

Aus der
Klinik für Ernährung und Stoffwechsel der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
und der Abteilung für Diabetologie am Mathias-Spital Rheine

**Kontrollierte, doppelblinde Studie zur Therapiequalität einer Insulin-
Pumpentherapie mit Insulin Lispro**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Jatzkowski

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. nat. Bernd Nürnberg, Dekan

Referent: Prof. Dr. M. Spraul

Korreferent: Prof. Dr. T. Hohlfeld

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	1
II.	Einleitung	2
A.	Implantierbare Pumpensysteme	6
B.	Vor- und Nachteile der CSII-Therapie	7
C.	Schulung für die CSII	8
D.	Patienteneignung	9
E.	Auswahl des Insulins für die CSII	10
1.	Humaninsulin	10
2.	Kurzwirksame Insulinanaloga	11
a)	Lispro-Insulin U 100 (Humalog ®)	11
F.	Erfahrungen mit Insulin Lispro in der CSII-Therapie	12
III.	Fragen der Studie	13
IV.	Material und Methoden	14
A.	Studienteilnehmer	14
B.	Ausschlusskriterien	14
C.	Drop Outs	15
D.	Endgültiges Studienkollektiv	15
1.	Ergebnisse der Untersuchung bei Studieneinschluss	15
2.	Patientenanamnese	23
3.	Sozialstatus	26
V.	Definitionen	27
A.	Hypoglykämie	27
B.	Ketoazidose	27
C.	Abszess	27
VI.	Material	28
A.	Labormethoden	28
B.	Statistische Methoden	28
C.	Studiendurchführung	29
VII.	Ergebnisse	31
VIII.	Diskussion	55
IX.	Tabellenverzeichnis	60
X.	Literaturverzeichnis	61
XI.	Anhang	66
A.	Danksagung	66
B.	Lebenslauf	67
C.	Zusammenfassung	68

II. Einleitung

In den Jahren 1922/23 hatte E.P. Joslin (19) eine entscheidende Erkenntnis für die Insulintherapie. Seiner Meinung nach war für eine erfolgreiche Behandlung die regelmäßige Messung des Glukosegehaltes im Urin eine unabdingbare Voraussetzung. Diese Form der Stoffwechselkontrolle sollten die Patienten vor jeder Insulininjektion durchführen und dementsprechend ihr Insulin anpassen. Leider war es Joslin nicht möglich, alle Diabetologen von seiner Vorstellung dieser Insulintherapie zu überzeugen. Die europäischen Diabetologen Lawrence, Constam und Pirart gehörten jedoch zu seinen Sympathisanten. E.P. Joslin veränderte die strengen Diätvorschriften trotz seiner neuen Anschauungen in der Insulintherapie nicht. In den Jahren nach 1929 gelang es Karl Stolte, eine Diabetesbehandlung mit „freier Kost“ zu entwickeln. Es war eine Form der intensivierten Insulintherapie. Die intensivierte Insulintherapie ist definiert als eine Behandlungsmethode, bei der die Blutglukoseselbstkontrolle eine wichtige Rolle spielt und eine eigenständige Insulinanpassung an den gemessenen Wert erfolgen muss. Ein zusätzlicher Aspekt ist die Unabhängigkeit des Patienten von medizinischen Institutionen und seine Eigenverantwortlichkeit für die erfolgreiche Therapie.

Karl Stolte (35) legte Wert auf die Selbstkontrolle des Patienten, indem er sie regelmäßig ihren Uringlukosewert messen ließ und hierbei einen glukosefreien Urin anstrebte. Zum ersten Mal schaffte es Stolte von den strengen Diätvorschriften abzuweichen und den Patienten Eigenverantwortlichkeit im Hinblick auf ihre Insulintherapie zu verschaffen. Der nötige Insulinbedarf war abhängig vom präprandial gemessenen Uringlukosewert und der Menge an Kohlenhydraten, die der Patient zu den Mahlzeiten zu sich nahm.

Ende der 30er Jahre wurden die Verzögerungsinsuline eingeführt, und es bestand die Möglichkeit, den basalen von dem prandialen Insulinbedarf zu trennen. Leider erfolgte dieser Schritt noch nicht. Bei den täglichen Insulininjektionen wurde lediglich das Normalinsulin durch Verzögerungsinsulin

ersetzt. Dadurch entstand eine Hyperinsulinämie. Um diese Hyperinsulinämie in den Griff zu bekommen, führte man eine klassische Diättherapie durch, bei der die Anzahl der Mahlzeiten und deren Kohlenhydratmenge genau vorgeschrieben waren. Das führte zu einem deutlichen Rückschritt, denn die Patienten wurden dadurch in eine passive Rolle gedrängt und hatten stets den strengen Diätvorschriften Folge zu leisten. Bei dieser Behandlungsform ging ein großer Anteil an Lebensqualität verloren.

Die Wichtigkeit der Stoffwechselselbstkontrolle wurde erst Ende der 70er Jahre erkannt. 1979 entdeckte J.P. Assal (1) die liberalisierte Insulintherapie wieder neu. Es kam zu einer Form der Therapie, bei der den Patienten wieder eigene Verantwortung in Bezug auf die Stoffwechselkontrolle zukam und ihnen die Lockerung der Diätvorschriften eine Erleichterung im Alltag bescherte (3). Verschiedene Faktoren begünstigten diese Liberalisierung. Die Möglichkeit der HbA_{1c}-Messung, das Einführen von Schweineinsulinen und die Selbstbestimmung der Blutglukosewerte konnten dazu beitragen, dass in den 80er Jahren die intensivisierte Insulintherapie als Standardtherapie eingeführt wurde.

Die Einführung der CSII-Therapie (continuous subcutaneous insulin infusion) in die Behandlung des Typ-I-Diabetes erfolgte 1977. Die Insulinpumpentherapie arbeitet am physiologischen Sekretionsmuster des Insulins und versucht so, den Insulinmangel bei Typ-I- und Typ-II-Diabetikern zu behandeln. Dazu muss man die Physiologie des Insulins betrachten.

Den unbehandelten Typ-I-Diabetikern fehlt Insulin. Durch eine Betazellzerstörung im Pankreas liegt ein absoluter Insulinmangel vor. Dadurch kommt es zu einer geringeren bzw. fehlenden Aufnahme von Glukose in das Muskel- und Fettgewebe, einer gesteigerten Lipolyse und einem erhöhten Proteinabbau im Muskel. Es folgt eine Hyperglykämie im Blut, die sich besonders nach den Mahlzeiten bemerkbar macht. Wird durch den erhöhten Glukosespiegel der Schwellenwert in der Niere überschritten, kommt es zu einer Glukosurie.

