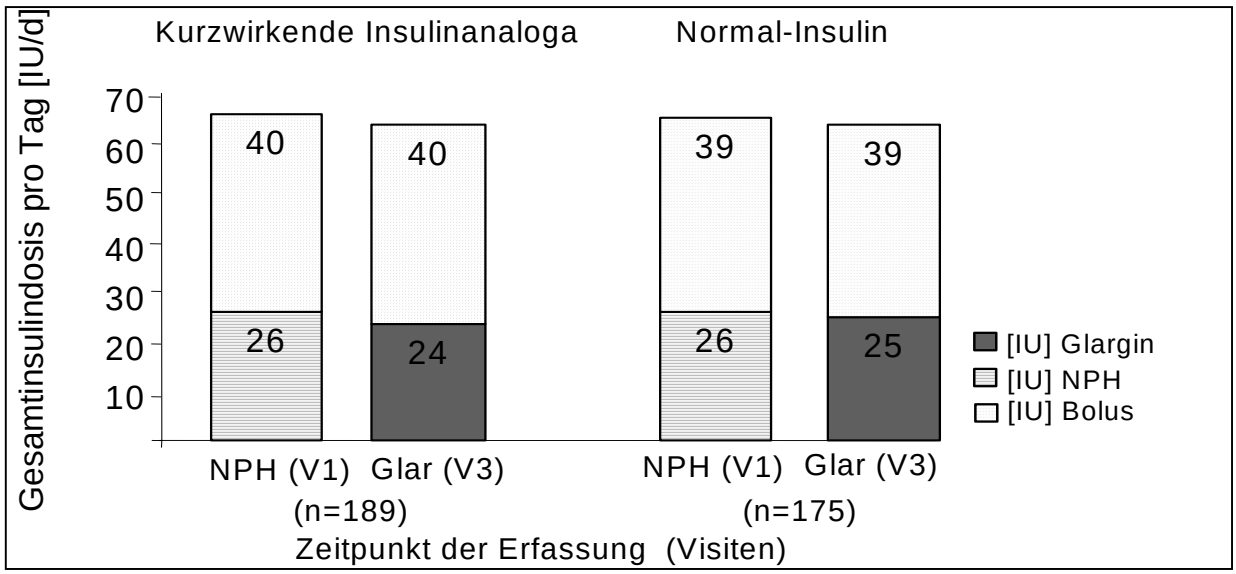

Abbildung 10: Mittlere Gesamtinsulin-Dosis [IU] aufgegliedert nach NPH-Insulin, Insulin Glargin und Bolus-Insulin (Kurzwirkende Insulinanaloga für n=189 Pat., Normal-Insulin für n=175 Pat.), bei Studienstart Visite 1 und Umstellung Visite 3, [MW]

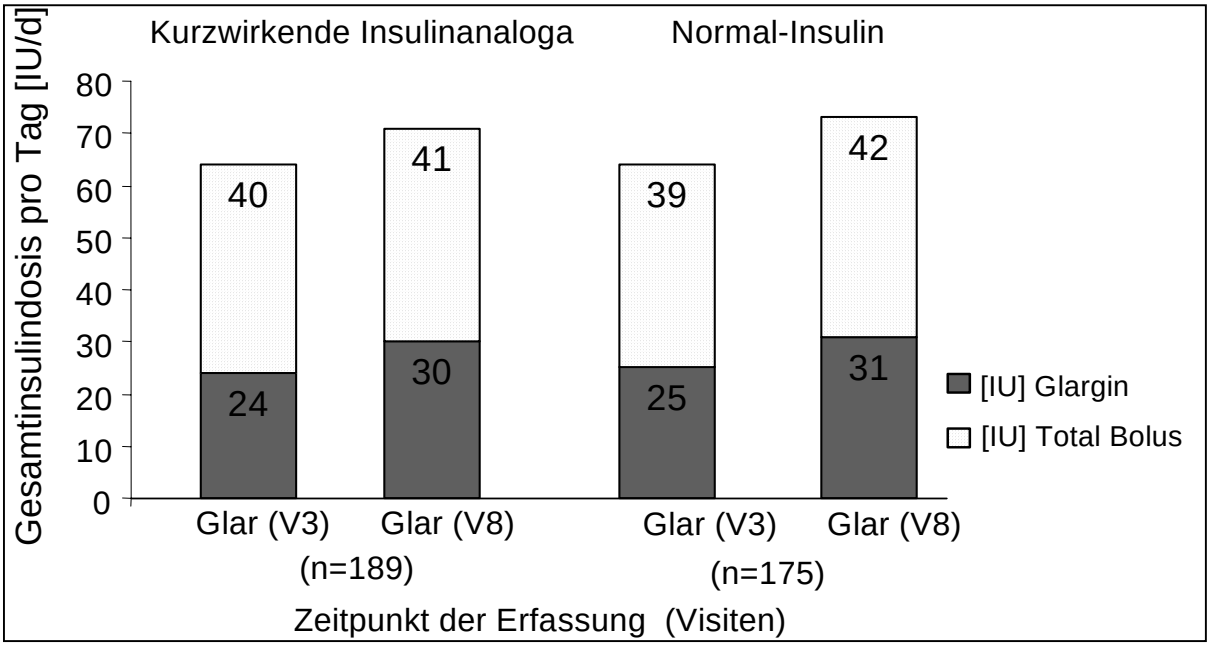

Abbildung 11: Mittlere Gesamtinsulin-Dosis [IU] aufgegliedert nach Insulin Glargin und Bolus-Insulin (Kurzwirkende Insulinanaloga für n=189 Pat., Normal-Insulin für n=175 Pat.), bei Umstellung an Visite 3 und Visite 8, [MW]

Die mittlere Insulin-Dosierung verschob sich von Visite 3 zu Visite 8 in der Patienten-Gruppe (n=198), die kurzwirkende Insulinanaloga verwendeten, von 13-12-15 IU zu 13-12-16 IU. Für die Patienten-Gruppe (n=175), die das Normal-Insulin zur Mahlzeit nahm, ergab sich die folgende Änderung von Visite 3: 14-11-14 IU zu Visite 8: 15-12-15 IU.

3.3. Kontinuierliche Gewebeglukosemessung

3.3.1. Qualität der CGMS-Daten

Bezogen auf die CGMS-Datenqualität verteilten sich die „nicht auswertbaren“ Patienten folgendermaßen: Bei 26 Patienten (5,4%) traten technische Probleme beim Abspeichern der CGMS-Daten auf den Computer des Prüfzentrums oder beim Speichern auf die Disketten auf. Das hat zu einem kompletten CGMS-Datenverlust der betroffenen Visiten geführt. Die Mindestanforderung an die Datenqualität der CGMS-Messung erfüllten 54 Patienten (11,3%) nicht. Der Hauptgrund hierfür waren nicht ausreichende eingegebene Blutzucker-Kalibrierungswerte.

In der Tabelle 7 und Tabelle 8 sind die CGMS-Optimalitätskriterien für die Mittlere Absolute Abweichung [MAD] und den Korrelationskoeffizient [r] für das Full Analysis Set dargestellt. Dabei zeigt Tabelle 7 die Analyse für alle auswertbaren Patienten (FAS-Population) mit den erweiterten Optimalitätskriterien. Tabelle 8 zeigt die Daten der Sensitivitätsanalyse. Diese Analyse beinhaltet ausschließlich CGMS-Daten, bei denen die Optimalitätskriterien der Firma Medtronic MiniMed erfüllt waren. Alle Kalendertage, mit den von mir erweiterten Optimalitätskriterien wurden für diese Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

	MAD			r		
Visite	n	MW	SD	n	MW	SD
V2/V3	367	12,47	4,41	305	0,83	0,23
V5/V6	98	11,87	3,78	70	0,84	0,19
Endpunktvisite	366	12,42	4,33	295	0,87	0,12

Tabelle 7: Erweiterte CGMS-Optimalitätskriterien [MAD, r] pro Visite (V2/V3, V5/V6, Endpunktvisite) und Patientenanzahl [n] für FAS-Population

	MAD			r		
Visite	n	MW	SD	n	MW	SD
V2/V3	361	10,31	3,61	270	0,92	0,07
V5/V6	95	10,35	3,19	64	0,92	0,05
Endpunktvisite	362	10,39	3,1	272	0,93	0,05

Tabelle 8: CGMS-Optimalitätskriterien im Rahmen der Medtronic MiniMed Anforderung für die Sensitivitätsanalyse pro Visite (V2/V3, V5/V6, Endpunktvisite) und Patientenanzahl [n], FAS-Population

Tabelle 9 zeigt die Anzahl der Kalendertage der einzelnen Visiten, die für die beiden Analysen FAS-Population und Sensitivitätsanalyse verwendet worden sind, während Tabelle 10 die Summe der in die Auswertung einbezogenen Sensormesswerte pro Visite wiedergibt.

	FAS-Population – [d]	Sensitivitätsanalyse [d]
V2/V3	1507	1107
V5/V6	403	300
V8/V9	1483	1076

Tabelle 9: Anzahl der Kalendertage [d] pro Visite (V2/V3, V5/V6, V8/V9) der Analysen FAS-Population und Sensitivitätsanalyse

	FAS-Population	Sensitivitätsanalyse
V2/V3	318.088	256.754
V5/V6	84.697	68.952
V8/V9	319.484	257.566

Tabelle 10: Summe der Sensorwert pro Visite (V2/V3, V5/V6, V8/V9) der Analyse FAS-Population und Sensitivitätsanalyse

In Tabelle 11 sind die Mittelwerte der eingegebenen Blutzuckerwerte pro Kalendertag aufgeführt worden, die für die Kalibrierung des CGMS verwendet wurden.

	n	V2/V3 - MW	n	V5/V6 - MW	n	V8/V9 -MW
1. Tag	367	4,5	98	4,3	362	4,4
2. Tag	367	7,3	98	7,1	361	7,2
3. Tag	364	7,2	98	6,9	358	7,0
4. Tag	336	4,0	92	4,0	333	3,9
5. Tag	45	3,1	14	3,1	42	2,9
6. Tag	5	1,6	1	1,0	5	3,6

Tabelle 11: Mittlere Anzahl [MW] der eingegeben Blutzucker-Kalibrierungswerte pro Tag und Patientenanzahl [n] der Analysen FAS-Population und Sensitivitätsanalyse

Alle weiteren Ergebnisse sind für die Gruppe der „FAS-Population“, so weit nicht anders erwähnt, aufgeführt.

3.3.2. CGMS-Daten im Vergleich zu 8-Punkt-Tagesprofilen

In den folgenden drei Abbildungen (Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14) sind die Mittelwerte der CGMS-Gewebeglukosedaten und die Mittelwerte der 8-Punkt-Tagesprofilen gegenübergestellt. In allen drei Graphiken sind Daten der Basisvisite mit denen der Endpunktvisite verglichen worden. Für alle gilt eine signifikante Abnahme ($p<0,001$) der berechneten Mittelwerte von CGMS Basis- zu Endpunktvisite und Tagesprofile Basis- zu Endpunktvisite. Die erste Abbildung (Abbildung 12) zeigt die Mittelwerte aus 288 CGMS-Messpunkten im Vergleich zu den Mittelwerten berechnet aus 8-Punkt-Tagesprofil über die gesamten 24 Stunden.

Abbildung 13 dagegen bezieht sich auf den Zeitraum „tagsüber“, d.h. von 06:00 bis 22:00Uhr und vergleicht die Mittelwerte aus 192 CGMS-Werten mit den MW aus 7-Punkt-Tagesprofil. Entsprechend enthält Abbildung 14 die Werte für den Zeitraum „während der Nacht“ von 22:00 bis 06:00Uhr, für die Mittelwerte aus 96 CGMS-Werten und den MW des 03:00Uhr-Wertes.

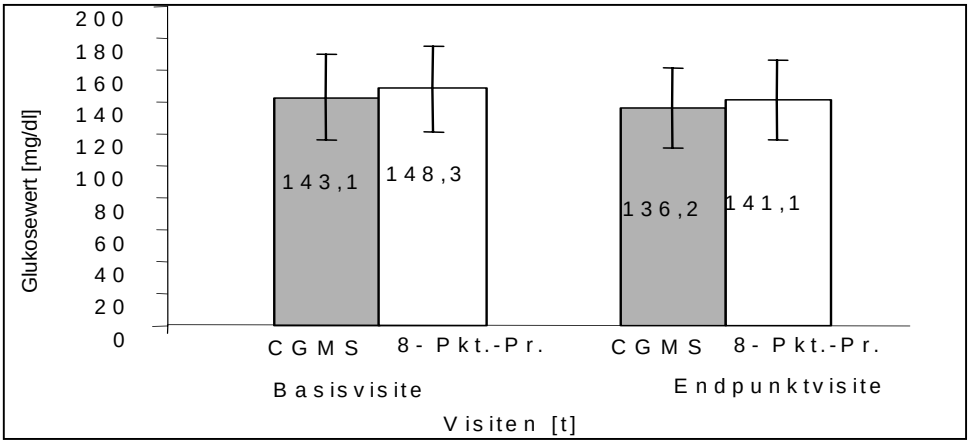

Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte von CGMS-Daten vs. 8-Punkte-Tagesprofil (MW aus 288 CGMS-Werten zu MW aus 8 BZ Werten, 24 Stunden), Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population]

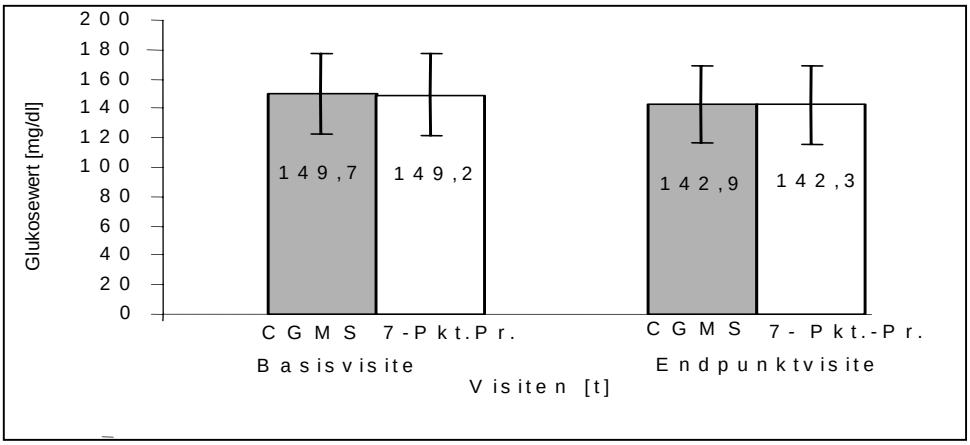

Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte von CGMS-Daten vs. 7-Punkte-Tagesprofil (MW aus 192 CGMS-Werten zu MW aus 7 BZ Werten, 06:00-22:00Uhr), Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population]

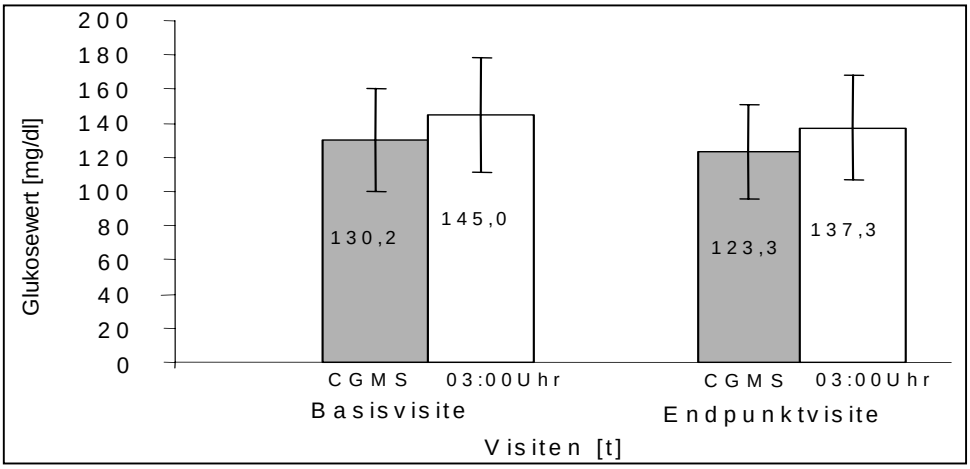

Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte von CGMS-Daten vs. 03:00Uhr-Wert (MW aus 96 CGMS-Werten zu MW des 03:00Uhr-Werts, 22:00-06:00Uhr), Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population]

Abbildung 15 stellt die mittleren prozentualen Unterschiede [Δ in %] zwischen den CGMS-Mittelwerten und den Mittelwerten berechnet aus 8-Punkt-, 7-Punkt-Tagesprofil bzw. 03:00Uhr-Wert dar. Diese Unterschiede sind jeweils für die Basisvisite und Endpunktvisite gezeigt.