Beim Stoffwechselgesunden erfolgt die endokrine Sekretion des Hormons Insulin durch die intakten Betazellen des Pankreas. Hier liegt nachts, in körperlicher Ruhe und zwischen den Mahlzeiten ungefähr einen Insulinspiegel von 5-15

$\mu\text{U/ml}$ im venösen Blut vor. Werden dem Körper Kohlenhydrate zugeführt, reagiert das Pankreas mit einer zusätzlichen Ausschüttung, was zu Spiegeln um die 50-150 $\mu\text{U/ml}$ führt. Die Insulinsekretion wird hauptsächlich durch die Höhe des Blutzuckers (bzw. extrazelluläre Glukosekonzentration) reguliert. So kommt es während der Mahlzeiten zu einer vermehrten Aufnahme von Glukose in die entsprechenden Gewebe. Die Glukose gelangt über einen nicht insulinabhängigen Weg in die Betazelle und wird dort metabolisiert. Dadurch steigt intrazellulär die ATP-Konzentration. Die Permeabilität von ATP-sensitiven Kaliumkanalproteinen in der Zellmembran wird abgesenkt und es kommt zu einer Depolarisation der Membran. In Folge der Depolarisation strömen Calcium-Ionen durch spannungsabhängige Calciumkanalproteine in die Betazelle ein und veranlassen die Exozytose der mit Insulin beladenen Vesikel.

Neben dem maßgeblichen Einfluss des Blutzuckers gibt es für die Insulinsekretion weitere Einflussfaktoren, die eine physiologische Feinregulation ermöglichen. Das vegetative Nervensystem moduliert die Insulinsekretion. Der Parasympathikus wirkt fördernd, der Sympathikus hemmend. Ein Konzentrationsanstieg von Fettsäuren und Aminosäuren übt einen schwach fördernden Reiz auf die Insulinsekretion aus. Glukokortikoide hemmen hingegen die Sekretion von Insulin. Auch die Art der Glukoseaufnahme hat einen Einfluss auf die Insulinsekretion. Oral zugeführte Glukose bzw. Kohlenhydrate lösen bei ihrer Verdauung die Freisetzung von gastrointestinalen Peptidhormonen aus (Gastrin, Sekretin). Diese fördern die Insulinsekretion zusätzlich. Eine intravenöse Zufuhr der gleichen Menge von Glukose bewirkt im Vergleich dazu eine geringere Insulinsekretion.

Alle diese Vorgänge halten den Blutzuckerspiegel beim Stoffwechselgesunden im Normbereich von 70-160 mg/dl. Es werden zusammen ca. 30-40 E/Tag basales und kohlenhydratabhängiges Insulin gebildet.

Bei der Insulinpumpentherapie macht man sich das beschriebene physiologische Vorgehen der Insulinproduktion zunutze.

Die kontinuierliche Insulininfusion [continuous subcutaneous insulin infusion, CSII] passt das therapeutische Insulinangebot dem Insulinbedarf des Körpers gut an. Der Tagesbedarf an basalem Insulin wird mit einer kontinuierlichen basalen

subcutanen Infusion von Normalinsulin abgedeckt. Der kohlenhydratabhängige Insulinbedarf der einzelnen Mahlzeiten erfordert die zusätzliche Gabe eines sogenannten Bolus. Die benötigte Insulindosis steht in Abhängigkeit zur angebotenen Kohlenhydratmenge. Der Bolus wird normalerweise kurz vor der Mahlzeit verabreicht, weil sowohl der Blutzuckerspiegel mit Verzögerung ansteigt, als auch die Wirkung des Insulins erst nach ca. 30 Minuten beginnt.

Der Insulinbedarf zwischen den Mahlzeiten ergibt sich dadurch, dass die Leber weiteren Organen, insbesondere dem Gehirn und den Nervenzellen, Glukose zur Verfügung stellt. Hormone wie Adrenalin oder Glukagon werden tageszeitlich abhängig ausgeschüttet und haben als Gegenspieler des Insulins Einfluss auf den basalen und mahlzeitabhängigen Insulinbedarf. Deshalb wird in den frühen Morgenstunden mehr Insulin benötigt. Auch Sport beeinflusst die Insulinwirkung. Bei körperlicher Betätigung kommt es beim Gesunden zu einer regulatorischen Abnahme der basalen und prandialen Insulinsekretion.

Die CSII-Therapie deckt den Bedarf an Insulin annähernd dem physiologischen Sekretionsmuster ab. Bei der Behandlung findet ebenfalls eine Trennung in einen basalen (Basalrate) und in einen mahlzeitabhängigen Insulinbedarf (Bolus) statt. Die benötigte Basalrate wird durch eine kontinuierliche subkutane Infusion von Normalinsulin abgedeckt und kann dem Tagesablauf angepasst in die Pumpe einprogrammiert werden. Dies verbessert noch die Behandlung mit Verzögerungsinsulin der intensivierten konventionellen Therapie (ICT). Als Basisinsulinbedarf wird kontinuierlich Normalinsulin subkutan zugeführt. Diese Basalrate beträgt bei normgewichtigen erwachsenen Typ-1-Diabetikern etwa 0,5 bis 1,3 E/h. Zusätzlich kann zu den Mahlzeiten in Abhängigkeit von Blutzuckerspiegel, Tageszeit und gegessener Menge Kohlenhydrateinheiten (definierte Menge an KH, 1 KE = 10g Kohlenhydrate) ein Insulinbolus abgegeben werden. Die Höhe des Bolus richtet sich nach der Kohlenhydratmenge der Mahlzeit. Ungefähr 1 bis 2 E Normalinsulin werden zur Verstoffwechselung von 1 Kohlenhydrateinheit (KE) benötigt.

Die kontinuierliche Insulininfusion wird heutzutage mittels einer externen Insulinpumpe dem Körper/Patienten zugeführt. Mithilfe einer externen Insulinpumpe gelangt das Insulin über einen Katheter mit einer Metall- oder

Teflonkanüle in das subkutane Fettgewebe der vorderen oder seitlichen Bauchwand des Patienten.

Die Einstichstelle der Kanüle sollte immer desinfiziert, und der Katheter regelmäßig, alle 2-3 Tage, erneuert werden.

In speziellen mehrtägigen ambulanten oder stationären Schulungsprogrammen erlernt der Patient die Handhabung der Pumpe, entsprechende Hygienemaßnahmen und die Kenntnisse und Fertigkeiten zur regelmäßigen Blutzuckerselbstkontrolle. Er muss die Insulinpumpe, abhängig von seinen Lebensumständen, bedienen. Während der Behandlung mit der externen Insulinpumpe kann der Patient seinen Bedürfnissen entsprechend die Insulinabgabe programmieren. Die Blutzuckermessungen und die entsprechende Insulinanpassung müssen vom Pumpenträger im Weiteren selbst vorgenommen werden. Deshalb sollten dem Diabetiker die Prinzipien einer intensivierten Insulintherapie bekannt sein. Die Pumpe kann weder entstehende Blutzuckerschwankungen selbstständig identifizieren, noch den Blutzucker wieder normalisieren. An Geräten, die eigenständig den Blutzucker messen und daraufhin die entsprechende Insulinmenge abgeben, wird gearbeitet. Diese Funktion nennt man auch Closed-Loop-System. Durch die Entwicklung von Blutglukose-Sensoren ist die Verwirklichung solcher Funktionen einen großen Schritt näher gerückt, sodass man schon in naher Zukunft mit der Entwicklung solcher Closed-Loop-Systeme rechnen kann.