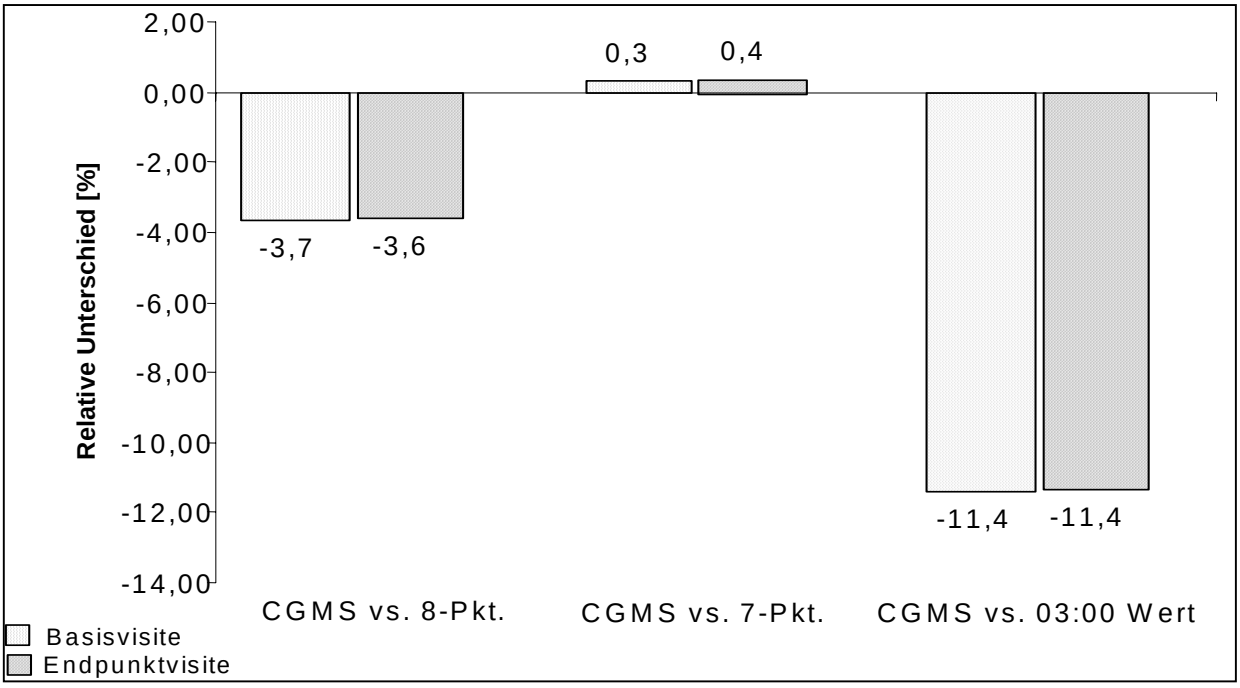

Abbildung 15: Mittlerer Prozentualer Unterschied [Δ in %] zwischen CGMS- Daten und Tagesprofilmittelwerte für: CGMS-Daten (24h) vs. 8-Punkt-Tagesprofil; CGMS-Daten(06:00-22:00) vs. 7-Punkt-Tagesprofil, CGMS-Daten (22:00-06:00) vs. 03:00-Wert, für Basisvisite vs. Endpunktvisite, FAS-Population

3.4. Sekundärziele

Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen am Beispiel von Modelltagen der Patienten Nr. 00601 und Nr. 07404 die zur Auswertung der CGMS-Daten verwendeten Glukose-Bereiche. Abbildung 17 soll die Änderungen des Auswertungsparameters „Area under Curve“ (AUC) am Vergleich eines Patienten für Basisvisite vs. Endpunktvisite veranschaulichen.

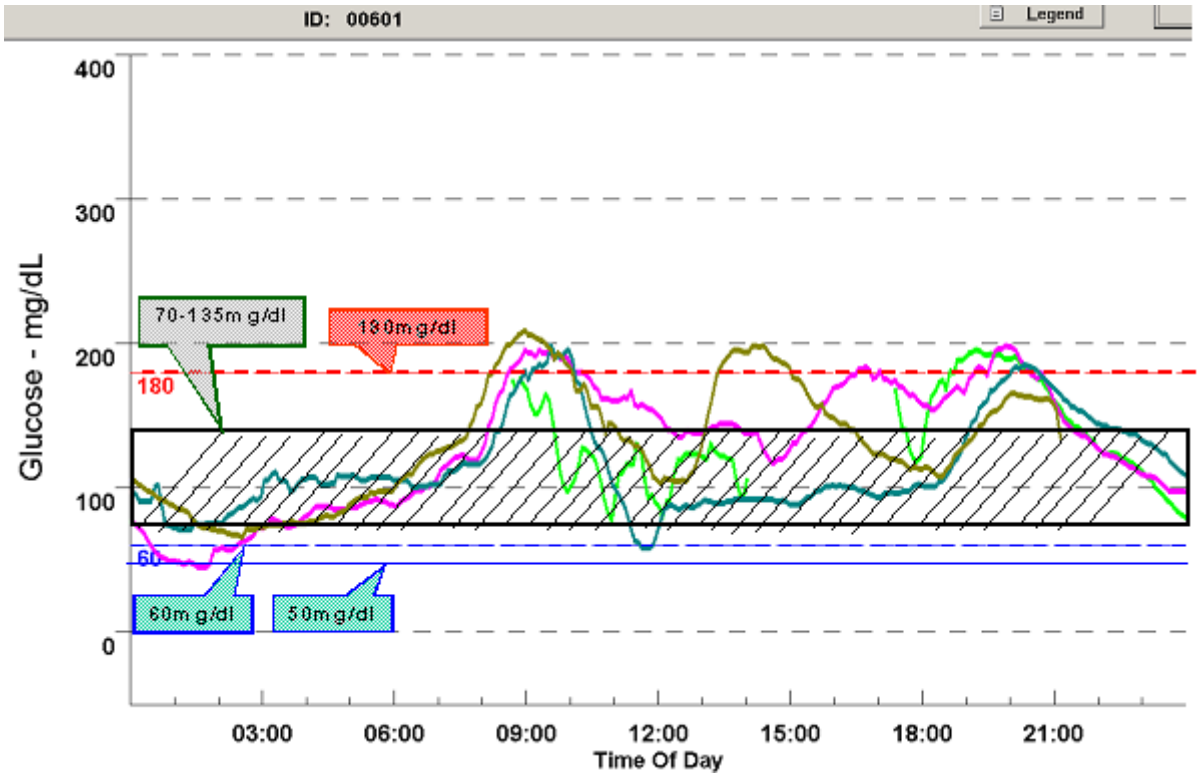

Abbildung 16: Modelltag der Basisvisite des Patienten Nr.: 00601 zur Darstellung der CGMS-Bereiche ≥180 mg/dl, ≤60 mg/dl, ≤50 mg/dl, 70-135 mg/dl

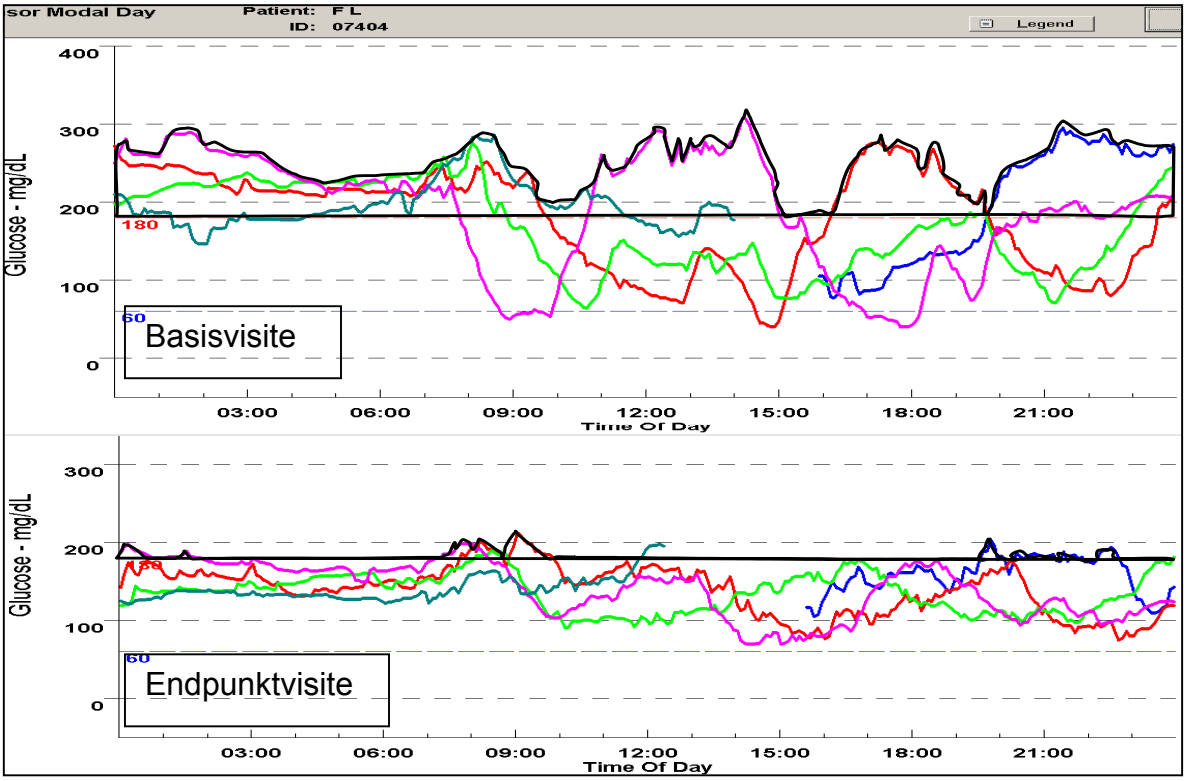

Abbildung 17: Modelltage von Basisvisite zu Endpunktvisite am Beispiel des Patienten Nr.: 07401 zur Darstellung der Veränderung von „Area under Curve“ AUC ≥180 mg/dl

In Abbildung 18 ist die mittlere Verteilung der CGMS-Daten in Prozent dargestellt, Tabelle 12 zeigt die entsprechenden Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte.

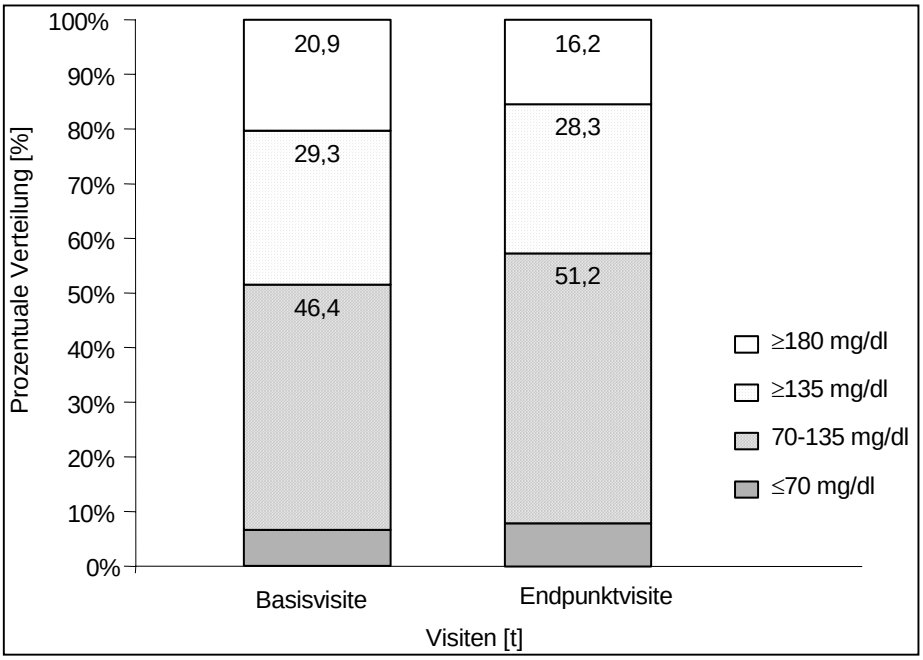

Abbildung 18: Mittlere Verteilung der CGMS-Daten in Prozent für die Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl, ≤70 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population]

	Basisvisite	SD	Endpunktvisite	SD	p Wert
≤50 mg/dl	0,9	2,2	1,0	2,5	0,328
≤60 mg/dl	1,9	3,5	2,3	4,1	0,148
≤70 mg/dl	3,7	5,2	4,5	6,4	0,015
70-135mg/dl	46,4	22,1	51,2	20,8	<0,001
≥135 mg/dl	50,2	23,5	44,5	22,4	<0,001
≥180 mg/dl	20,9	18,8	16,2	17,2	<0,001

Tabelle 12: Mittlere prozentuale Verteilung [%] der CGMS-Messpunkte in verschiedenen Glukose-Bereichen, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population]

Abbildung 19 zeigt die „Area under Curve“ (AUC) normiert, auf 24 Stunden, für die Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl und den Bereich 70 bis 135 mg/dl.

In Abbildung 20 sind die AUCs, normiert auf 24 Stunden, der Glukose-Bereiche ≤70 mg/dl, ≤60 mg/dl und ≤50 mg/dl dargestellt. Tabelle 13 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte aller berechneten AUCs.

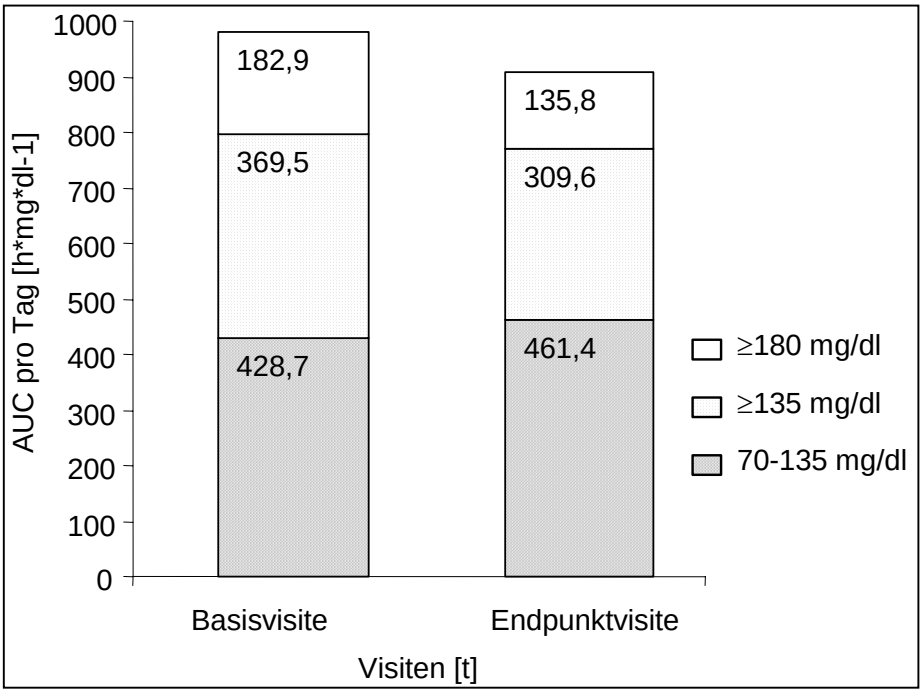

Abbildung 19: AUC [h*mg*dl-1], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl, 70-135 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population]

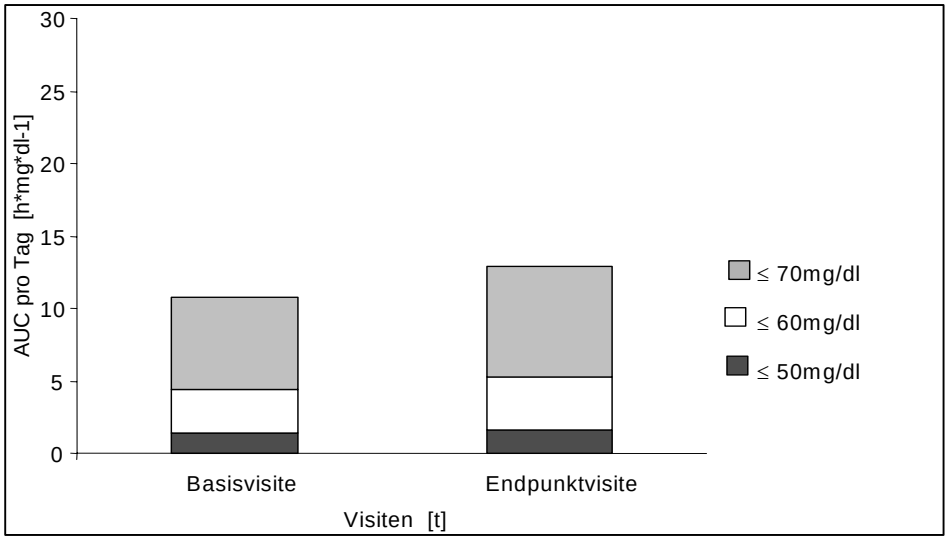

Abbildung 20: AUC [h*mg*dl-1], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≤70 mg/dl, ≤60 mg/dl, ≤50 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population]

	Basisvisite	SD	Endpunktvisite	SD	p Wert
≤50 mg/dl	1,4	4	1,6	4,2	0,432
≤ 60 mg/dl	4,4	10,3	5,4	11,6	0,255
≤70 mg/dl	10,7	19,9	12,9	23,3	0,105
70-135 mg/dl	428,7	194,0	461,4	175,4	<0,001
≥135 mg/dl	552,4	457,1	445,4	398,2	<0,001
≥180 mg/dl	182,9	245	135,8	209,8	<0,001

Tabelle 13: AUCs [h*mg*dl-1], normiert auf 24 Stunden, der Glukose-Bereiche, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, p Wert, FAS-Population]

Entsprechend der Darstellung für die AUCs im oberen und unteren Glukose-Bereich sind in Abbildung 21 die Verweildauer, normiert auf 24 Stunden, für die Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl und 70-135 mg/dl dargestellt. Abbildung 22 zeigt die Glukose-Bereiche, normiert auf 24 Stunden, für ≤70 mg/dl, ≤60 mg/dl und ≤50 mg/dl. Tabelle 14 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte der Verweildauer in Minuten und für große Zeitangaben in Stunden umgerechnet.

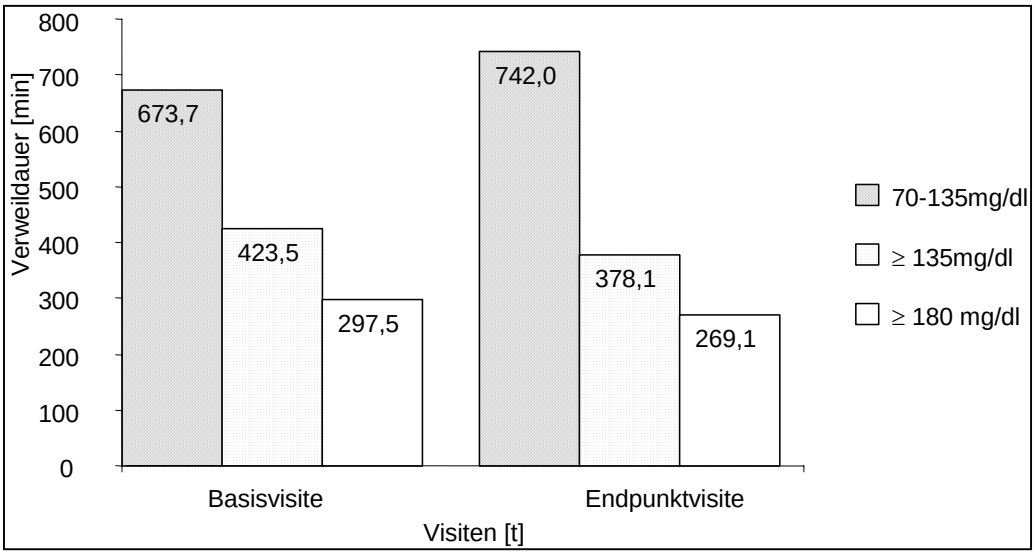

Abbildung 21: Verweildauer [min], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl, 70-135 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population]

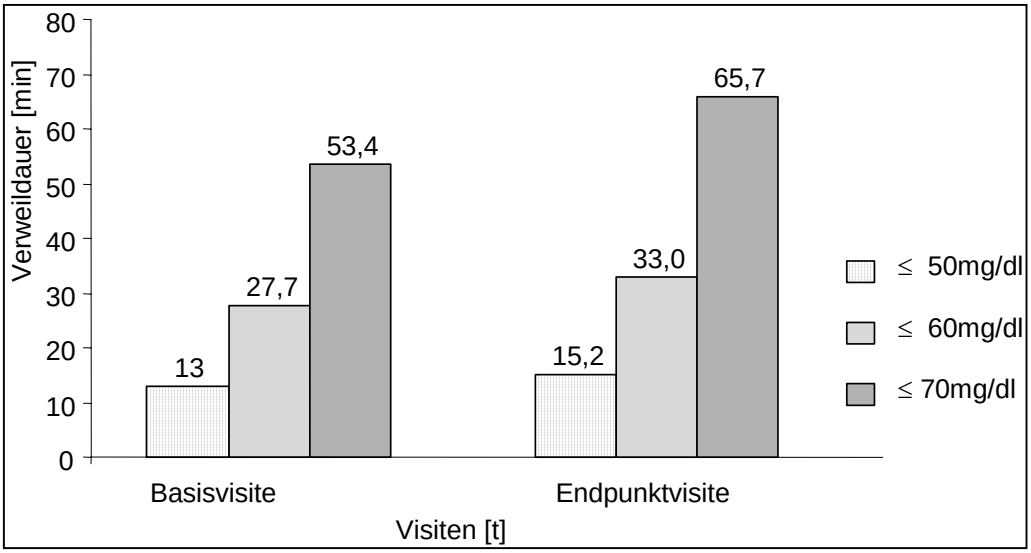

Abbildung 22: Verweildauer [min], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≤70mg/dl, ≤60mg/dl, ≤50mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population]

	Basisvisite	SD	Endpunktvisite	SD	p Wert
≤50 mg/dl	39,0	98,1	45,6	112,8	0,321
≤60 mg/dl	83,1	155,4	98,9	185,0	0,132
≤70 mg/dl	160,1 (2h40)	231,9	197,0 (3h17)	284,5	0,014
70-135 mg/dl	673,7 (11h13)	349,5	742,0 (12h22)	323,7	<0,001
≥135 mg/dl	721,0 (12h10)	353,0	647,2 (10h47)	346,5	<0,001
≥180 mg/dl	297,5 (4h57)	234,1	269,1 (4h29)	235,1	<0,001

Tabelle 14: Mittlere Verweildauer [min], normiert auf 24 Stunden, in den Glukose-Bereichen, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population]

In Abbildung 23 sind die durchschnittlichen Glukose-Bereiche dargestellt, in denen sich die Patienten während der Basisvisite und der Endpunktvisite befanden. Für die erste Berechnung wurden alle Glukosewerte (100%) berücksichtigt. Dabei ließ sich von der Basis- zur Endpunktvisite eine Abnahme von 8,2 mg/dl berechnen, dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,006). In der zweiten Berechnung wurden die oberen und unteren 5% des Glukose-Bereiches nicht berücksichtigt, so dass sich ein durchschnittlicher Glukose-Bereich von 144,6 mg/dl bei der Basisvisite und 137,2 mg/dl zur Endpunktvisite (p<0,001) berechnete.

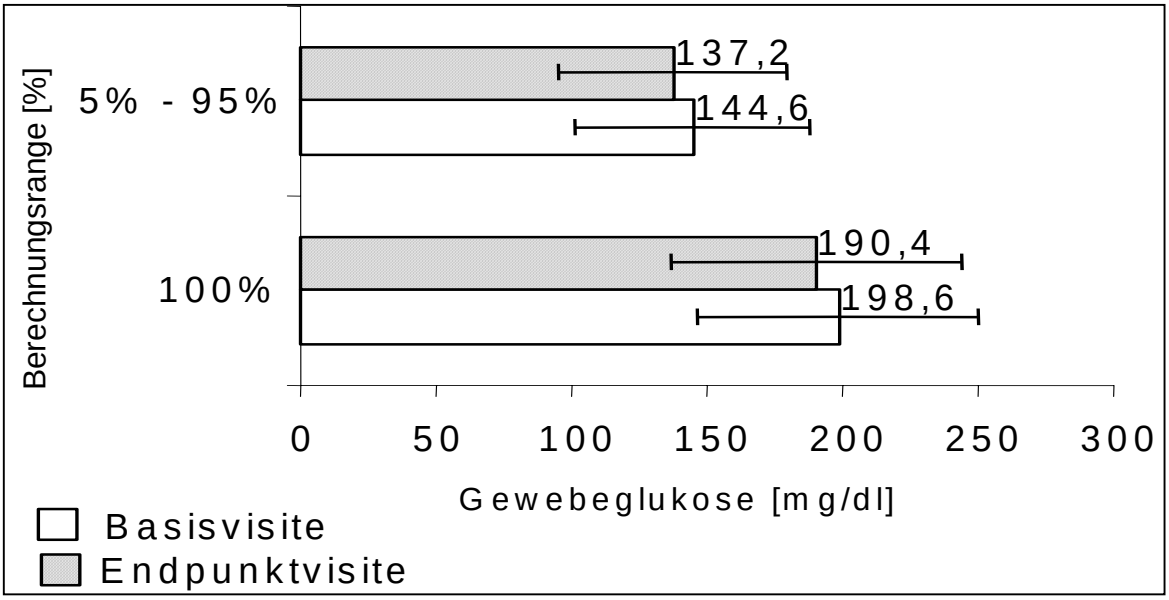

Abbildung 23: Glukose-Bereich für 100% und 5%-95% aller CGMS-Daten, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population]

Abbildung 24 zeigt die Mittelwertskurve der 5-Minuten-Messintervalle der CGMS-Daten über den Tagesverlauf während der Basisvisite mit NPH-Insulin und Endpunktvisite mit der Behandlung von Insulin Glargin. Hierzu wurde pro Patient ein Mittelwert berechnet.

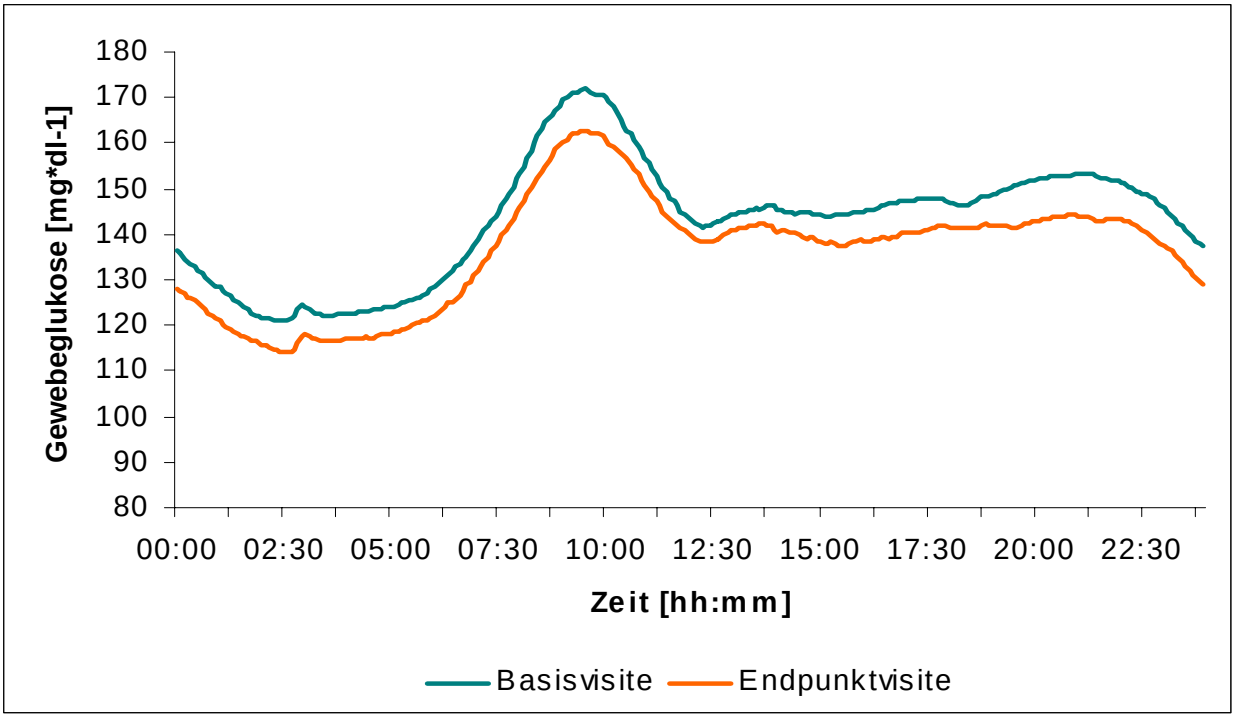

Abbildung 24: Gewebeglukoseverlauf ermittelt aus Mittelwert der 5-min-Intervalle der CGMS-Daten, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population]

3.5. Zielsetzung

Die konfirmatorische Analyse basiert auf der FAS-Population, bei der das Prinzip “last value carried forward” angewandt wurde (nur für FAS). Der McNemar-Test wurde ebenfalls für die Basisvisite, die Sensitivitätsanalyse und die Per-Protocol-Analyse durchgeführt.

Tabelle 15 zeigt die Anzahl von Patienten, bei denen mit der kontinuierlichen Gewebeglukosemessung (CGMS) Glukosewerte ≤60 mg/dl erfasst wurden, und die Anzahl der Patienten, die im Patiententagebuch mit Blutzuckerselbstkontrollen (BZSK) Ereignisse dokumentierten. Für die BZSK wurden im Patiententagebuch 8-Punkt-Tagesprofile und/oder symptomatische Hypoglykämien parallel zur CGMS-Messung erfasst.

Des weiteren zeigt Tabelle 15 die Ergebnisse der McNemar-Analyse berechnet für die Basisvisite (NPH-Insulin) und die Sensitivitätsanalyse (CGMS-Daten nur mit erreichten Optimalitätskriterien).

Die Hauptanalyse der primären Fragestellung zeigt, dass bei 209 Patienten (56,9%) CGMS-Werte ≤60mg/dl gefunden wurden, während 97 Patienten (26,4%) konventionell dokumentierte Hypoglykämien und/oder Blutzuckerwerte ≤60 mg/dl im 8-Punkt-Tagesprofil erfasst hatten.

Analysen Population	Visite	Gewebeglukosewert ≤60 mg/dl durch CGMS		Konventionell dokumentierte Hypoglykämien /& Werte ≤60 mg/dl im 8-Punkt-Tagesprofil	
		Nein	Ja	Nein	Ja
FAS:	V2/3	173 (47,1)	194 (52,9)	265 (72,2)	102 (27,8)
	V5/6	44 (44,9)	54 (55,1)	92 (84,4)	17 (15,6)
	V8/9	154 (42,5)	208 (57,5)	270 (73,6)	97 (26,4)
	Endpkt. V.	158 (43,1)	209 (56,9)	270 (73,6)	97 (26,4)
Per Protokol:	V2/3	151 (46,2)	176 (53,8)	236 (72,2)	91 (27,8)
	V5/6	38 (44,7)	47 (55,3)	81 (85,3)	14 (14,7)
	V8/9	135 (41,9)	187 (58,1)	243 (74,3)	84 (25,7)
	Endpkt. V.	139 (42,5)	188 (57,5)	243 (74,3)	84 (25,7)
Sensitivitätsanalyse					
FAS:	V2/3	198 (54,8)	163 (45,2)	265 (72,2)	102 (27,8)
	V5/6	48 (50,5)	47 (49,5)	92 (84,4)	17 (15,6)
	V8/9	186 (52,0)	172 (48,0)	270 (73,6)	97 (26,4)
	Endpkt. V.	190 (52,3)	173 (47,7)	270 (73,6)	97 (26,4)

Tabelle 15: Patientenanzahl [n, %] CGMS vs. BZSK: Gewebeglukosewerten ≤60 mg/dl (CGMS) vs. symptomatische Hypoglykämien und/oder Blutzuckerwerte ≤60 mg/dl im 8-Punkt-Tagesprofil (BZSK) pro Visite.