A. Implantierbare Pumpensysteme

Die Behandlung des insulinpflichtigen Typ-I-Diabetes wird seit 1977 mit Hilfe von externen Insulinpumpen praktiziert. Im Jahre 1980 wurde die erste Implantation einer Pumpe zur Insulinsubstitution durchgeführt. 1981 erhielten die ersten Patienten eine implantierbare Pumpe für einen intraperitonealen Zugang (17). Eine implantierbare Insulinpumpe funktioniert wie eine externe Pumpe - nur mit dem Unterschied, dass sie abdominell direkt unter der Haut implantiert und das Insulin, anstatt in das subkutane Gewebe, in die Peritonealhöhle abgegeben wird. Die Pumpe ist handtellergroß und wird mithilfe einer Fernbedienung

programmiert und gesteuert. Implantierbare Pumpensysteme kommen im Vergleich zu externen Pumpensystemen noch selten vor. Vor allem für Patienten, deren Stoffwechselprobleme mit anderen Methoden der Insulinsubstitution nicht gelöst werden können, eignet sich die implantierbare Pumpe (33). Auch hier wird versucht mit verbesserten implantierbaren Pumpen und implantierbaren Glukosesensorsystemen in Zukunft ein geschlossenes System herzustellen (Closed-Loop-System). Der Vorteil gegenüber externen Closed-Loop-Systemen besteht in dem zeitnahen Zusammenspiel von Glukosemessung und Insulinresorption.

B. Vor- und Nachteile der CSII-Therapie

Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion hat für den Diabetiker viele Vorteile. Im Gegensatz zur Therapie mit Insulininjektionen können eine verbesserte Blutzuckereinstellung, eine erhöhte Lebensqualität und eine verringerte Anzahl von schweren Hypoglykämien beobachtet werden (5,23,25,26,42). Günstig sind die geringe im Körper vorhandene Insulinmenge und die fein steuerbare Insulinzufuhr. Die bedarfsgerechte, nächtliche Basalrate, die jeder Patient individuell bestimmen kann, führt zu einem starken Rückgang der nächtlichen Hypoglykämien. Bei korrekter Blutzuckereinstellung konnten die morgendlichen Nüchternblutzuckerwerte unter Pumpentherapie im Normbereich gehalten werden (25). Die meisten Patienten beginnen eine Insulinpumpentherapie, um flexibel auf unterschiedliche Alltags- und Berufssituationen (z. B. Schichtdienst) reagieren zu können. Wechselnde Arbeitsbedingungen und Änderungen des Biorhythmus lassen sich besser kontrollieren. Sportliche Aktivitäten können ohne lange Vorplanung ausgeführt werden. Frühes Zubettgehen und langes Ausschlafen sind möglich. Die Patienten sind psychischen und physischen Belastungen besser gewachsen und beschreiben ein positiveres Gesundheits- und Selbstwertgefühl. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Außerdem lassen sich die postprandialen hyperglykämischen Phasen unter CSII-Therapie verkürzen und verringern (26). In einigen Studien

konnte ebenfalls eine Verbesserung der HbA1c-Werte ermittelt werden (23,26,42).

Als Nachteile empfinden die Patienten das ständige Tragen der externen Pumpe am Körper. Sie sind in ihren alltäglichen Lebenssituationen eingeschränkt und müssen bei bestimmten Handlungen, wie z. B. Schwimmen oder Duschen, die Pumpe ablegen oder verschiedene Sicherheitsvorschriften beachten. Auch sind sie durch die Pumpe in der Öffentlichkeit als Diabetiker erkennbar. Der Patient ist von der Technik der Pumpe abhängig und muss sich auf diese einstellen. Um Unsicherheiten bei Defekten der Pumpen zu vermeiden, muss der Umgang mit Alarmsituationen trainiert werden. Weiterhin besteht die Gefahr von Allergien, Infektionen und Abszessen, falls die Hygienevorschriften im Umgang mit den Kanülen nicht eingehalten oder die Lagedauer überschritten werden. Die Patienten sind auch bei dieser Therapieform aufgefordert regelmäßige, zum Teil häufigere Blutzuckerkontrollen durchzuführen. Ansonsten kann es im Vergleich zur konventionellen oder intensivierten Insulintherapie zu einer schnelleren Entwicklung von unerwarteten ketoazidotischen Stoffwechselentgleisungen kommen.

Daraus kann man folgern, dass eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung einer intensivierten Insulintherapie die geeignete und individuelle Schulung der Diabetiker darstellt (34).

C. Schulung für die CSII

Für diese Schulung und für einen damit zusammenhängenden Therapieerfolg muss der Patient dem Verfahren gegenüber positiv eingestellt sein. Eine große Motivation ist für den Patienten der Wegfall des ständigen alltäglichen „Spritzens“. Es muss ihm jedoch bewusst sein, dass er zur dauerhaften Kooperation während der Schulung bereit sein muss, um anschließend selbstständig mit der Pumpe arbeiten zu können. Von dem Schulungsteilnehmer werden Geduld und Ausdauer verlangt. Mindestens vier Blutzuckermessungen müssen täglich in der Schulungsphase durchgeführt werden. Diese finden jeweils vor den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen statt. Unter Umständen muss

auch in der Nacht der Blutzuckerwert dokumentiert werden. Bei der Schulung in der Universitätsklinik Düsseldorf wird die erforderliche technische Fähigkeit im Umgang mit der externen Pumpe und deren Programmierung seit Jahren erfolgreich erlernt. Die Patienten erhalten Kenntnisse über den Diabetes mellitus und werden mit den dazugehörigen Problemen konfrontiert. Sie erlernen den Umgang mit der Insulinpumpe in Situationen, die besondere Aufmerksamkeit verlangen, wie z.B. beim Sport und bei Krankheiten. Durch ein umfassendes Training kann man so Komplikationen im Alltag vorbeugen.

D. Patienteneignung

Nicht jeder Diabetiker ist für die CSII-Therapie geeignet. Mangelhafte Motivation und Zuverlässigkeit stellen Kontraindikationen dar. Auch kann man eine solche Therapie nicht bei psychisch Kranken oder Patienten mit intellektuellen Defiziten durchführen. Hier scheitert schon die unumgängliche Schulung.

Empfohlen wird die Therapie Patienten mit sich abzeichnenden diabetischen Spätkomplikationen, da die gute Stoffwechseleinstellung unter CSII das Risiko eines Neuauftretens oder einer Verschlimmerung der Folgeerkrankungen senkt.

Die Behandlungsform mit der externen Insulinpumpe ist von besonderem Vorteil für Diabetiker mit häufigen und schweren Hypoglykämien (6,42).

Wie schon erwähnt, ist die Insulinpumpe auch eine Bereicherung für aktive Menschen, die den Wunsch nach mehr Flexibilität und Lebensqualität verspüren (10). Für Patienten, die durch eine bisher durchgeführte intensivste konventionelle Therapie mit Insulininjektionen keine ideale Blutzuckereinstellung erhielten, bedeutet diese Methode die Möglichkeit einer deutlichen Verbesserung (31). In zwei Metaanalysen wurde die Blutzuckerkontrolle bei verschiedenen Therapieformen untersucht. Diese war bei der CSII-Therapie im Gegensatz zur konventionellen Therapie verbessert (26,42).