Die Vierfeldertafel (Tabelle 16) zeigt die Häufigkeit der Patientenverteilung des McNemar-Testes zum Vergleich abhängiger Häufigkeitsverhältnisse. Bei 123 Patienten traten ausschließlich im CGMS Gewebeglukosedaten ≤60 mg/dl auf, während 11 Patienten konventionell dokumentierte Hypoglykämien und/oder Werte ≤60 mg/dl in 8-Punkt-Tagesprofilen erfassten. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0,0001$).

n = Patienten	Konventionell dokumentierte Hypoglykämien /& Werte ≤60mg/dl im 8-Punkt-Tagesprofil		
Gewebeglukosewert ≤60mg/dl durch CGMS	Nein	Ja	Summe
Nein	147	11*	158
Ja	123*	86	209
Summe	270	97	367

Tabelle 16: Vierfeldertafel – Anzahl der Patienten, McNemar-Test, * p<0,0001

Abbildung 25 zeigt in der ersten Spalte die Angaben aus Tabelle 15. Die Abbildung zeigt einen Vergleich der symptomatischen zu asymptomatischen Hypoglykämien anhand verschiedener Erfassungsmethoden auf Basis der Patientenanzahl. Die jeweils 2. Spalte zeigt die Zahl der Patienten, die ihre symptomatischen Hypoglykämien im Patiententagebuch dokumentiert haben und parallel dazu einen Marker im CGMS setzten. In der dritten Spalte sind Patientenzahlen mit asymptomatischen Hypoglykämien im CGMS gegenüber den asymptomatischen Hypoglykämien aus den 8-Punkt-Tagesprofilen aufgeführt. Alle Daten sind für die Basisvisite (oberer Teil) und die Endpunktvisite (unterer Teil) angegeben. Die CGMS-Marker wurden in einem Gewebeglukose-Bereich von 43 bis 248mg/dl gesetzt.

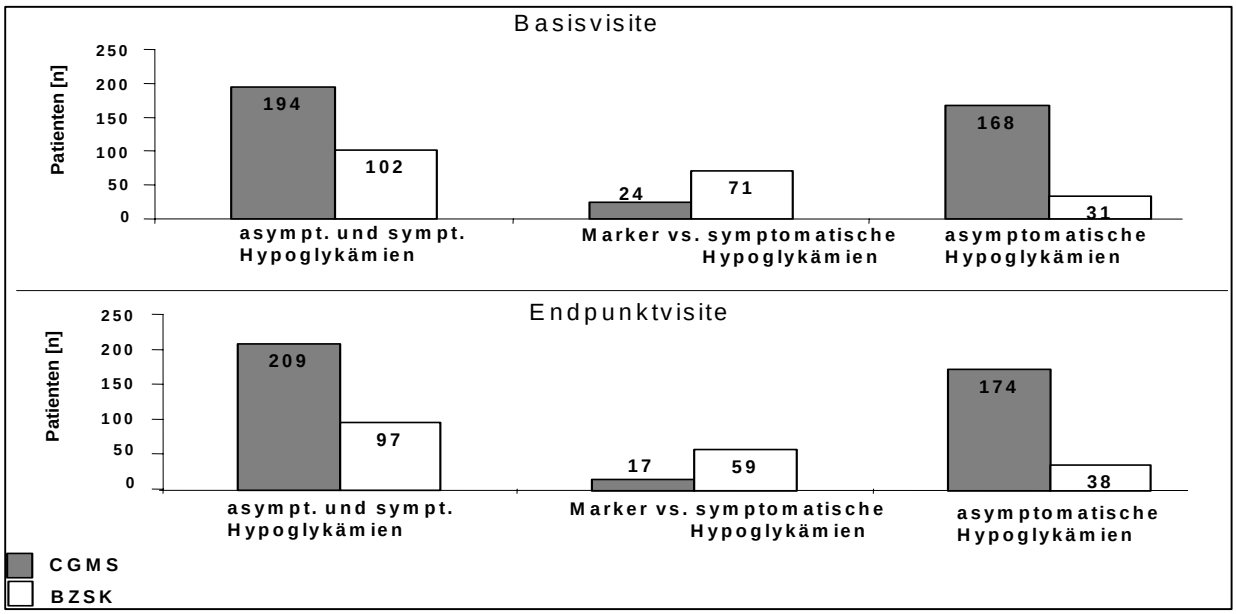

Abbildung 25: Vergleich der Patientenanzahl [n] mit unterschiedlicher Erfassung der symptomatischen vs. asymptomatischen Hypoglykämien: CGMS vs. BZSK, Basisvisite vs. Endpunktvisite

4. DISKUSSION

4.1. Zentren und Patienten

Die SAFIR-Studie wurde in 125 Zentren mit 479 eingeschlossen Patienten erfolgreich durchgeführt. Der hohe Anteil aktiver Prüfzentren (125 von 132) spiegelt eine sehr gute und intensive Betreuung durch alle involvierten Teams wider. Die Entwicklung und Umsetzung der Trainingsphase vor Studienstart führte zu einer großen Zahl auswertbarer Patienten des Full Analysis Sets (FAS-Population) und der Per-Protocol-Population. Bei SAFIR handelt es sich um die bislang größte, beschriebene Studie mit Einsatz des Gewebeglukosemesssystem „CGMS® system“ in Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

Die in die SAFIR-Studie eingeschlossene Patientengruppe repräsentierte eine Typ-2-Diabetiker-Population, die in ihrem Erkrankungsbild bereits weit fortgeschritten war. Dies wurde in allen demographischen Daten wie z. B. Alter, Diabetesdauer, Dauer der Insulinbehandlung sowie einer mittleren Diabeteserkrankung von circa 13 Jahren verifiziert. Ungewöhnlich lang war der Behandlungszeitraum mit Insulin von durchschnittlich sieben Jahren nach Diabetes-Erstdiagnose. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass es sich bei dem Patientengut um Typ-2-Diabetiker aus diabetologischen Schwerpunktpraxen handelte. In vergleichbaren Studien mit insulinnaiven Patienten lag der Behandlungsstart nach Manifestation bei ungefähr 9 Jahren (Fritsche et al. 2003). Die SAFIR-Patientengruppe wendete bereits seit circa 3 Jahren die anspruchsvolle intensivierte konventionelle Insulintherapie an. Die hervorragende Ausgangsstoffwechsellage und die Dauer der ICT bestätigen eine erfolgreiche Handhabung des SAFIR-Patientenkollektivs im Umgang mit seiner Diabeteserkrankung. Hieraus lässt sich ableiten, dass diese Patienten besonders geeignet waren, den Anforderungen an die CGMS-Handhabung erfolgreich zu begegnen.

Im Vergleich zu einigen anderen europäischen Insulin Glargin-Studien lassen sich die höheren BMI-Werte möglicherweise auf die Dauer der ICT-Insulintherapie sowie der guten Ausgangsstoffwechsellage zurückführen (Fritsche et al. 2003, Janka et al. 2005). Während des Studienverlaufs ergaben sich keine klinisch relevanten Veränderungen im Körpergewicht und damit auch nicht im Body Mass Index. Lediglich 32 Pa-

tienten (6,7%) brachen die Studie vorzeitig ab. Die hierfür im CRF dokumentierten Gründe entsprechen den üblichen Abbruchkriterien aus vergleichbaren Diabetikerstudien, bei denen die Abbruchraten zwischen 7,8% (Fritsche et al. 2003), 8,6% (Riddle et al. 2003) und 9,5% (Rosenstock et al. 2001) lagen. Diese hatten allerdings eine Studiendauer von 6 Monaten. Insgesamt wurden 80 Patienten (16,7%) aufgrund unzureichender CGMS-Datenqualität oder bedingt durch Datenverlust nicht ausgewertet. Somit ergab sich für die statistische Analyse ein Full Analysis Set in der Größe von 367 Patienten.

Knapp 95% dieser FAS-Population präsentierten sich schon zu Studienbeginn mit bestehenden Begleiterkrankungen. Dies reflektiert einen typischen Typ-2-Diabetiker-Status in dem hier beschriebenen Erkrankungsstadium (Mehnert et al. 2003, Schatz 2004). Die häufigsten Begleiterkrankungen – bei 83% der Patienten – betrafen das Kreislaufsystem gemäß der ICD-9-CM Kodierung (dies entspricht dem Kode „Diseases of the Circulatory System (390-459)“). Bei 67% der Patienten wurden Erkrankungen der Gruppe der „endokrinen Erkrankungen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten und Störungen des Immunsystems“ kodiert (entspricht dem Kode „Endocrine, Nutritional, and Metabolic Diseases and Immunity Disorders (240-279)“). Alle übrigen Erkrankungen wurden viel seltener zu Studienbeginn erfasst und entsprachen der üblichen Co-Morbidität. Die verordnete Begleitmedikation deckte sich mit den zu erwartenden notwendigen Medikamenten der aufgeführten Begleiterkrankungen.

4.2. Unerwünschte Ereignisse sowie symptomatische Hypoglykämien

Während der zweiwöchigen NPH-Insulin-Behandlungsphase und der nachfolgenden achtwöchigen Insulin Glargin-Behandlungsphase erlebten 37 (7,7%) bzw. 115 (25,3%) aller Patienten unerwünschte Ereignisse (UE/TEAEs). Für einen Vergleich dieser Zahlen ist der unterschiedliche Behandlungszeitraum in Rechnung zustellen. Die Insulin Glargin-Behandlungsdauer war knapp viermal länger als die des NPH-Insulins. Wird eine UE/TEAE-Rate pro Monat kalkuliert, so ergaben sich keine relevanten Unterschiede in beiden Insulinen: NPH-Insulin 61,7 UEs(TEAEs)/Monat, Insulin Glargin 58,5 UEs(TEAEs)/Monat. Bezogen auf die verschiedenen MedDRA-Hauptorganklassen waren nur wenige Patienten von unerwünschten Ereignissen betroffen und es ergaben sich nur vier Gruppen, die in einer Häufigkeit von ≥ 1% auftra-

ten. Die häufigste unerwünschte Ereignisgruppe war die der grippeähnlichen Erkrankung. Diese wurde bei 4,2% der Patienten während der Insulin Glargin-Behandlungsphase dokumentiert. Bedingt durch aktive klinische Phase der SAFIR-Studie während der Wintermonate waren diese saisonalbedingt erklärbar.

Während der NPH-Insulin-Behandlungsphase erlebten drei Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und 13 Patienten in der anschließenden Insulin Glargin-Behandlungsphase. Dabei ergaben sich keinerlei Anhäufung eines speziellen Ereignisses oder einer Ereignisgruppe, die in einem unerwarteten Zusammenhang mit der Studienmedikation zu bewerten wäre. Von einigen behandelnden Prüfärzten wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation bei den Ereignissen “Arrhythmie” (NPH-Insulin- und Insulin Glargin-Phase), hypoglykämisches Koma und Muskelschwäche (NPH-Insulin-Behandlungsphase) vermutet. Während der Insulin Glargin-Behandlungsphase verstarb ein Patient (Nr. 01204) an den Folgen einer Leberzirrhose. Ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde von dem betreuenden Prüfarzt nicht gesehen. Dieser Patient hätte retrospektiv beurteilt nicht in die Studie aufgenommen werden dürfen, da die vorliegende Begleiterkrankung ein Ausschlusskriterium darstellte.

Die geringe Inzidenz unerwünschter Ereignisse, deren Intensität und die geringe Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erlaubt die Aussage, dass Insulin Glargin während der Behandlungsphase gut toleriert wurde. Es gab keine substantiellen Unterschiede zur vorangegangen NPH-Insulin-Behandlungsphase. Im übrigen charakterisiert die Analyse der symptomatischen und schweren symptomatischen Hypoglykämien (Gesamtzahl, nächtliche und tagsüber erlebte Hypoglykämien) das Sicherheitsprofil von Insulin Glargin zusätzlich. Während der NPH-Insulin-Behandlungsphase wurden von 117 Patienten (24,4%) symptomatische Hypoglykämien dokumentiert, während diese in der Insulin Glargin-Behandlungsphase von 177 Patient (38,9%) erfasst wurden. Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden die symptomatischen und symptomatisch schweren Hypoglykämien für nur die Patienten betrachtet, die die gesamte Behandlungsphase durchliefen (n=455). Hierfür wurde eine Hypoglykämierate pro Patient und Behandlungsjahr ermittelt. Dabei ergab sich eine geringere Gesamtrate wie auch eine verminderte Anzahl von nächtlichen

Hypoglykämien für die Insulin Glargin-Behandlungsphase. Diese Reduktion um 25% bis 30% entspricht den bisher gefundenen Hypoglykämieraten der großen klinischen Studien, in denen Patienten eine orale Kombinationstherapie mit Insulin Glargin erhielten (Fritsche et al. 2003, Riddle et al. 2003, Rosenstock et al. 2001, Standl et al. 2005). Die von Rosenstock et al. 2005 veröffentlichte Metaanalyse der genannten Studien bestätigt diese Ergebnisse in einer Analyse von 2304 Typ-2-Diabetikern. Schwere symptomatische Hypoglykämien wurden nur für je drei Fälle während beider Insulin-Behandlungsphasen gefunden. Dies war für eine statistisch aussagekräftige Bewertung zu gering und es wird darauf nicht weiter eingegangen. Die dokumentierte Länge der symptomatischen Hypoglykämien war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (NPH-Insulin 37,8 min, Insulin Glargin 31,0 min).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass, auf einen vergleichbaren Beobachtungszeitraum normiert, die unerwünschten Ereignisse (UE/TEAEs) über beide Behandlungsphasen gleich verteilt waren. Des weiteren gab es keine Akkumulation eines spezifischen unerwünschten Ereignisses (UE/TEAEs) oder symptomatischer Hypoglykämien. Daher ist die intensivierte konventionelle Insulintherapie mit Insulin Glargin für Typ-2-Diabetiker als sicher und gut tolerierbar zu bewerten.

4.3. Qualität der Blutzuckereinstellung

Der Stoffwechselstatus der Patienten wurde durch den HbA_{1c}- und den Nüchternblutzuckerwert zu Studienbeginn dargestellt. Beide Parameter zeigten eine bereits sehr gute Ausgangsstoffwechsellage der SAFIR-Patientengruppe, die in vergleichbaren klinischen Studien dieser Größe so noch nicht beschrieben wurde (Fritsche et al. 2003, Janka et al. 2005, Riddle et al. 2003, Rosenstock et al. 2001). Die Verbesserung der Stoffwechsellage wurde nur durch eine Umstellung des NPH-Insulins auf Insulin Glargin mit Titration auf den Nüchternzielblutzucker $\leq$ 100 mg/dl erreicht. Hier zeigte sich eine HbA_{1c}-Abnahme von circa 3% (Visite 1: 6,9%, Visite 9: 6,7 %, $p < 0{,}001$) mit einem kurzen Behandlungsintervall von 60 Tagen.

Die Auswirkungen der verbesserten Blutzuckereinstellung finden sich in der Absenkung des 8-Punkt-Tagesprofils wieder. Mit Ausnahme der Blutzuckerwerte „vor dem

Mittagessen“ (p=0,122) und „vor dem Abendessen“ (p=0,057) wurden alle anderen Werte klinisch relevant und von der Basisvisite zur Endpunktvisite durchschnittlich um 5 – 11 mg/dl auch statistisch signifikant reduziert (p Wert $\leq$ 0,050).

Die Tatsache, dass das vorliegende Studiendesign einen reinen Vorher-Nachher-Vergleich darstellt und es sich hierbei nicht um eine kontrollierte, randomisierte Studie handelt, sollte auf keinen Fall außer Acht gelassen und vernachlässigt werden. Deshalb kann der Effekt der HbA_{1c}– und NBZ–Verbesserung auch auf einem möglichen Studieneffekt beruhen.

Die Insulin Glargin-Dosis wurde von anfänglichen durchschnittlich 24,2IU/Tag bei Visite 3 auf 30,4IU/Tag zur Endpunktvisite erhöht und lag damit im unteren Empfehlungsbereich. Dieser berechnet sich aus der allgemein empfohlenen Basalrate von 0,3IU/kg – 0,5 IU/kg Körpergewicht. Für das mittlere Körpergewicht der SAFIR-Patienten so lässt sich eine Gesamtdosis von 27,7IU/Tag bis 46,2IU/Tag berechnen. Bezogen auf die Insulintagesdosis erfolgt die Umstellung von NPH-Insulin auf Insulin Glargin in einem Verhältnis von nahezu 1:1. Obwohl der Injektionszeitpunkt für Insulin Glargin frei wählbar war, erhielten 280 Patienten (76,3%) die Injektion zwischen 20:00Uhr – 24:00Uhr. Hier spiegelt sich die praxisübliche Routine der NPH-Insulin-Verordnung „vor dem Zubettgehen“ wider. Die empfohlene Verteilung der Gesamtinsulindosis nach der Faustregel „morgens 2/3 und abends 1/3“ wurde für die SAFIR-Patientengruppe nicht realisiert (Mehnert et al. 2003). Weiterhin bemerkenswert ist das Verhältnis von Bolus- zur Basis-Insulin-Komponente. Bei Mehnert et al. 2003 finden sich die Angaben zu dem Bolus- zu Basis-Insulin-Verhältnis von 1,22:0,82 (55% versus 45%). Zu Studienbeginn lag dieses deutlich zugunsten der Bolus-Komponente bei 1,70:0,59 für die Patientengruppe mit kurzwirksamem Insulinanalog und verschob sich bei Studienende auf 1,38:0,73. Für die Patientengruppe mit normalwirksamem Insulin berechnete sich ein Verhältnis von 1,57:0,64 zu Beginn und von 1,35:0,74 zum Ende. Damit wurde die oben genannte Empfehlung von Bolus- zu Basis-Insulin auch nach der Insulin Glargin-Titration nicht erreicht (Mehnert et al. 2003, Schatz 2004).

4.4. Sekundärziele

Die CGMS-Datenqualität, gemessen an den Optimalitätskriterien waren für die FAS-Population und die Sensitivitätsanalyse hervorragend. Sie lagen für den MAD und den Korrelationskoeffizienten deutlich über den Anforderungen der Herstellerfirma Medtronic MiniMed. Insbesondere für das Full Analysis Set war dies bemerkenswert, da hier die Kriterien für die einzelnen Kalendertage erweitert wurden. Insgesamt lagen die durchschnittlichen Werte für MAD im Bereich der Werte, die in der Literatur zu finden sind. Für den MAD fanden sich dabei Angaben zwischen 10% und 21%, während der MAD-Wert der SAFIR-Studie mit 12,5% kalkuliert wurde (Bode et al. 1999, Bode et al. 2004, Gross et al. 2000, Gross et Mastrototaro 2000, Gross et ter Veer 2000, Goldberg et al. 2003, Heptulla et al. 2004, Jeha et al. 2004, Kubiak et al. 2004). Der durchschnittliche Korrelationskoeffizient der FAS-Population verhielt sich analog zu den CGMS-Literaturangaben, die von Werten zwischen r=0,78 bis r=0,92 berichten, wobei die geringen Patientenzahlen dieser Publikationen nicht vernachlässigt werden sollten (Bode et al. 1999, Bode et al. 2004, Gross et al. 2000, Gross et Mastrototaro 2000, Gross et ter Veer 2000, Goldberg et al. 2003, Heptulla et al. 2004, Jeha et al. 2004, Kubiak et al. 2004). Der Korrelationswert für Untersuchungen mit Typ-2-Diabetikern lag dabei deutlich niedriger als bei denen mit Typ-1-Diabetikern. Dies mag durch geringere Blutzucker-Schwankungen der Typ-2-Diabetiker bedingt sein. Das technische Sensor-Versagen mit resultierender Nicht-Auswertbarkeit von CGMS-Daten wird mit 18% bis 32% angegeben. Diese Raten beziehen sich allerdings ausschließlich auf Sensorausfälle und Lücken in der Datenerfassung. In der SAFIR-Studie konnten insgesamt 80 Patienten (16,7%) aufgrund unzureichender CGMS-Datenqualität oder aufgrund von Datenverlust nicht ausgewertet werden. Sie lagen damit im Bereich der zu erwartenden Ausfälle (Chico et al. 2003, Gross et al. 2000, Gross et ter Veer 2000, McGowan et al. 2002, Metzger et al. 2002, Monsod et al. 2002, Nybäck-Nakell et al. 2004).

Der Einsatz von Insulin Glargin bei der Behandlung des Diabetes mellitus wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien intensiv untersucht. Gemessen an den Stoffwechselparametern wurde die basale Therapie als eine effektive und gut tolerierte Therapieform mit klinischen Vorteilen für die Patienten beschrieben (Fritsche et al. 2003, Janka et al. 2005, Riddle et al. 2003, Rosenstock et al. 2001, Rosenstock et

Owens 2004). Durch den Anstieg der zur Verfügung stehenden Messpunkte mittels der kontinuierlichen Gewebeglukosemessungen lassen sich Stoffwechselverbesserungen auch in den Änderungen des Gewebezuckerverlaufes und durch Analyse der CGMS-Daten quantifizieren und darstellen.

Interessant dabei war ein Vergleich der Mittelwert berechnet aus den CGMS-Daten und den Blutzuckerwerten der 8-Punkt-Tagesprofile. In der Gegenüberstellung der 8-Punkt-Tagesprofil-Daten zu dem Mittelwert der CGMS-24-Stunden-Daten (MW aus 8 Werten vs. MW aus 288 Werten) zeigte sich eine gute Übereinstimmung ohne klinisch relevanten Unterschied zwischen beiden Werten. Eine signifikante Absenkung war nur von Basis- zu Endpunktvisite erkennbar, mit einem geringen prozentualer Unterschied zwischen beiden Erfassungsmethoden von 3,6% bzw. 3,7%. Kein Unterschied bestand zwischen dem Mittelwert des 7-Punkt-Tagesprofils und den CGMS-Daten von 06:00Uhr–22:00Uhr (MW aus 7 Werten vs. MW aus 192 Werten). Hier waren die berechneten prozentualen Unterschiede kleiner als 0,5%.

Ganz anders stellte sich der Vergleich des 03:00Uhr-Mittelwertes anlässlich der Blutzuckerselbstkontrolle zu den CGMS-Daten der Nacht dar (22:00Uhr bis 06:00Uhr, MW aus 1 Wert vs. MW aus 96 Werten). Der 03:00Uhr-Mittelwert der BZSK lag deutlich höher als der Mittelwert aus den vergleichbaren CGMS-Daten. Die prozentualen Unterschiede waren hier mit 11% besonders deutlich und sprechen dafür, dass die Nachtphase in der Praxisroutine – mit in der Regel nur einem einzigen Messwert – ungenügend wiedergegebenen wird. Um diese Aussage zu unterstützen, war die Einbeziehung der 5-Minuten-Mittelwert-Kurve (Abbildung 24) hilfreich. Zwischen 02:00Uhr bis 03:00Uhr lässt sich hier ein unerwarteter Anstieg erkennen. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Patienten wach, um den 03:00Uhr-Wert des 8-Punkt-Tagesprofils zu messen. Der Anstieg weist auf eine mögliche Stresssituation für die Patienten hin und könnte somit auch den höheren 03:00Uhr-Mittelwert erklären. Trotz des Vorbehaltes auf die absolute Korrektheit der CGMS-Messwerte erlauben diese CGMS-Daten eine genauere Darstellung des Verlaufs während der Nachtphase und könnten hierbei eine gute Orientierungshilfe für eine Therapieoptimierung darstellen (Chico et al. 2003, McGowan et al. 2002, Metzger et al. 2002, Monsod et al. 2002).

Die gute Übereinstimmung zwischen CGMS-Daten und Tagesprofil-Mittelwerten lässt sich dadurch erklären, dass alle Studienpatienten angehalten waren, die Blutzuckerwerte des Tagesprofils auch als Kalibrierungswerte des CGMS zu verwenden. Ein deutlicher Unterschied zwischen CGMS und Tagesprofil war nur in der Nachtphase zu beobachten, da hier der CGMS-Mittelwert aus 96 Messpunkten mit dem Mittelwert aus einer Messung, dem 03:00Uhr-Wert, verglichen wurde. Chico et al. 2003 hatte bei 105 Diabetikern (75 Typ-1- und 30 Typ-2-Diabetiker) überprüft, ob sich das CGMS im Vergleich zu häufigen kapillaren Blutzuckermessungen vorteilhaft auf die Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c} nach 3 Monaten) auswirkt. Wie in den ersten Pilotstudien mit CGMS-Einsatz wurde auch hier eine Verbesserung der Stoffwechselparameter erreicht (Bode et al. 1999, Bode 2000, Bode et al. 2000, Kaufman et al. 2001, Kaufman et al. 2002). Allerdings zeigte Chico et al. 2003, dass die gleichen Verbesserungen auch mit häufigen kapillaren Blutzuckerselbstkontrollen erreicht werden können. Die potentielle Stärke des CGMS liegt in der Erfassung von unbemerkten Hypoglykämien, besonders nachts, da hier die Möglichkeit der häufigen Selbstkontrolle eingeschränkt ist. Die Analyse des Mittelwertvergleichs der SAFIR-Studie für die Nacht gab hierfür einige Anhaltspunkte. Da aber im unteren CGMS-Messbereich die Genauigkeit und Zuverlässigkeit limitiert sind und außerdem das CGMS bei 40mg/dl die Aufzeichnung stoppt, darf man die in der SAFIR-Studie gefundenen Ergebnisse nur als Indikator für asymptomatische Hypoglykämien verstehen (Chico et al. 2003, McGowan et al. 2002, Metzger et al. 2002).

Die Abnahme der prozentualen Verteilung der CGMS-Daten und der AUCs für den oberen Glukose-Bereich (≥135 mg/dl, ≥180 mg/dl) von Basisvisite zur Endpunktvisite war deutlich ausgeprägt (Abbildung 18, Abbildung 19). Die Absenkung fand allerdings nicht auf Kosten eines Anstiegs im hypoglykämischen Bereich statt. Es wurde ausschließlich die hyperglykämische Phase verringert, ohne dass ein Absinken des Gesamtprofils in den hypoglykämischen Bereich ≤60 mg/dl erfolgte. Dabei gab es zwar einen geringen Anstieg in der prozentualen Verteilung der CGMS-Daten ≤60 mg/dl von Basisvisite zur Endpunktvisite. Dieser war nicht statistisch signifikant und hatte eine Standardabweichung, die größer als die ursprüngliche Zunahme war. Unverändert blieb die prozentuale Verteilung der CGMS-Daten bei ≤50 mg/dl; erst bei einer Grenze von ≤70 mg/dl ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede. Dies

galt entsprechend für den unteren AUC-Bereich, obwohl hier bei der Fläche unter der Kurve für ≤70 mg/dl keine statistischen Unterschiede berechnet wurden. Wie bereits oben erwähnt ist im unteren Grenzbereich des CGMS die Messgenauigkeit und damit die Zuverlässigkeit eingeschränkt, daher sollten alle Werte ≤60 mg/dl als Tendenz und Indikator verstanden werden. Sie zeigen damit keine Darstellung der realen Absolutwerte (Chico et al. 2003, McGowan et al. 2002, Metzger et al. 2002).

Die Patienten der SAFIR Studie hatten von der Basisvisite zur Endpunktvisite über eine Stunde pro Tag länger im gewünschten Glukose-Bereich von 70 - 135 mg/dl verbracht. Bei der detaillierten Betrachtung der Verweildauer ließen sich die gleichen Beobachtungen machen, wie bei der prozentualen Verteilung bzw. der AUCs: Die Verweildauer der Patienten in den oberen Glukose-Bereichen wurde statistisch signifikant kürzer ohne gleichzeitige Verschiebung in den unteren Glukose-Bereich (≤60 mg/dl) und somit in Richtung Hypoglykämien. Nur bei dem Glukose-Bereich ≤70 mg/dl wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Betracht man den Gesamtglukose-Bereich, d.h. die Änderung der Gewebeglukose der SAFIR-Patienten über den Tagesverlauf, so schwankte dieser um circa 200 mg/dl. Dieser Messbereich wurde nun um die „Ausreißer“, d.h. die oberen und unteren 5% verringert und reduzierte dadurch die Schwankungsbreite um circa 50 mg/dl. Dieses wurde bis jetzt noch nicht beschrieben und zeigt, dass die Gewebeglukose von gut eingestellten Typ-2-Diabetikern im Mittel nicht sehr stark streut. In der Einzelfallbetrachtung der Gewebeglukoseprofile für einzelne Patienten kann sich das allerdings ganz anders darstellen.

Neben den in der Literatur beschriebenen Clamp-Versuchen zeigte die 5-Minuten-Mittelwert-Kurve (Abbildung 24) erstmalig den Gewebeglukoseverlauf einer großen insulinbehandelten Typ-2-Diabetiker-Population (Lepore et al. 2000, Heinemann 2000). Die 5-Minuten-Mittelwertkurve gab deutliche Hinweise darauf, dass die Insulinresistenz bei den Patienten zum Frühstück am größten zu sein scheint und dass die Bolus-Insulinmenge den morgendlichen Anstieg, nicht ausreichend abfängt. Es zeigte sich ein Anstieg der Gewebeglukose im Mittel von circa 40 mg/dl. Im folgenden Tagesverlauf kam es zu keinem weiteren ausgeprägten Anstieg, allerdings erreichte das

Glukoseniveau erst in der Nacht wieder sein niedrigstes Niveau. Da circa 80% der Patienten Insulin Glargin zwischen 20:00Uhr – 24:00Uhr injizierte, konnte hier unter ambulanten Bedingungen die klinische Wirkung über 24 Stunden indirekt bestätigt werden. Anderenfalls hätte die Gewebeglukosekurve zum Abend hin wieder ansteigen müssen.

4.5. Zielsetzung

Das Ziel der SAFIR-Studie war ein Vergleich der Erfassungsmethoden von Glukosewerten ≤60 mg/dl durch die kontinuierliche Gewebeglukosemessung mit denen der Patienten-Dokumentation (CGMS versus BZSK). Hierbei wurden jeweils die Patientenzahlen bezogen auf die Dokumentationsmethode statistisch analysiert. Zeitgleich zu der CGMS-Messung wurden im Patiententagebuch 8-Punkt-Tagesprofile und/oder symptomatische Hypoglykämien erfasst (Blutzuckerselbstkontrollen, BZSK).

Dieser Vergleich in den Erfassungsmethoden zeigt einen signifikanten Unterschied ($p<0,0001$) zwischen beiden in der Möglichkeit, Glukosewerte ≤60 mg/dl zu erfassen. Die SAFIR-Studie bestätigt als erste große klinische Studie diese Untersuchung in einer großen Typ-2-Diabetiker-Population und bestätigt die Ergebnisse der Arbeiten bei Typ-1-Diabetikern.

Die Untersuchung von Boland et al. 2000 war eine der ersten Arbeiten mit CMGS-Einsatz und wurde bei 16 Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus im Alter von 4-16 Jahren durchgeführt. Hierbei zeigten die CGMS-Daten, dass trotz passablem HbA_{1c}-Wert von 7,7%±1,4% ausgeprägte Hyperglykämien nach den Mahlzeiten auftraten. Bei 70% der Kinder wurden häufige und längere asymptomatische Hypoglykämien durch das CGMS entdeckt. Boland et al. 2001 hatte die eigenen Ergebnisse bei 56 Kindern bestätigt, warnte allerdings in dieser Arbeit zur Vorsicht bei der Interpretation der niedrigen Glukosewerte. Ein Vergleich zwischen einer CGMS- und einer BZSK-Gruppe wurde bei 11 Typ-1-Diabetikern im Alter von 10 bis 17 Jahren durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war die Frage nach den Nutzen dem CGMS-Einsatzes hinsichtlich der Entdeckung von asymptomatischen und vor allem nächtlichen Hypoglykämien. Bei den Patienten der CGMS-Gruppe wurden dabei doppelt so viele Hypoglykämien

(≤60 mg/dl) gemessen wie in der BZSK-Gruppe. Von diesen Hypoglykämien waren 85% nächtliche asymptomatische Hypoglykämien (Chase et al. 2001). Bei Chico et al. 2003 wurden bei 30 Typ-2-Diabetikern 46,6% asymptomatische Hypoglykämien (≤60 mg/dl) gefunden. Allerdings fehlten hierbei Angaben zu klinisch relevanten, symptomatischen Hypoglykämien und es handelte sich nur um eine kleine Patientengruppe.