Bei der Wahl der richtigen Pumpe muss der Patient an seine eigenen Bedürfnisse denken und sich individuell beraten lassen. Es zeigt sich, dass die einzelnen Pumpenmodelle Unterschiede in Handhabung und Tragekomfort aufweisen.

Die Insulinpumpen wurden zum Zeitpunkt der Studie in Deutschland von verschiedenen Firmen angeboten (Fa. Medtronic-Minimed, Fa. Dahedi, Fa. Roche-Disetronic)

E. Auswahl des Insulins für die CSII

Als Insulin wurde bei der CSII-Therapie in der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung der Universitätsklinik Düsseldorf vor allem Normalinsulin benutzt. Es existieren zwei Konzentrationsformen, U 40 und U 100.

1. Humaninsulin

Das Humaninsulin besteht aus 51 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 5808. Es setzt sich aus einer A- und einer B-Kette zusammen, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind. Als Eiweißkörper bildet das Insulin eine komplexe Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur. Durch Proteasen kommt es zur spezifischen und unspezifischen Aufteilung des Insulins. Bei oraler Verabreichung ist ein schneller Abbau im Magen-Darm-Trakt die Folge, weshalb therapeutische Applikationen bisher nur parenteral erfolgen konnten.

Das Proinsulin ist die einkettige Vorstufe des Insulins. Durch Abspaltung eines C-Peptids vom Proinsulin, welches die A- und B-Kette verbindet, entsteht das Insulin. Dieses ist bei einem pH-Wert von 2-3 klar löslich und hat ein Fällungsmaximum am isoelektrischen Punkt beim pH-Wert von 5,4. Bei einer weiteren Zunahme des pH-Wertes geht das Präparat wieder in den löslichen Zustand über.

Die ersten „Insulinlösungen“ wurden von Banting und Best zusammen mit dem Chemiker Collip in einem Labor in Toronto hergestellt. Sie gewannen das Insulin aus tierischen Pankreata.

Normalinsulin ist ein kurzwirksames Insulin. Es erreicht seine Initialwirkung bei subkutaner Applikation nach ca. 30 min und sein Wirkungsmaximum nach ungefähr 1-3 Stunden. Die Wirkungsdauer beträgt 5-8 Stunden. Das Insulin liegt als Hexamer vor. Nach Applikation in das Unterhautfettgewebe führt dies zu einer verlangsamten Aufnahme des Insulins in die Blutgefäße.

Zu der Gruppe der Normalinsuline gehören u. a. die Insuline Huminsulin Normal®, Insulin B. Braun ratiopharm Rapid®, Berlinsulin H Normal®, Insulin Actrapid HM® und Insuman Rapid®.

2. Kurzwirksame Insulinanaloga

Durch die Veränderung von Aminosäurenposition des Humaninsulins entwickelte man sogenannte Insulinanaloga. Diese haben die Eigenschaft verloren eine Hexamerstruktur auszubilden. Es liegen Monomere oder Dimere im Subkutangewebe vor. Physiologisch wirksam sind nur die in die Blutbahn diffundierenden Monomere. Daraus resultiert eine schnellere Resorption des Insulins in die Gefäße. Zum Zeitpunkt der Studie existierten zwei kurz wirkende Insulinanaloga für die Therapie des Diabetes mellitus: Das Insulin-Lispro (Humalog®) und das Insulin Aspartat (Novorapid®).

a) Lispro-Insulin U 100 (Humalog®)

Seit 1996 ist das Insulin Lispro (Humalog® der Fa. Eli Lilly & Co) in Deutschland zugelassen. Das Insulin-Analogon wird auch in der Pumpentherapie verwendet. Lispro existiert als gentechnologisch hergestelltes Insulin, das mithilfe des Austausches der beiden Aminosäuren Prolin und Lysin an Position B28 und B29 an der B-Kette des Insulinmoleküls entstanden ist. Nach subkutaner Injektion wird es schneller als Normalinsulin aus dem Unterhautgewebe freigesetzt. Das Insulin Lispro liegt sofort als Monomer vor und es kommt zu einer Beschleunigung der Resorption ins Blut.

Dies führt zu frühzeitig auftretenden, höheren Insulinkonzentrationen bei kürzerer Wirkdauer.

Bei der Behandlung des Diabetes mellitus spielt das Insulin Lispro zunehmend eine größere Rolle (8,11,21,40).

F. Erfahrungen mit Insulin Lispro in der CSII-Therapie

Bisherige Studien zur Therapiequalität einer Insulinpumpentherapie (CSII) mit Lispro-Insulin zeigten eine bessere postprandiale Blutzuckereinstellung sowie eine Abnahme hypoglykämischer Ereignisse auf (15,16,27). Es liegt aber nur eine doppelblinde Cross-over Studie nach einem aussagekräftigen Design vor, die auch eine signifikante Erniedrigung des HbA1c unter Lispro verzeichnet (44). In dieser Studie wurden jedoch über 50% Patienten eingeschlossen, die bisher keine Erfahrung mit der CSII-Therapie hatten. Außerdem wurden Diabetiker mit schweren Hypoglykämien ausgeschlossen. Die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse unter Lispro war im Vergleich zu Humaninsulin reduziert, der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Schwere Hypoglykämien und ein deutlich signifikanter Unterschied der Insulintagesdosis traten in der Studie nicht auf. Darüber hinaus geben die Autoren keinerlei Hinweise zu Änderungen der Lebensqualität unter Lispro.

In einer weiteren diesmal offenen, randomisierten Cross-over Studie mit 113 Patienten, wurden bei der CSII-Therapie signifikant niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte unter Lispro im Vergleich zu Humaninsulin gemessen. Beim HbA1c-Wert konnte zwar eine stärkere Senkung unter Lispro, aber kein signifikanter Unterschied dargestellt werden (30).

Das Gleiche gilt auch für die Anzahl der gemessenen Hypoglykämien.

Für die genauere Beurteilung der oben angesprochenen Aspekte, wie Hypoglykämien, HbA1c-Wert, postprandiale Blutzuckerwerte, Insulindosis und Lebensqualität bei einer CSII-Therapie mit Lispro, ist eine länger andauernde Insulin vergleichende Doppelblindstudie sinnvoll.

III. Fragen der Studie

1. Ist unter einer Therapie mit dem Insulinanalogon Lispro im Vergleich zum Humaninsulin eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, gemessen an den HbA1c – Werten, zu erreichen?
2. Kann unter der Lisprotherapie mit einem Abfall der Häufigkeit von schweren und leichten Hypoglykämien gerechnet werden?
3. Gibt es Unterschiede zwischen den beiden Therapiearten bezüglich der akuten Komplikationen (Abszesse, Ketoazidose)?
4. Kommt es unter der Therapie mit Lispro zu einer Änderung der Insulindosis und der Basalrate?
5. Können die Studienteilnehmer das ihnen unbekannte Insulin am Ende jeder Phase richtig identifizieren?
6. Gibt es für die Patienten während beiden Therapieformen einen Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität?
7. Bewirkt Lispro eine Verbesserung der postprandialen Blutzuckerwerte während der Studie?