Die elf SAFIR-Patienten, die nur Hypoglykämien und/oder asymptomatische Werte im 8-Punkt-Tagesprofil angegeben hatten, könnten sich durch eine veränderte Hypoglykämie-Gegenregulation, wie sie für Typ-2-Diabetiker beschrieben wurde, erklären lassen. Dabei scheint hier eine symptomatische Gegenregulation, schon früh bei relativ normalen Blutglukosekonzentration als Schutz vor schweren symptomatischen Hypoglykämien, die mögliche Erklärung zu liefern (Spyer et al. 2000).

Im Rahmen der Blutzuckerselbstkontrolle dokumentierten 97 Patienten (26,4%) Hypoglykämien und/oder Blutglukose-Werte ≤60 mg/dl im 8-Punkt-Tagesprofil während der parallel laufenden CGMS-Messphase. Dagegen zeigten 209 Patienten (56,9%), nach der 8-wöchiger Insulin Glargin-Behandlung im CGMS Gewebeglukosewerte ≤60 mg/dl. Die SAFIR-Studie bestätigt, dass ungefähr ein Drittel der intensiv insulinbehandelten und gut eingestellten Typ-2-Diabetiker (HbA_{1c}-Wert ≤ 7%) während eines circa 72 Stunden langen Beobachtungszeitraums über relevante Hypoglykämien berichten. Erwartungsgemäß verdoppelt sich die Anzahl der Patienten mit asymptomatischen, niedrigen Glukosewerten im CGMS. Mit dem methodischen Vergleich des McNemar-Tests wurde in der statistischen Analyse die Überlegenheit des CGMS für die Erfassung von asymptomatischen Hypoglykämien zur BZSK belegt. Allerdings darf man trotz der deutlichen Ergebnisse die eingeschränkte Genauigkeit und Zuverlässigkeit des Glukosesensors bei niedrigen Glukosewerten nicht unbeachtet lassen (Chico et al. 2003, McGowan et al. 2002, Metzger et al. 2002, Monsod et al. 2002).

McGowan et al. 2002 hatte bei 7 jugendlichen Typ-1-Diabetikern parallel zum CGMS Blutzuckerwerte mittels einer Plasma-Glukose-Analyse (Beckmann Glucose Analyzer II) und einem Blutzuckermessgerät (Accu-Check Advantage) bestimmt. Hierbei wurden die Werte verglichen; bei 74% lagen die CGMS-Daten niedriger als die mit dem

Plasma Glukose Analyzer definierten Standardwerte (ermittelt mit dem Analyser). McGowan et al. kommt dadurch zu der Schlussfolgerung, dass das CGMS „nicht-echte“ asymptomatische nächtliche Hypoglykämien anzeigt und dass diese Werte bei gut eingestellten Diabetikern mit Vorsicht zu interpretieren seien. Das CGMS zeigt in Glukoseprofilen Trends an, die Absolutwerte sollten jedoch kritisch betrachtet und im Zusammenhang mit anderen Parametern beurteilt werden. Durch eine gute Kalibrierung des CGMS, wie sie in der SAFIR-Studie umgesetzt wurde, konnte die Genauigkeit der Daten verbessert werden. Man sollte jedoch in weiterführenden Studien parallele Blutzucker-Referenz-Kontrollen durchführen.

Das Ergebnis der SAFIR-Zielsetzung der FAS-Population findet sich auch in der Analyse der Daten der Basisvisite (NPH-Insulin-Behandlung) sowie in der Analyse der Per-Protocol-Population wieder. Nach Ausschluss aller nicht optimalen CGMS- Kalendertage der Sensitivitätsanalyse war eine Verschiebung von 56,9% zu 47,7% der Patienten mit Gewebeglukose-Werten ≤60 mg/dl zu beobachten. Dies lässt sich eventuell durch den Ausschluss der CGMS-Kalendertage erklären, bei denen nur zwei Blutzucker-Kalibrierungswerte bei sonst guten Hersteller-definierten Optimalitätskriterien vorlagen. Hierbei handeltet es sich in der Regel um die CGMS-Anlege- bzw. -Abnahmetage mit einem hohen nächtlichen Anteil. Durch den Ausschluss dieser Daten wurde ein deutlicher Wegfall der Nachtphasen verursacht, was zu einer Verschiebung der geringeren Patientenzahlen mit Glukosewerten ≤60 mg/dl führte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die punktuelle Erfassung der Blutzuckerwerte an Grenzen stößt, weil sie den pathophysiologischen Verlauf der Blutzuckerprofile nur unzureichend genau wiedergibt, insbesondere während hypoglykämischer Episoden und in der Nachtphase. Dies gilt nicht nur für die in der Literatur beschriebenen Gewebeglukoseverläufe der Typ-1-Diabetiker, sondern auch für die intensiviert insulinbehandelten Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus. Die SAFIR-Ergebnisse geben einen deutlichen Hinweis darauf, dass bei der ständig wachsenden Zahl von betroffenen Typ-2-Diabetikern Hypoglykämien mehr Beachtung finden sollten.

4.6. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie kann als Ausgangspunkt für weitere, praxisorientierte, randomisierte Studien mit kontinuierlichen Messsystemen dienen. Wünschenswert wäre die Entwicklung von ergänzenden, anerkannten Parametern zur Beurteilung der Stoffwechsellage mittels der kontinuierlichen Messsysteme analog zu NBZ oder HbA_{1c} und daraus resultierender Handlungsrichtlinien. Hierfür würden sich Parameter wie die prozentuale Verteilung der kontinuierlichen Gewebeglukosedaten im unteren hypoglykämischen Bereich ≤60 mg/dl, ≤70 mg/dl und im oberen hyperglykämischen Bereich ≥135 mg/dl, ≥180 mg/dl anbieten. Denkbar wäre dies auch für die Parameter AUC oder die Verweildauer in den genannten Glukose-Bereichen. Dazu müsste allerdings die Zuverlässigkeit der Messung im unteren Glukose-Bereich noch verbessert, die Handhabung der kontinuierlichen Messsysteme deutlich vereinfacht und einer breiten Masse zur Verfügung gestellt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der SAFIR-Studie war ein Vergleich der Erfassungsmethoden bei intensiviert insulinbehandelten Typ-2-Diabetikern von Glukosewerten ≤60 mg/dl durch die kontinuierliche Gewebeglukosemessung mit denen der Patienten-Dokumentation – CGMS versus BZSK –. Hierbei wurden jeweils die Patientenzahlen bezogen auf die Dokumentationsmethode statistisch analysiert. Zeitgleich zu der CGMS-Messung erfassten die Patienten im Tagebuch 8-Punkt-Tagesprofile und/oder symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerselbstkontrollen, BZSK). Weiterhin wurden dabei Erkenntnisse zu Gewebeglukoseverläufen und damit auch indirekt zur Insulinkinetik bei einer großen Typ-2-Diabetiker-Population unter Alltagsbedingungen gewonnen.

Mit der Beantwortung der definierten Zielsetzung „Vergleich der verschiedenen Erfassungsmethoden“ wurde erstmals in einer großen praxisorientierten Studie bestätigt, dass Hypoglykämien bzw. niedrige Glukosewerte (≤60 mg/dl) bei intensiv insulinbehandelten Typ-2-Diabetikern eine häufige und nicht zu unterschätzende Problematik darstellen. Die SAFIR-Studie bestätigt, dass während eines circa 72 Stunden langen Beobachtungszeitraums etwa ein Drittel der Patienten relevante Hypoglykämien dokumentieren. Analog zu den größtenteils bei Typ-1-Diabetikern durchgeführten Untersuchungen, erfassten doppelt so viele SAFIR-Patienten Glukosewerten ≤60 mg/dl im CGMS. Mittels des McNemar-Tests wurde die statistische Überlegenheit des CGMS in der Erfassung von asymptomatischen Gewebeglukosewerten ≤60 mg/dl gegenüber der BZSK bewiesen. Wenngleich eindeutige, statistisch signifikante Ergebnisse erzielt wurden, darf die Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit des Glukosesensors vor allem bei niedrigen Glukosewerten nicht außer Acht gelassen und vernachlässigt werden. Die Möglichkeiten der kontinuierlichen Gewebeglukosemessung durch die Betrachtung von Glukoseprofilen erlauben ein besseres Verständnis der Insulinwirkung unter Alltagsbedingungen. Dies gilt insbesondere für die Dokumentation während der Nachtphase und während asymptomatischer hypoglykämischer Episoden.

Für eine in ihrem Erkrankungsbild weit fortgeschrittene Typ-2-Diabetiker-Population ist die in die SAFIR-Studie eingeschlossene Patientengruppe repräsentativ. Die

SAFIR-Patienten zeigten eine sehr gute Ausgangstoffwechsellage. Nur basierend auf einer Umstellung der basalen Insulinkomponente NPH auf Insulin Glargin ohne deutliche Änderungen in der Anwendung und Dosierung des Bolus-Insulins wurde eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung der Stoffwechseleinstellung - gemessen am HbA_{1c}, NBZ, Tagesblutzucker und nächtlichem Blutzuckerwerten - erreicht. Dies gelang ohne nennenswerte Gewichtsveränderungen. Bemerkenswert bei dieser Verbesserung war die kurze durchschnittliche Behandlungsdauer von nur 60 Tagen. Die Veränderung der Stoffwechseleinstellung erfolgte mit einer moderaten Dosiserhöhung des Insulin Glargins von 6IU/Tag.

Bei dieser positiven Entwicklung ist zu beachten, dass es sich um einen Vorher/Nachher-Vergleich handelt und nicht um eine randomisierte Studie mit Parallelgruppenvergleich. Somit kann und sollte ein Studieneffekt nicht ausgeschlossen werden. Die Effektivität und Sicherheit von Insulin Glargin als basale Insulintherapie für intensiviert konventionell behandelte Typ-2-Diabetiker wurde in der SAFIR-Studie durch die Analyse verschiedener Stoffwechselparameter wie HbA_{1c} und NBZ zusammen mit der Auswertung der CGMS-Daten in prozentualer Verteilung, AUC und Verweildauer bestätigt. Es wurden Gewebeglukosespitzen im hyperglykämischen Bereich $\geq$ 180 mg/dl und $\geq$ 135 mg/dl deutlich reduziert und die Verweildauer bzw. AUC im gewünschten Glukose-Bereich von 70 – 135 mg/dl erhöht. Es kam zu einem Absinken des gesamten Glukoseniveaus ohne relevante Veränderungen im niedrigen Gewebeglukose-Bereich von $\leq$60 mg/dl. Dies wurde durch eine Reduktion der hyperglykämischen Phasen ohne Anstieg im hypoglykämischen Glukose-Bereich erreicht.

Kontrollierte, randomisierte Studien mit parallelen Blutzucker-Referenzkontrollen könnten einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Aussagekraft der kontinuierlichen Gewebeglukosemesssysteme leisten. Weiterführend empfiehlt sich die Definition eines konsensualen Parametersystems zur Beurteilung der Stoffwechsellage bei der Anwendung kontinuierlicher Messsysteme - analog zu NBZ oder HbA_{1c} – zu definieren mit dem Ziel, daraus praxisorientierte Handlungsrichtlinien abzuleiten. Auch die Forschung und der Einsatz innovativer Insulinprodukte wie z. B. Insulin Glargin sind hierbei von Bedeutung.

6. ANHANG

Liste der beteiligten Ethikkommissionen:

Landesärztekammer Baden-Württemberg

Bayerische Landesärztekammer

Ärztekammer Berlin

Landesärztekammer Brandenburg

Ärztekammer Hamburg

Landesärztekammer Hessen

Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Ärztekammer Niedersachsen

Landesärztekammer Nordrhein

Landesärztekammer Rheinland-Pfalz

Ärztekammer des Saarlandes

Sächische Landesärztekammer

Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Ärztekammer Schleswig-Holstein

Landesärztekammer Thüringen

Landesärztekammer Westfalen-Lippe

Tabellenanhang:

Diabetische Spätkomplikationen:	Häufigkeiten: n=367 (FAS)				
	Ja	Nein	Fehlend	n	Median
Neuropathie	139 (37,9)	228 (62,1)	0	125	30,7
Retinopathie	79 (21,5)	288 (78,5)	0	75	41,4
Makroangiopathie	67 (18,3)	300 (81,7)	0	62	60,9
Photokoagulation durchgeführt	45 (12,3)	267 (72,8)	55 (15,0)	-	-
Nephropathie	35 (9,5)	332 (90,5)	0	34	33,0
Andere	16 (4,4)	351 (95,6)	0	15	28,0

Tabelle 17: Diabetische Spätkomplikationen, Häufigkeiten der Patienten, Dauer [n, %, Median, Monate, FAS-Population]

Injektionsstellen Reaktionen: n=367 (FAS)	Ja (n, %)	Nein (n, %)
Allergische Reaktion	0	367 (100,0)
Lipoatrophie	2 (0,5)	365 (99,5)
Lipohypertrophie	9 (2,5)	358 (97,5)
Andere	1 (0,3)	366 (99,7)

Tabelle 18: Injektionsstellen-Reaktionen, Häufigkeit der Patienten [n, %, FAS-Population]

Begleiterkrankung (Hauptklasse nach ICD-9-CM kodiert n=367 (FAS)	n (%)
Patienten mit Begleiterkrankungen	347 (94,6%)
Krankheiten des Kreislaufsystems	303 (82,6)
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten und Störungen des Immunsystems	247 (67,3)
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	79 (21,5)
Krankheiten des Nervensystems	56 (15,3)
Krankheiten des Verdauungssystems	41 (11,2)
Krankheiten des Urogenitalsystems	37 (10,1)
Krankheiten des Atmungssystems	37 (10,1)
Psychische und Verhaltensstörungen	33 (9,0)
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	26 (7,1)
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind	25 (6,8)
Neoplasmen / Neubildungen	18 (4,9)
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	14 (3,8)
Operationen am kardiovaskulärem System	12 (3,3)
Operationen am endokrinen System	11 (3,0)
Operationen am Muskel-Skelett System	5 (1.4)
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	5 (1,4)
Operationen an den weiblichen Geschlechtsorganen	4 (1,1)

Tabelle 19: Begleiterkrankungen nach ICD-9-CM kodiert, Anzahl der Patienten [n, %, FAS-Population]

Begleitmedikation n=367 (FAS)	NPH-Insulin (V1 - ≤ V3)	Insulin Glargin (>V3)
Patienten mit Begleitmedikation	324 (88,3)	335 (91,3)
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	242 (65,9)	249 (67,8)
Lipidsenker	160 (43,6)	161 (43,9)
Betarezeptorenblocker	147 (40,1)	154 (42,0)

Antithrombotikum	133 (36,2)	137 (37,3)
Diuretika	104 (28,3)	107 (29,2)
Kalziumkanalblocker	69 (18,8)	75 (20,4)
Schilddrüsentherapeutika	49 (13,4)	49 (13,4)
Analgetika/Antirheumatika	36 (9,8)	47 (12,8)
Gichtmittel	43 (11,7)	44 (12,0)
Herzmedikamente	41 (11,2)	42 (11,4)
Blutdrucksenkende Mittel	37 (10,1)	39 (10,6)
Alkalose-/Acidosetherapeutika	27 (7,4)	32 (8,7)
Antidiabetika	34 (9,3)	32 (8,7)
Psychoanaleptikum	30 (8,2)	31 (8,4)
Antibiotika	4 (1,1)	24 (6,5)
Broncholytika/Antiasthmatika	20 (5,4)	20 (5,4)
Analgetika	16 (4,4)	18 (4,9)
Gallen- und Lebertherapeutika	13 (3,5)	14 (3,8)
Psychopharmaka	13 (3,5)	14 (3,8)
Sexualhormone	12 (3,3)	12 (3,3)
Urologika	12 (3,3)	12 (3,3)
Mineralstoffpräparate	10 (2,7)	10 (2,7)
Periphere Vasodilatatoren	9 (2,5)	10 (2,7)
Alle anderen therapeutischen Produkte	3 (0,8)	9 (2,5)
Antiepileptikum	8 (2,2)	8 (2,2)
Husten- Erkältungsmittel	6(1,6)	8 (2,2)
Ophthalmika	7 (1,9)	8 (2,2)
Vitamine	7 (1,9)	7 (1,9)
Durchfallmittel	5 (1,4)	6 (1,6)
Vasoprotektiva	4 (1,1)	6 (1,6)
Antihistamine für systemische Anwendung	3 (0,8)	5 (1,4)
Corticosteroide für systemische Anwendung	2 (0,5)	4 (1,1)
Rhinologika / Sinusitismittel	4 (1,1)	4 (1,1)

Tabelle 20: Begleitmedikation nach ATC Klassen (1.–2. Level) codiert, Anzahl der Patienten (n, %) der FAS-Population für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt.

Hauptorganklassen n=367 (FAS)	NPH-Insulin (V1 - ≤ V3)	Insulin Glargin (> V3)
Gesamtzahl der Patienten (SAF)	479 (100,0)	455 (100,0)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	37 (7,7)	115 (25,3)
Infektiöse und parasitäre Krankheiten	9 (1,9)	35 (7,7)
Allgemeine Befindlichkeitsstörung und Alteration der Injektionsstelle	10 (2,1)	25 (5, 5)
Magen-Darm-Störung	4 (0,8)	13 (2,9)
Funktionsstörung des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	2 (0,4)	9 (2,0)
Funktionsstörung des Nervensystems	3 (0,6)	8 (1,8)
Funktionsstörung der Haut und der Unterhaut	1 (0,2)	7 (1,5)
Funktionsstörung des Herzens	2 (0,4)	6 (1,3)
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	2 (0,4)	5 (1,1)
Gefäßfunktionsstörung	1 (0,2)	5 (1,1)

Tabelle 21: TEAEs, Anzahl der Patienten (n, %), SAF-Population, nach MedDRA Hauptorganklassen codiert, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt

MedDRA preferred term codiert:	NPH-insulin (V1 - ≤V3)	Insulin Glargin (>V3)
Gesamtzahl der Patienten (SAF)	479 (100,0)	455 (100,0)
Patienten mit Ereignissen	37 (7,7)	115 (25,3)
Grippe ähnliche Erkrankung	7 (1,5)	19 (4,2)
Bronchitis	1 (0,2)	8 (1,8)
Atemwegsinfektionen	1 (0,2)	7 (1,5)
Diarrhöe	1 (0,2)	5 (1,1)

Tabelle 22: TEAEs nach MedDRA preferred term codiert, Anzahl der Patienten [n, %, SAF-Population] für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt.

Hauptorganklasse MedDRA, preferred term	NPH-Insulin (V1 - ≤V3)				Insulin Glargin (>V3)			
	n (%)	Mild	Moderat	Schwer	n (%)	Mild	Moderat	Schwer
Gesamtzahl Pat.	479 (100,0)				455 (100,0)			
Pat. mit Ereignissen	5 (1,0)				5 (1,1)			
Herzbeschwerden	1 (0,2)				1 (0,2)			
Herzrhythmusstörung	1 (0,2)	0	1	0	1 (0,2)	0	1	0
Immunsystemstörungen	2 (0,4)				0 (0,0)			
Saisonale Allergie	2 (0,4)	2	0	0	0 (0,0)	0	0	0
Gewichtszunahme	0 (0,0)	0	0	0	1 (0,2)	1	0	0
Funktionsstörung Muskel-Skelett-Systems & Bindegewebes	1 (0,2)				0 (0,0)			
Muskelschwäche	1 (0,2)	0	1	0	0 (0,0)	0	0	0
Funktionsstörung des Nervensystems	1 (0,2)				0 (0,0)			
Hypoglykäm. Koma	1 (0,2)	0	0	1	0 (0,0)	0	0	0
Funktionsstörung Haut & Unterhaut	1 (0,2)				3 (0,7)			
Exanthem	0 (0,0)	0	0	0	1 (0,2)	0	1	0
Hyperhidrose	0 (0,0)	0	0	0	2 (0,4)	1	0	1
Hautreaktion	1 (0,2)	0	1	0	0 (0,0)	0	0	0

Tabelle 23: Möglicher Zusammenhang der TEAEs mit der Studienmedikation, Anzahl der Patienten [n, %, SAF-Population] Intensität der Ereignisse, für NPH-Insulin (V1 - ≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt

	Häufigkeit		Maximum Intensität			
MedDRA preferred term	NPH-Insulin	Insulin Glargin	NPH-Insulin		Insulin Glargin	
			Moderat	Schwer	Moderat	Schwer
Gesamtzahl der Pat.	479 (100,0)	455 (100,0)				
Patienten mit Ereignissen	3 (0,6)	13 (2,9)				
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (0,2)				1
Herzrhythmusstörung	1 (0,2)	1 (0,2)	1		1	
Augenstörung	0	1 (0,2)				1
Aszites	0	1 (0,2)				1
kleines Darmgeschwür	0	1 (0,2)				1
Leberzirrhose	0	1 (0,2)				1
Muskelriss	0	1 (0,2)			1	
Autounfall	1 (0,2)	0	1			
Muskelschwäche	1 (0,2)	0	1			
Osteoarthropathie	0	1 (0,2)			1	
Karzinom	0	2 (0,4)			1	1
Gleichgewichtsstörung	0	1 (0,2)			1	
Schlaganfall	0	1 (0,2)			1	
Schwindel	0	1 (0,2)			1	
Hypoglykämisches Koma	1 (0,2)	0		1		
Parästhesie	0	1 (0,2)			1	
Prostatavergrößerung	0	1 (0,2)			1	
Gelenkprothesenträger	0	1 (0,2)				1

Tabelle 24: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs/TEAEs), Anzahl der Patienten [n, %, SAF-Population], Intensität der Ereignisse (mild, moderate, schwer)

Studienphase: Während der Behandlung mit				
	NPH-Insulin (V1 - ≤V3)		Insulin Glargin (>V3)	
	Nein	Ja	Nein	Ja
Symptomatische Hypoglykämien				
Gesamt	362 (75,6)	117 (24,4)	278 (61,1)	177 (38,9)
Während der Nacht	431 (90,0)	48 (10,0)	382 (84,0)	73 (16,0)
Tagsüber	391 (81,6)	88 (18,4)	317 (69,7)	138 (30,3)
Schwere symptomatische Hypoglykämien				
Gesamt	476 (99,4)	3 (0,6)	452 (99,3)	3 (0,7)
Während der Nacht	478 (99,8)	1 (0,2)	453 (99,6)	2 (0,4)
Tagsüber	477 (99,6)	2 (0,4)	454 (99,8)	1 (0,2)

Tabelle 25: Häufigkeit der Patienten [%] mit symptomatischen und schweren symptomatischen Hypoglykämien, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt, [SAF-Population]

Studienphase: Während der Behandlung mit								
	NPH-Insulin (V1 - ≤V3)				Insulin Glargin (>V3)			
	n	MW	SD	Range	n	MW	SD	Range
Symptomatische Hypoglykämie								
Gesamt	479	0,46	1,0	0,0 - 6,0	455	1,32	3,1	0,0 - 33,0
Während der Nacht	479	0,15	0,5	0,0 - 5,0	455	0,30	1,0	0,0 - 9,0
Tagsüber	479	0,32	0,8	0,0 - 5,0	455	1,01	2,8	0,0 - 29,0
Schwere symptomatische Hypoglykämie								
Gesamt	479	0,006	0,08	0,0 - 1,0	455	0,007	0,08	0,0 - 1,0
Während der Nacht	479	0,002	0,05	0,0 - 1,0	455	0,004	0,07	0,0 - 1,0
Tagsüber	479	0,004	0,06	0,0 - 1,0	455	0,002	0,05	0,0 - 1,0

Tabelle 26: Durchschnittliche Anzahl von hypoglykämischen Episoden (symptomatische, schwere symptomatische) pro Patient, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt [n, MW, SD Range, SAF-Population]

Studienphase: Während der Behandlung mit						
Symptomatische Hypoglykämien	NPH-Insulin (V1 - ≤V3)			Insulin Glargin >V3)		
Dauer [min]	n	MW	SD	n	MW	SD
Gesamt	102	37,8	57,9	159	31,0	27,9
während der Nacht	39	32,4	40,6	63	29,1	21,1
Tagsüber	78	39,6	61,3	123	32,6	30,9

Tabelle 27: Durchschnittliche Dauer der symptomatischen Hypoglykämien, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt, [MW, SD, SAF-Population]

7. LITERATURVERZEICHNIS

ADA: American Diabetes Association Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 28: S37 – S42 (2005)

Alberti KGMM, Zimmet PZ: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classifcation of Diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. Diabet Med: 15, 539-553 (1998)

Amiel SA: Hypoglycaemia avoidance - technology and knowledge. Lancet 352: Commentary, 502-504 (1998)

Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson GS, Reach G: Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. Am J Physiol Endocrinol Metab 278: E716-E728 (2000)

Bode BW. Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ: Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. Diabetes Res Clin Pract 46: 183-190 (1999)

Bode BW, Hirsch IB: Using the continuous glucose monitoring system to improve the management of type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2: S43-S48 (2000)

Bode BW: Clinical Utility of the continuous glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther 2: S35-S41 (2000)

Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J: Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hypeglycemia: the Guardian continuous monitoring system. Diabetes Technol Ther 6: 105-113 (2004)

Boland EA, Delucia M Brandt CA, Grey MJ,Tamborlane WV: Limitation of conventional methods of self blood glucose monitoring: lessons learned from three days of

continuous glucose monitoring in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes 49: 397 (2000)

Boland EA, Tamborlane WV: Continuous glucose monitoring in youth with type 2 diabetes: Overcoming barriers to successful treatment. Diabetes Technol Ther 2: S53-S59 (2000)

Boland EA, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV: Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 24:1858-1862 (2001)

Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. Diabetes 52: 2790-2794 (2003)

Bradely C, Speight J: Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. Diabetes Metab Res Rev 18: S64-S69 (2002)

Bradley C (editor): Chap 7: 111-132: The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: Handbook of Psychology and Diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice. Chur, Switzerland; Harwood Academic Publishers (1994)

Ceriello A: The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetologia 46: M9-M16 (2003)

Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ. Murtfeldt R, Garg SK: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. Pediatrics 107: 222-226 (2001)

Cheyne E, Kerr D: Making ‘sense’ of diabetes: using a continuous glucose sensor in clinical practice. Diabetes Metab Res Rev 18: S43-S48 (2002)

Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A: The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognised hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. Diabetes Care 26: 1153-1157 (2003)

Cryer PE: Hypoglycemia: The limiting factor in the glyceamic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 45: Review, 937-948 (2002)

Cryer PE: Diverse Causes of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. N Engl J Med 350: Review, 2272-2279 (2004)

Dailey G, Riddle M, Massi Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A: A meta-analysis of phase III/IIIb studies comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes: severe hypoglycemia is less common with insulin glargine. Diabetologia A305: Abstract 880 (2003)

DDG: Scherbaum WA, Landgraf R (Herausgeber) Häring HU, Joost HG, Lau-be H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U, Schernthaner G (Autoren) Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetes und Stoffwechsel: 13-31 (2003)

Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ: Insulin Glargine. Drugs: 63: 1743-1778 (2003)

Fanelli CG, Pocellati F, Pampanelli S, Bolli GB: Insulin therapy and hypoglycemia: the size of the problem. Diabetes Metab Res Rev 20: S32-S42 (2004)

Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU and 4001 Study Group: Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 Diabetes: a randomised, controlled trial. Ann Intern Med 138: 952-959 (2003)

Gerritsen M: Problems associated with subcutaneously implanted glucose sensors. Diabetes Care 23: Review 143-145 (2000)

Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, Dziura JD, Inzucchi SE: Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. Diabetes Technol Ther 6: 339-347 (2004)

Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro JJ: Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. Diabetes Technol Ther 2: 49–56 (2000)

Gross TM, Mastrototaro JJ: Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther 2: S19–S26 (2000)

Gross TM, ter Veer A: Continuous glucose monitoring system in previously unstudied population subgroups. Diabetes Technol Ther 2: S27–S34 (2000)

Hamann O, Herrmann M, Messer R: Kap C, 19-50. Die kontinuierliche Glukoseaufzeichnung als ergänzendes diagnostisches Untersuchungsverfahren zur Optimierung des Glukosestoffwechsels bei Diabetikern. WiKu-Verlag, Stuttgart & Berlin (2003)

Hay LC, Wilmshurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. Diabetes Technol Ther 5: 19-26 (2003)

Heckmann JG, Lang CJG, Neundörfer B: Schäden durch Hypoglykämien am zentralen und peripheren Nervensystem. Diabetes und Stoffwechsel: 10: 270-276 (2001)

Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T: Time-action profile of the long-acting insulin analogue insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care 23: 644-649 (2000)

Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Reiter EO: Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. Pediatr Diabetes 5: 10-15 (2004)

Hirsch IB: Hypoglycemia and the hypoglycemic unawareness syndrome. Diabetes Technol Ther 2: S81-S87 (2000)

Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, Münster B: Oxidation der Monosacharide, Nachweismethoden, 27-28, Biochemie des Menschen, 2., korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2003)

ICH Steering Committee: ICH E9: Statistical Principals for Clinical Trials: 1-39 (5 February 1998)

ICH Steering Committee: ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice, Note for Guidedance on good clinical practice (CPMP/ICH/95) 1-57 (1997)

IDF: Guidance for Diabetes Care: A Desktop guide to Type 2 Diabetes mellitus European Diabetes Policy Group. (1998-1999)

Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H: Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 254-259 (2005)

Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, O´Brian Smith E, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW: Continuous Glucose Monitoring and the realitiy of metabolic control in Preschool children with type 1 diabetes. Diabetes Care 27: 2881-2886 (2004)

Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P: A pilot study of the continuous glucose monitoring system. Diabetes Care 24: 2030-2034 (2001)

Kaufman FR, Austin J, Neinstein, Jeng L, Halvorson M, Devoe DJ, Pitukcheewanont P: Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1diabetes. Pediatrics 141: 625-630 (2002)

Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T: Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. Diabet Med 10: 1136-1139 (2004)

Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analogue glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes 49: 2142-2148 (2000)

Luzio SD, Beck P, Owens DR: Comparison of subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus®) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res 35: 434-438 (2003)

Massi-Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemen M for the 3002 study group: A one-year randomized, multicenter trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res 35: 189-196 (2003)

Mastrototaro JJ: The MiniMed continuous glucose monitoring system (CGMS). J Pediatr Endocrinol Metab 12: 751-758 (1999)

Mastrototaro JJ: The MiniMed continuous glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther 2: S13 –S18 (2000)

McGowan K, Thomas W, Moran A: Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 25: 1499-1503 (2002)

McKeage K, Goa KL: Insulin Glargine. A review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type1 and 2 Diabetes mellitus. Drugs: 61: 1599-1624 (2001)

Mehnert H, Standl E, Usabel K-H, Häring H-U: Kap 4: 68-77, Kap 5: 81-122, Kap 7: 152-155, Kap6: 123-131, Kap 11: 235-269. Diabetologie in Klinik und Praxis, 5. Neubearbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2003)

Mehnert H: Kap 1:13-40. Typ-2-Diabetes, Pathogenesse - Diagnostik - Therapie - Folgeschäden. Medikon Verlag München (1998)

Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I: Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. Diabetes Care 25: 1185-1191 (2002)

Moghissi E, Mestman J: Type 2 Diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 2: S61 – S65 (2000)

Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin Rs, Tamborlane WV: Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? Diabetes Care 25: 889-893 (2002)

Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer: Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2, 1. Auflage (Mai 2002)

Nybäck-Nakell A, von Heijne M, Adamson U, Lins PE, Landstedt-Hallin L: Accuracy of continuous nocturnal glucose monitoring after 48 and 72hours in type 2 diabetes patients on combined oral and insulin therapy. Diabetes Metab 30: 517-521 (2004)

Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP Kurzhals R: Pharmacokinetics of 125I-labelled insulin glargine (HOE901) in healthy men. Diabetes Care 23: 813-819 (2000)

Pickup JC, Shaw GS, Claremont DJ: In vivo molecular sensing in diabetes mellitus: an implantable glucose sensor with direct electron transfer Diabetologia 32: 213-217 (1989)

Pickup J, McCartney L, Rolinski O, Birch D: In vivo glucose sensing for diabetes management: progress towards non-invasive monitoring. BMJ 319: 1289-1292 (1999)

Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti Perriello G, Bolli GB: Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargin as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. Diabet Med 21: 1213-1220 (2004)

Quinn CP, Pishko MV, Schmidtke DW, Ishikawa M, Wagner JG, Raskin P, Hubbell JA, Heller A: Kinetics of glucose delivery to subcutaneous tissue in rats measured with 0.3-mm amperometric microsensors. Am J Physiol 269: 155-161 (1995)

Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, WU MS, Chen Y-DI: Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate and insulin for 24h in patients with NIDDM. Diabetes 37: 1020-1024 (1988)

Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implication for continuous monitoring. Am J Physiol 277: E561-571 (1999)

Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 26: 3080-3086 (2003)

Rosenstock J , Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW Edwards MB: Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. Diabetes Care 24: 631-636 (2001)

Rosenstock J, Owens DR: Kap. 1, 13-24, Kap 2, 27-86, Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus, Part One Insulin Glargine. Aesculapium Limited, Riverbank House, London (2004)

Rosenstock J, Daily G, Massi-Beneditti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A: Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. Diabetes Care 28: 950-955 (2005)

Schatz H: Kap 1, 1-54, Kap 3, 117-200: Diabetologie kompakt. 3. neu bearbeitete und aktualisierte Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (2004)

Scheen AJ. Drug treatment of non-insulindependent diabetes mellitus in the 1990s. Achievements and future developments. Drugs: 54: 355-68 (1997)

Schernthaner G. Fortschritte der Diabetestherapie durch Insulinanaloga. Wien klin Wochenschr: 23: 905-906 (1997).