IV. Material und Methoden

A. Studienteilnehmer

An der Studie nahmen zu Beginn insgesamt 32 Patienten der Insulinpumpenambulanz der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf teil. Bei allen Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ I vor. Sie wurden mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn von intensiviert konventioneller Insulintherapie auf CSII umgestellt. Alle Studienteilnehmer nahmen an einer 5-tägigen Schulung zur CSII-Therapie in der Universitätsklinik Düsseldorf teil (s. o.).

Die Patienten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden unabhängig von der Art des Insulins nicht angewiesen strenge Diätvorschriften oder einen Spritz-Ess-Abstand einzuhalten.

Es fand eine eingehende Aufklärung und die anschließende schriftliche Einwilligung aller Teilnehmer statt. Das Vorgehen wurde der zuständigen Ethikkommission vorgelegt und von dieser bewilligt.

B. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Studie wurden folgende Punkte festgelegt:

- Alter unter 18 und über 65 Jahren,
- bestehende oder geplante Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- fehlende Compliance hinsichtlich der Blutzuckertestungen und des Protokollierens der BZ - Werte.

Patienten mit Retinopathie, Neuropathie und solche mit schweren Unterzuckerungen wurden von einer Studienteilnahme nicht ausgeschlossen.

C. Drop Outs

Während der Studie haben fünf Patienten mit den Nummern 6, 10, 26, 29 und 30 die Studie abgebrochen. Zwei dieser Patienten konnten durch berufliche und private Verpflichtungen die häufigen Studientermine nicht wahrnehmen.

Eine Patientin wurde im Verlauf der Studie schwanger und musste aufgrund dieses Ausschlusskriteriums die Studie beenden. In der zweiten Studienphase hatten zwei Teilnehmer Schwierigkeiten mit der Umstellung auf das neue ihnen unbekannte Insulin und mit der Kontrolle der damit zusammenhängenden Blutzuckereinstellung.

D. Endgültiges Studienkollektiv

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über die Durchführung der Studie haben 32 Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus die Einwilligung zur Teilnahme gegeben und gleichzeitig die Einschlusskriterien erfüllt.

Vor Beginn der Studie füllten alle Teilnehmer einen Anamnesebogen aus und wurden körperlich untersucht. Nachfolgend sind die Ergebnisse dieses Verfahrens aufgezählt.

1. Ergebnisse der Untersuchung bei Studieneinschluss

Ohne die Drop Outs bestand das endgültige Studienkollektiv aus 16 Männern und 11 Frauen. Sie hatten ein durchschnittliches Alter von $39,5 \pm 12,8$ Jahren. Der jüngste Teilnehmer war 18 und der älteste Teilnehmer 62 Jahre alt. Es wurde ein mittleres Körpergewicht von $77 \pm 13,4$ kg und einen body mass index von $24,8 \pm 3,2$ kg/m² gemessen. Die Durchschnittsgröße der Teilnehmer betrug 176cm, wobei die größte Person eine Länge von 200 cm und die kleinste von 160 cm maß. Zusätzlich wurden zu Beginn der Studie die Cholesterin-, HDL-, LDL-, Triglyzerid-, Proteinurie- und Kreatininwerte bestimmt. Hier betrugen der

mittlere Cholesterinwert 196 mg/dl, der Maximalwert 298 mg/dl und der Minimalwert 126 mg/dl. Der mittlere Cholesterinwert ließ sich nochmals aufteilen in die durchschnittlichen Werte von 61 mg/dl für das HDL und 116 mg/dl für das LDL. Bei den Triglyzeriden konnte ein Mittelwert von 135 mg/dl ermittelt werden, wobei hier das Maximum bei 339 mg/dl und das Minimum bei 29 mg/dl lag. Die Proteinurieergebnisse ergaben den Durchschnittswert von 84,96 mg, den maximalen Wert von 1498 mg und den minimalen Wert von 10 mg im Spontanurin. Die Darstellung des Kreatinins brachte den mittleren Wert von 0,96 mg/dl, den maximalen Wert von 1,8 mg/dl und den minimalen Wert von 0,6 mg/dl hervor.

Tabelle 1: Basisdaten bei Studieneinschluss

Pat. Nr.	Größe in cm	BMI in kg/m ²	Gewicht in kg	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl	LDL in mg/dl	Triglyzeride in mg/dl	Kreatinin in mg/dl	Proteinurie in mg
1	173	25,13	75,2	252	77	144	157	0,8	50
2	180	25,00	81	198	42	120	155	0,9	54
3	161	27,78	72	196	54	114	210	1	41
4	190	20,50	74	147			220	1,2	13
5	168	21,26	60	196	81	97	81	0,8	27
6	183	21,50	72	202	46	139	94	1,2	12
7	171	24,62	72	188	56	108	156	1	152
8	162	29,72	78	218	36	129	339	1	20
9	168	20,55	58	192	54	108	131	1,2	23
10	200	28,00	112	172	46	101	109	1,1	14
11	186	25,15	87	206	37	134	183	1	13
12	171	25,82	75,5	213	72	130	56	1	15
13	178	27,77	88	298	61	199	171	1,8	1498
14	182	25,21	83,5	141			56	0,9	22
15	181	28,54	93,5	235	43	155	110	0,9	18
16	188	22,35	79	170	57	94	72	1	11
17	176	24,54	76	190	93	74	57	0,9	11
18	183	25,38	85	161	77	69	45	0,9	17
19	164	22,31	60	238	81	116	183	0,7	57
20	170	29,41	85	255	84	144	126	0,8	23
21	185	32,72	112	171	37	98	233	1	116
22	170	23,53	68	210	91	90	127	0,8	18
23	176	24,21	75	206	62	104	114	0,6	16
24	178	20,83	66	153			138	0,9	14
25	160	26,17	67	186	73	81	138	0,9	17
26	175	21,22	65	176	44	109	103	0,8	10
27	186	20,81	72	134			80	0,7	12
Mittelwert	176,48	24,82	77,47	196,44	61,04	115,52	134,96	0,96	84,96
SD	9,72	3,24	13,35	37,39	18,30	29,23	65,78	0,23	284,32

Tabelle 2: Basisdaten der 5 Drop Outs bei Studieneinschluss

Drop Outs	Größe in cm	BMI in kg/m ²	Gewicht in kg	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl	LDL in mg/dl	TAG in mg/dl	Kreatinin in mg/dl	Proteinurie in mg
I	179	22,47	72						60
II	175	25,8	79	202	54	127	92	0,9	17
III	172	21,63	64	252	85	142	91	0,6	
IV	180	23,15	75	157			29	0,9	12
V	179	23,1	74	126			48	1,2	23

Die Ausgangsblutdruckwerte waren für den systolischen Druck im Mittel 123 mm Hg und für den diastolischen 78 mm Hg.

Tabelle 3: Ausgangsblutdruckwerte bei Studieneinschluss

Patienten	RR syst. in mm Hg	RR diast. in mm Hg
1	134	80
2	130	80
3	120	84
4	120	80
5	90	60
6	120	80
7	136	86
8	130	90
9	108	60
10	140	90
11	130	80
12	120	80
13	136	80
14	124	80
15	132	80
16	102	70
17	120	74
18	120	80
19	116	60
20	120	80
21	140	86
22	120	80
23	130	80
24	110	60
25	130	80
26	124	80
27	116	80
Mittelwert	122,89	77,78
SD	11,53	8,53

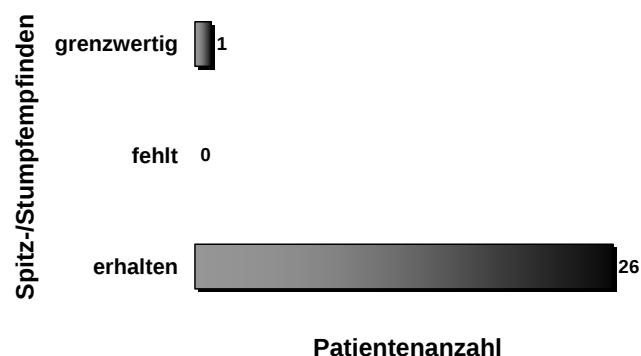
Die durchgeführte Prüfung des Berührungsempfindens mit dem Semmes-Weinstein-Monofilament erbrachte bei 24 positive und bei 3 Studienteilnehmern negative Ergebnisse.

Tabelle 4: Monofilamentprüfung (1 = ja; 0 = nein) bei Studieneinschluss

Patienten	positiv	negativ	grenzwertig
1	1	0	0
2	1	0	0
3	1	0	0
4	1	0	0
5	1	0	0
6	1	0	0
7	1	0	0
8	1	0	0
9	1	0	0
10	0	1	0
11	1	0	0
12	1	0	0
13	1	0	0
14	1	0	0
15	1	0	0
16	1	0	0
17	1	0	0
18	1	0	0
19	1	0	0
20	1	0	0
21	1	0	0
22	1	0	0
23	0	1	0
24	1	0	0
25	0	1	0
26	1	0	0
27	1	0	0
Summe	24	3	0

Ein Spitz-/Stumpfempfinden war bei 26 Personen vorhanden und bei einem war es nur grenzwertig beurteilbar:

Abbildung 1: Spitz/Stumpfempfinden bei Studieneinschluss



Bei 26 Patienten konnte beidseitig das Vibrationsempfinden am Malleolus und bei 25 Patienten am Großzehengrundgelenk durch die Rydell-Seiffer-Stimmgabel mit über 6/8 bestimmt werden.

**Tabelle 5: Mit der Stimmgabel geprüfetes Vibrationsempfinden bei Studieneinschluss
(1 = vorhanden; 0 = vermindert)**

Patienten	Malleolus re >6/8	Malleolus li >6/8	Großzehengrundgelenk re> 6/8	Großzehengrundgelenk li > 6/8
1	1	1	0	0
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
8	1	1	1	1
9	1	1	1	1
10	0	0	0	0
11	1	1	1	1
12	1	1	1	1
13	1	1	1	1
14	1	1	1	1
15	1	1	1	1
16	1	1	1	1
17	1	1	1	1
18	1	1	1	1
19	1	1	1	1
20	1	1	1	1
21	1	1	1	1
22	1	1	1	1
23	1	1	1	1
24	1	1	1	1
25	1	1	1	1
26	1	1	1	1
27	1	1	1	1
Summe	26	26	25	25

Zusätzlich wurde zu Beginn der Studie eine Fundusfotografie bei allen Patienten durchgeführt. In der nachfolgenden Tabelle sind die entsprechenden Befunde zu sehen.

Tabelle 6: Fundusfotografie (Befunde) bei Studieneinschluss

Patienten	Auge re	Auge li
1	n.d. da starke Miosis	Mikroaneurysmen/Punktblutungen
2	o.B.	o.B.
3	o.B.	o.B.
4	o.B.	o.B.
5	o.B.	o.B.
6	o.B.	o.B.
7	o.B.	o.B.
8	o.B.	o.B.
9	o.B.	o.B.
10	o.B.	o.B.
11	o.B.	o.B.
12	o.B.	o.B.
13	o.B.	o.B.
14	o.B.	o.B.
15	alte Lasermarke	o.B.
16	o.B.	o.B.
17	o.B.	o.B.
18	o.B.	o.B.
19	o.B.	o.B.
20	o.B.	o.B.
21	o.B.	o.B.
22	o.B.	o.B.
23	Laser-Th	Laser-Th
24	o.B.	o.B.
25	o.B.	o.B.
26	o.B.	o.B.
27	o.B.	o.B.

Die am Anfang der Studie gemessenen HbA1c-Werte wurden in einer Tabelle dokumentiert und dienten als Werte bei Studieneinschluss:

Tabelle 7: HbA1c-Werte bei Studieneinschluss

Patienten	HbA1c in %
1	7,3
2	8,3
3	8,8
4	9,6
5	7,3
6	7
7	7,4
8	8,3
9	6,7
10	6,9
11	6,3
12	7,6
13	7,9
14	6,6
15	7,6
16	8,1
17	7,8
18	6,3
19	7,3
20	7,5
21	7,9
22	7,4
23	7,9
24	8,5
25	7,4
26	7,9
27	7,7
Mittelwert	7,60
SD	0,74

2. Patientenanamnese

Die Patienten wurden durch den Anamnesebogen auch zu ihren Genussmitteln im Alltag befragt. Es stellte sich heraus, dass 13 Teilnehmer gerne wöchentlich 1-2 Flaschen Wein trinken. Die Nachfrage des Rauchens ergab 5 Raucher und 22 Nichtraucher. Von den 22 Nichtrauchern waren jedoch 4 ehemalige Raucher. Bei der Befragung über die Freizeittätigkeit der Einzelnen zeigte sich im Ergebnis, dass eine Anzahl von 14 Teilnehmern regelmäßig Sport betreibt. Hierbei reichten die Sportarten von Schwimmen, Gymnastik und Radfahren bis hin zu diversen Ballsportarten.

Eine weitere Einteilung des Anamnesebogens beschäftigte sich nur mit dem Thema Diabetes.

Die Diabeteserkrankung war im betrachteten Patientenkollektiv seit 18 ± 12 Jahren bekannt. Die früheste Erstdiagnose erfolgte im Jahre 1956 und die späteste 1998.

Alle Teilnehmer waren zu Beginn der Studie Insulinpumpenträger und unterschieden sich lediglich in der Dauer ihrer Pumpentherapie. Im Durchschnitt wurden die Studienteilnehmer seit 1997, also seit durchschnittlich 2,7 Jahren, mittels Insulinpumpentherapie behandelt. Der früheste Beginn einer Pumpenbehandlung lag im Jahr 1996, der späteste im Jahr 2000.