Schmidtke DW, Freeland AC, Heller A, Bonnecaze RT: Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin. Proc Natl Acad Sci 95: 294-299 (1998)

Service FJ, O´Brien PC, Wise SD, Ness S, LeBlanc SM: Dermal Interstitial glucose as an indicator of ambient glycemia. Diabetes Care 20: 1426-1429 (1997)

Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM: Hypoglycemia counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. Lancet 356: 1970-1974 (2000)

Standl E, Maxeiner S, Paptis S, Karimi-Andresi Z, Schweiter MA, The HOE901/4009 Study Group: Good glycemic control with flexibility in timing of basal insulin supply. Diabetes Care 28: Brief Report, 419-420 (2005)

Sternberg F, Meyerhoff C, Mennel FJ, Bischof F, Pfeiffer EF: Subcutaneous glucose concentration in humans. Real estimation and continuous monitoring. Diabetes Care 18:1266-1269 (1995)

Sternberg F, Meyerhoff C, Mennel FJ, Mayer H, Bischof F, Pfeiffer EF: Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose? Diabetologia 39: 609-612 (1996)

Talaulicar M, Willms B, Roßkamp R: HOE 901, ein neues Insulinanalogon, zur Substitution des basalen Insulinbedarfs bei Typ-1-Diabetes. Diabetes und Stoffwechsel 5: 3-6 (1996)

Testa MA, Simonson DC, Turner RR: Valuing quality of life and improvements in glycemic control people with type 2 diabetes. Diabetes Care 21: C44-C52 (1998)

Testa MA, Simonson DC: Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised, controlled, double-blind trial. J Am Med Assoc 280: 1490-1496 (1998)

The Diabetes Control and Complications Trial Research (DCCT) Group: The effect of intensive insulin treatment of diabetes of the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986 (1993)

Thomas K, Kiwit M, Kerner W: Glucose concentration in human subcutaneous adipose tissue: comparison between forearm and abdomen. Exp Clin Endocrinol Diabetes 106: 465-469 (1998)

Thome-Duret V, Reach G, Gangnerau MN, Lemonnier F, Klein JC, Zhang Y, Hu Y, Wilson GS: Use of a subcutaneous glucose sensor to detect decreases in glucose concentration prior to observation in blood. Anal Chem: 68: 3822-3826 (1996)

Turner RC, Cull C, Frighi V, Holman RR, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 49): Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 281: 2005-2012 (1996)

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853 (1998)

Wientjes KJ, Schoonen AJ: Determination of time delay between blood and interstitial adipose tissue glucose concentration change by mircodialysis in healthy volunteers. Int J Artif Organs: 24: 884-889 (2001)

Wild S, Roglic G, Green A, Sieree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 27: 1047-1053 (2004)

Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemen M, The HOE901/3002 study group: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 23: 1130-1136 (2000)

Zick R, Schiwietz J, Schnitger F: Diabetes mellitus: Kap 1: 8-13. Die 24h-Blutzuckermessung. Eine Anregung für die Praxis. Verlag Kirchheim, Mainz (2002)

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische, vereinfachte Übersichtsdarstellung in Form eines Fluss-Diagramms zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus . 10
Abbildung 2: Darstellung des Insulin Glargin-Moleküls (A21 (Gly)- B31,32-Di-Arg-Humaninsulin), markiert wurden die zwei Modifikationen (Rot). 14
Abbildung 3: Darstellung der Insulin Glargin-Injektion in die Subkutis, anschließende Präzipitation des Insulinmoleküls (Quelle: Aventis Pharma Deutschland GmbH) 15
Abbildung 4: Links: CGMS Monitor mit Sensor, verbunden über Kabel Rechts: CGMS Monitor in der Com-Station (Quelle Medtronic MiniMed Deutschland GmbH)..... 17
Abbildung 5**:** Studiendesign: Darstellung der CGMS-Messphasen und Visitenablauf während der Studie (Visiten: V1 bis V9), Kurzfassung der Einschlusskriterien und Umstellung von NPH auf Insulin Glargin 28
Abbildung 6: Darstellung des Reaktionsverlaufes am Glukosesensor 33
Abbildung 7: Patientenverteilung mit Anzahl und Gründen für vorzeitigen Studienabbruch [n, %] 45
Abbildung 8: Entwicklung der Insulin Glargin-Dosis [IU] während achtwöchiger Behandlungsphase (Visite 3 = Woche 0 bis Visite 8 = Woche 8) [MW, SD] 51
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Patienten auf Injektionszeitpunkt von Insulin Glargin in Stundenblöcken zusammengefasst [%, t], dokumentiert an Visite 3, FAS 52
Abbildung 10: Mittlere Gesamtinsulin-Dosis [IU] aufgegliedert nach NPH-Insulin, Insulin Glargin und Bolus-Insulin (Kurzwirkende Insulinanaloga für n=189 Pat., Normal-Insulin für n=175 Pat.), bei Studienstart Visite 1 und Umstellung Visite 3, [MW]..... 53
Abbildung 11: Mittlere Gesamtinsulin-Dosis [IU] aufgegliedert nach Insulin Glargin und Bolus-Insulin (Kurzwirkende Insulinanaloga für n=189 Pat., Normal-Insulin für n=175 Pat.), bei Umstellung an Visite 3 und Visite 8, [MW] 53
Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte von CGMS-Daten vs. 8-Punkte-Tagesprofil (MW aus 288 CGMS-Werten zu MW aus 8 BZ Werten, 24 Stunden), Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population] 57
Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte von CGMS-Daten vs. 7-Punkte-Tagesprofil (MW aus 192 CGMS-Werten zu MW aus 7 BZ Werten, 06:00-22:00Uhr), Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population] 57
Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte von CGMS-Daten vs. 03:00Uhr-Wert (MW aus 96 CGMS-Werten zu MW des 03:00Uhr-Werts, 22:00-06:00Uhr), Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population] 57
Abbildung 15: Mittlerer Prozentualer Unterschied [∆ in %] zwischen CGMS- Daten und Tagesprofilmittelwerte für: CGMS-Daten (24h) vs. 8-Punkt-Tagesprofil; CGMS-Daten(06:00-22:00) vs. 7-Punkt-Tagesprofil, CGMS-Daten (22:00-06:00) vs. 03:00-Wert, für Basisvisite vs. Endpunktvisite, FAS-Population 58

Abbildung 16: Modelltag der Basisvisite des Patienten Nr.: 00601 zur Darstellung der CGMS-Bereiche ≥180 mg/dl, ≤60 mg/dl, ≤50 mg/dl, 70-135 mg/dl 59
Abbildung 17: Modelltage von Basisvisite zu Endpunktvisite am Beispiel des Patienten Nr.: 07401 zur Darstellung der Veränderung von „Area under Curve“ AUC ≥180 mg/dl 59
Abbildung 18: Mittlere Verteilung der CGMS-Daten in Prozent für die Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl, ≤70 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population] 60
Abbildung 19: AUC [h*mg*dl-1], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl, 70-135 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population] 61
Abbildung 20: AUC [h*mg*dl-1], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≤70 mg/dl, ≤60 mg/dl, ≤50 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population] 61
Abbildung 21: Verweildauer [min], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≥180 mg/dl, ≥135 mg/dl, 70-135 mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population] 62
Abbildung 22: Verweildauer [min], normiert auf 24 Stunden, für Glukose-Bereiche ≤70mg/dl, ≤60mg/dl, ≤50mg/dl – Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population] 63
Abbildung 23: Glukose-Bereich für 100% und 5%-95% aller CGMS-Daten, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population] 64
Abbildung 24: Gewebeglukoseverlauf ermittelt aus Mittelwert der 5-min-Intervalle der CGMS-Daten, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, FAS-Population] 64
Abbildung 25: Vergleich der Patientenanzahl [n] mit unterschiedlicher Erfassung der symptomatischen vs. asymptomatischen Hypoglykämien: CGMS vs. BZSK, Basisvisite vs. Endpunktvisite 67

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Darstellung des Studienablaufes (Visiten V, Wochen W, Unerwünschte Ereignisse, UE, schwerwiegend unerwünschte Ereignisse, SUE) 29
Tabelle 2: Analyse Populationen (Safety Analysis Set (SAF), Full Analysis Set (FAS), Per-Protocol Population), Anzahl der Patienten [n], Prozentwerte [%] 46
Tabelle 3: Demographische Übersicht (Geschlecht: männlich m, weiblich w) der Analyse-Populationen (Safety Analysis Set (SAF), Full Analysis Set (FAS), Per-Protocol-Population), Anzahl der Patienten [n], Prozentwerte [%], [MW, SD] 47
Tabelle 4: Anzahl der mittleren symptomatischen Hypoglykämien für Tageszeiträume (gesamt, während der Nacht, schwere) berechnet pro Patient und Behandlungsjahr für alle Patienten, die beide Behandlungsphasen abgeschlossen haben (n=455), [MW, SD, p Wert, SAF] 50
Tabelle 5: Dokumentierte Hypoglykämie-Symptome angegeben in Patientenhäufigkeit [%] während NPH-Insulin- (V1 - <V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (≥V3), SAF 50
Tabelle 6: Blutglukosewerte [mg/dl] erfasst während 8-Punkt-Tagesprofile der Basisvisite und Endpunktvisite, [MW, SD, Differenz, p Wert] 51
Tabelle 7: Erweiterte CGMS-Optimalitätskriterien [MAD, r] pro Visite (V2/V3, V5/V6, Endpunktvisite) und Patientenanzahl [n] für FAS-Population 54
Tabelle 8: CGMS-Optimalitätskriterien im Rahmen der Medtronic MiniMed Anforderung für die Sensitivitätsanalyse pro Visite (V2/V3, V5/V6, Endpunktvisite) und Patientenanzahl [n], FAS-Population 55
Tabelle 9: Anzahl der Kalendertage [d] pro Visite (V2/V3, V5/V6, V8/V9) der Analysen FAS-Population und Sensitivitätsanalyse 55
Tabelle 10: Summe der Sensorwert pro Visite (V2/V3, V5/V6, V8/V9) der Analyse FAS-Population und Sensitivitätsanalyse 55
Tabelle 11: Mittlere Anzahl [MW] der eingegeben Blutzucker-Kalibrierungswerte pro Tag und Patientenanzahl [n] der Analysen FAS-Population und Sensitivitätsanalyse 56
Tabelle 12: Mittlere prozentuale Verteilung [%] der CGMS-Messpunkte in verschiedenen Glukose-Bereichen, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population] 60
Tabelle 13: AUCs [h*mg*dl-1], normiert auf 24 Stunden, der Glukose-Bereiche, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, p Wert, FAS-Population] 62
Tabelle 14: Mittlere Verweildauer [min], normiert auf 24 Stunden, in den Glukose-Bereichen, Basisvisite vs. Endpunktvisite, [MW, SD, FAS-Population] 63
Tabelle 15: Patientenanzahl [n, %] CGMS vs. BZSK: Gewebeglukosewerten ≤60 mg/dl (CGMS) vs. symptomatische Hypoglykämien und/oder Blutzuckerwerte ≤60 mg/dl im 8-Punkt-Tagesprofil (BZSK) pro Visite. 66
Tabelle 16: Vierfeldertafel – Anzahl der Patienten, McNemar-Test, * p<0,0001 67
Tabelle 17: Diabetische Spätkomplikationen, Häufigkeiten der Patienten, Dauer [n, %, Median, Monate, FAS-Population] 84

Tabelle 18: Injektionsstellen-Reaktionen, Häufigkeit der Patienten [n, %, FAS-Population] 84
Tabelle 19: Begleiterkrankungen nach ICD-9-CM kodiert, Anzahl der Patienten [n, %, FAS-Population] 85
Tabelle 20: Begleitmedikation nach ATC Klassen (1.–2. Level) codiert, Anzahl der Patienten (n, %) der FAS-Population für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin- Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt. 87
Tabelle 21: TEAEs, Anzahl der Patienten (n, %), SAF-Population, nach MedDRA Hauptorganklassen codiert, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt 87
Tabelle 22: TEAEs nach MedDRA preferred term codiert, Anzahl der Patienten [n, %, SAF-Population] für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt. 88
Tabelle 23: Möglicher Zusammenhang der TEAEs mit der Studienmedikation, Anzahl der Patienten [n, %, SAF-Population] Intensität der Ereignisse, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt ... 89
Tabelle 24: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs/TEAEs), Anzahl der Patienten [n, %, SAF-Population], Intensität der Ereignisse (mild, moderate, schwer) 90
Tabelle 25: Häufigkeit der Patienten [%] mit symptomatischen und schweren symptomatischen Hypoglykämien, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt, [SAF-Population] 91
Tabelle 26: Durchschnittliche Anzahl von hypoglykämischen Episoden (symptomatische, schwere symptomatische) pro Patient, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt [n, MW, SD Range, SAF-Population] 91
Tabelle 27: Durchschnittliche Dauer der symptomatischen Hypoglykämien, für NPH-Insulin (V1 -≤V3) und Insulin Glargin-Behandlungsphase (> V3) getrennt dargestellt, [MW, SD, SAF-Population] 92

Sehr gerne nutze ich hier die Gelegenheit, mich bei all jenen zu bedanken, die durch ihre Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Die vorliegende Arbeit wurde als klinische Studie der Firma Aventis Pharma Deutschland mit Unterstützung der Firma Medtronic MiniMed Deutschland & USA durchgeführt. An dieser Stelle möchte ich allen Kollegen und Mitarbeitern für ihre kollegiale Zusammenarbeit danken.

Besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Cornelia Haug für die Betreuung, stete Diskussionsbereitschaft und für das Wagnis, eine Arbeit abseits vom gewohnten Wege zu übernehmen.

Herrn Prof. Dr. Reinhard Zick und Herrn Oberarzt Mario Richter danke ich ganz herzlichst für ihre Hinweise und vielen Anregungen während der turbulenten Studienphase und ihre Diskussionsbereitschaft.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Matthias Axel Schweitzer für das entgegenbrachte Vertrauen und die Möglichkeit dieses Projekt erfolgreich umsetzten zu können. Ich danke meinen Kolleginnen Frau Dr. Ulrike Nuber, Frau Dr. Elisabeth Niemöller, Frau Dr. Kerstin Schneider und Frau Dr. Christine Kliebe-Frisch für die vielfältigen Anregungen und die sehr gute Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

Herrn Dr. Udo Hoss und Herrn Dr. Michael Herrmann danke ich für ein denkwürdiges Abendessen während des IDFs in Paris, bei dem die Möglichkeit für diese Arbeit entstanden ist.

Den Korrekturlesern Herrn Carl Petersen und Herrn Dr. Martin Gebauer herzlichen Dank für die Unterstützung und vielen Anregungen. Herrn Eduard Hechler und Frau Marietta Müller danke ich für die stilistischen Beratungen.

Meiner Familie und Freunden danke ich für Ihre vorbehaltlose Unterstützung und Geduld. Mein ganz spezieller Dank geht an meinen Mann Dr. Knut Petersen, der mich die ganz Zeit über wunderbar unterstützt hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.