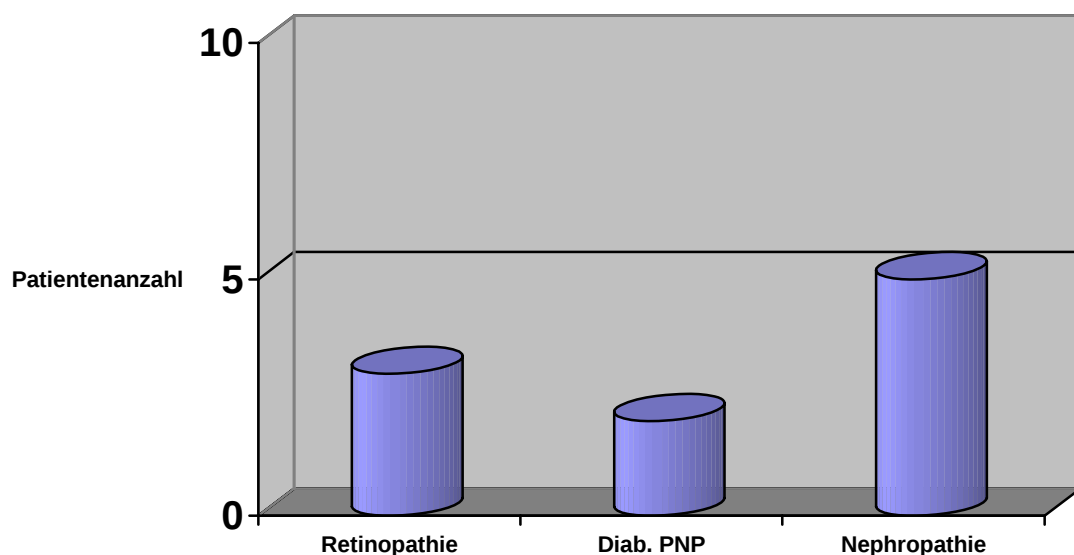
In den Fragebögen wurde besonders auf die Hypoglykämieformen und ihre Therapie eingegangen. 17 Patienten gaben an, dass sie ihre Hypoglykämien „immer“ spüren. 8 Teilnehmer sind „meistens“ in der Lage eine Hypoglykämie zu erkennen und nur einer spürt sie „nicht oft“. Ein Patient empfand bisher keine Hypoglykämien. Es wurde noch genauer auf das Thema eingegangen und man wollte den ungefähren Blutzuckerwert ermitteln, bei dem eine Hypoglykämie bemerkt wird. 16 der Befragten spürten die Unterzuckerung bereits bei Blutzuckerwerten über 50 mg/dl. Bei 8 Befragten musste der Wert zwischen 40 und 49 mg/dl sein, damit sie die Hypoglykämie als solche erkannten. Nur drei der Patienten stellten die eigene Unterzuckerung erst bei Werten unter 40 mg/dl fest. Die am häufigsten genannten Anzeichen beim Eintreten einer

Hypoglykämie waren Schwitzen, Zittern und Unruhezustände. Die Gesamtanzahl an schweren Hypoglykämien, retrospektiv bezogen auf ein Jahr, betrug bei Studieneinschluss 16, also 0,59 pro Patient im Jahr. In einem Zeitraum von 4 Monaten entspricht dies ungefähr einer Gesamtanzahl von 5 schweren Hypoglykämien. Zwei der bei den Patienten aufgetretenen Hypoglykämien mussten mit Glukagon behandelt werden. Auf eine Befragung zu den leichten Hypoglykämien wurde aufgrund des langen retrospektiven Zeitraumes von einem Jahr verzichtet.

In Bezug auf die diabetischen Spätfolgen konnte zum Studienbeginn bei drei Patienten eine Retinopathie diagnostiziert werden. Zwei der drei Patienten wurden bereits mit einer Laserbehandlung therapiert.

Es hatten zwei Patienten eine periphere Neuropathie. Fünf Patienten litten an einer diabetischen Nephropathie. Bei vier der fünf Patienten mit Nephropathie bestand eine Mikroproteinurie und bei einem Patienten eine Makroproteinurie.

Abbildung 2: Vorhandene Spätfolgen bei Studieneinschluss



Schon zu Beginn der Studie wurden von den Studienteilnehmern verschiedene Pumpenmodelle verwendet. Es hatten 20 Personen das Modell der Firma Minimed, 4 das Modell von der Fa. Dahedi und 3 das Modell von der Fa. Disetronic.

Die Patienten behandelten ihren Diabetes mit unterschiedlichen Insulinarten. Hierbei benutzten insgesamt 25 Patienten das Huminsulin Lilly, wobei 22 die Konzentration U 40 und 3 die Konzentration U 100 verwendeten. Das Insulin Lispro U 100 und das Insulin Insuman Rapid wurden jeweils von einem Patienten zur Diabetestherapie verwendet. Weiterhin erfolgte eine Anamnese hinsichtlich des Umgangs mit der Pumpe. Dabei berichteten 6 Teilnehmer über technische Probleme, die meistens auf Katheter- oder Batteriedefekte zurückzuführen waren.

4 Studienteilnehmer gaben an, in den letzten 12 Monaten während ihrer Pumpentherapie einen Abszess gehabt zu haben. Die Gesamtzahl der Abszesse betrug 8. Nur ein Abszess wurde chirurgisch, einige (n=3) allein antibiotisch therapiert. Die übrigen Vier konnten durch eine Kombinationstherapie mit lokaler Salbentherapie und zusätzlicher Antibiose behandelt werden.

Eine Fragenspalte im Anamnesebogen richtete sich nach den sonstigen vorliegenden Erkrankungen.

Hierbei stellte sich heraus, dass 5 Patienten unter Bluthochdruck litten. Es nahmen jedoch nur 4 Patienten regelmäßig Medikamente zur Blutdruckeinstellung. Insgesamt waren 6 Patienten auf Medikamente zur Therapie ihrer sonstigen Krankheiten angewiesen. Der Teilnehmer mit der Nummer 32 nahm gegen seinen Bluthochdruck eine Kombination aus Metoprolol und Hydrochlorothiazid, Nifedipin und Irbesartan. Sein Tinnitus wurde mit ASS 100 behandelt. Mit einem Vitamin-B-Kombinationspräparat wurde der Vitamin-B-Mangel des Patienten therapiert. Die Schilddrüsenfehlfunktion von Patient Nummer 27 wurde mit Jodidtabletten therapiert. Der Studienteilnehmer Nummer 23 litt auch unter Bluthochdruck und nahm dagegen Metoprolol. Der Patient mit der Nummer 15 therapierte seinen Bluthochdruck mittels Hydrochlorothiazid, Betaxolol und Urapidil. Der

Teilnehmer mit der Nummer 13 behandelte seine Arteriosklerose mit dem Medikament Clopidogrel. Die Nummer 8 nahm Enalapril gegen den vorhandenen Bluthochdruck ein.

Alle Patienten hatten die intensive diabetische Schulung bereits an der Uniklinik in Düsseldorf erhalten. Diese ging über einen Zeitraum von 5 Tagen und beschäftigte sich mit den Besonderheiten der Insulinpumpentherapie. Studienbezogen wurden die Besonderheiten einer Lisprotherapie mit den Patienten ausführlich besprochen. Hierzu zählt die veränderte Insulinresorption mit einem schnelleren Wirkungseintritt. Dies bedeutet auch, dass bei einer Unterbrechung der Insulinzufuhr eine schnellere Blutzuckerentgleisung mit hyperglykämischen Werten möglich ist. Aus diesem Grund ist für den Studienteilnehmer eine ausführliche Erläuterung der pharmakokinetischen Eigenschaften unabdingbar (29). Auch bei einer Bolusgabe zur Senkung erhöhter Blutzuckerwerte kann eine schnellere Wirkung als bisher auftreten und zu Hypoglykämien führen.

3. Sozialstatus

In der Studie wurden sowohl der Schulabschluss als auch der Berufsstatus der Patienten ermittelt. Die meisten Patienten (9) verfügten über einen gymnasialen Schulabschluss. 3 Teilnehmer beendeten die Realschule, 1 die Gesamtschule und 8 die Hauptschule erfolgreich. Einen Fachhochschulabschluss konnten 7 Patienten aufweisen.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer war berufstätig. Bei den Berufen zeigte sich, dass die Mehrzahl der Studienteilnehmer, nämlich 19, Angestellte waren. 3 Teilnehmer waren selbstständig und 2 waren Studenten bzw. Auszubildende. Nur 2 Personen waren arbeitslos und einer machte keine Angabe zu seinem Beruf. Im Schichtdienst arbeiteten 3 Teilnehmer und 6 beschrieben, dass sie in ihrem Beruf körperliche Arbeit verrichten müssten.

V. Definitionen

A. Hypoglykämie

Wir unterscheiden zwischen schweren und leichten Hypoglykämien.

Die **schwere** Hypoglykämie ist definiert als ein hypoglykämisches Ereignis, bei dem Fremdhilfe notwendig ist. Die Fremdhilfe kann eine orale Zufuhr von Kohlenhydraten beinhalten. Alternativ kann eine intravenöse Gabe von Glukose erfolgen oder eine intramuskuläre Injektion mit Glukagon eingeleitet werden.

Bei einer **leichten** Hypoglykämie ist hingegen keine Fremdhilfe erforderlich. Es treten jedoch Symptome wie Unruhe, Schwitzen, Tachykardie, Tremor und Heißhunger auf. Auch ein Abfall des Blutzuckerwertes auf unter 50 mg/dl ohne vorhandene Hypoglykämiesymptome ist als Hypoglykämie definiert.

B. Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose ist definiert als eine hyperglykämische Entgleisung, die durch einen Arzt unter Kontrolle gebracht werden musste.

C. Abszess

Abszesse sind definiert als entzündliche Hauterscheinungen, die sich an der Kathetereinstichstelle bilden und durch antibiotische Therapie oder einen chirurgischen Eingriff behandelt werden müssen.

VI. Material

Während der Studienphase wurde die Blutzuckereinstellung der Patienten mittels CSII entweder mit Humaninsulin (Huminsulin Normal U100®) oder mit Lispro-Insulin (Humalog®) durchgeführt. Die bei der Pumpentherapie verwendeten Pumpen stammten von den Firmen Minimed, Disetronic und Dahedi. Die empfohlene Katheterliegedauer bei der CSII-Therapie betrug 2-3 Tage.

Die Genauigkeit der Blutzuckermessgeräte der Patienten wurde bei jedem Ambulanzbesuch kontrolliert und durch eine parallele Messung mit einem Referenzgerät validiert.

A. Labormethoden

Bei festgelegten Studienterminen wurde der HbA1c – Wert mithilfe der HPLC-Methode (*high-performance liquid chromatography*) gemessen. Für die Bestimmung des HbA1c-Wertes betrugen der Normbereich von 4,2 bis 6,1 % und der Mittelwert $5,1 \pm 0,5$ % (Inter- und Intra-Assay-Variation < 2 %). Die Bestimmung der klinischen Chemie erfolgte in dem Zentrallabor der Klinik für Innere Medizin und Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

B. Statistische Methoden

Die Daten wurden zu allen Studienzeitpunkten deskriptiv ausgewertet. Sie waren als arithmetische Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung (SD) gegeben. Zur Analyse von Unterschieden zwischen Humaninsulin und Lispro bezüglich der primären und sekundären Zielvariablen wurden die üblichen Methoden für Cross-over-Versuche verwendet. Für die Übereinstimmung mit der Normalverteilung nach Gauß wurden die Parameter vorab mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Ebenfalls wurden sequenzielle Übertragungseffekte beziehungsweise Carry-Over-Effekte bei den abhängigen Variablen mittels mehrfaktorieller

multivariater Varianzanalyse mit Messwiederholungsdesign kontrolliert bzw. ausgeschlossen. Spezifische Differenzen zwischen den Teilnehmergruppen wurden bei Vorliegen kategoriieller Merkmale mittels Cross-Table in Verbindung mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. Zur Auswertung von stetigen Variablen wurde der T-Test und für stetige aber schief verteilte Daten der Wilcoxon-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

C. Studiendurchführung

Es wurde eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde Studie im Cross-over-Design durchgeführt.

Das Verblinden der Insulinarten erfolgte durch die Apotheke der medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Insgesamt betrug die Studiendauer 12 Monate und wurde vom Jahresende 2000 bis zum Februar 2002 durchgeführt. Die Studie war in drei 4-monatige Phasen eingeteilt.

Der erste Teil der Studie bestand aus einer run-in-Phase, in der die Patienten über den Zeitraum von 4 Monaten die Insulintherapie mit ihrem regulären bisher verwendeten Insulin fortführten.

Im zweiten Studienabschnitt, der wiederum einen Zeitraum von 4 Monaten umfasste, wurden die Patienten randomisiert und in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt.

Die Patienten dieser Behandlungsgruppen erhielten blind ein ihnen unbekanntes Insulin. Hierbei bekam die eine Gruppe das Humaninsulin (Huminsulin Normal U100®) und die andere Lispro-Insulin (Humalog®).

In den darauffolgenden letzten 4 Monaten (dritter Studienabschnitt) fand ein Cross-over statt, sodass die Patienten zum anderen, bis jetzt noch nicht erhaltenen Insulin, wechselten. Die Patienten wurden gebeten in der letzten Woche vor dem blinden Insulinwechsel genaue prä- und postprandiale Blutzuckerwerte, die Kohlenhydratmengen der Mahlzeiten und die

entsprechende Insulindosis über eine Woche zu dokumentieren. Die postprandialen Werte sollten dabei 2 Stunden nach den Mahlzeiten gemessen werden. Bei den Kontrollbesuchen am Ende der Viermonatsperioden wurde der HbA1c-Wert, die Proteinurie im Spontanurin, das Serumkreatinin und das Gesamt-, HDL- sowie LDL-Cholesterin bestimmt. Bei Einschluss in die Studie und bei dem Abschlusstermin wurde bei allen Patienten zusätzlich eine Kontrolluntersuchung zu diabetischen Spätkomplikationen durchgeführt. Es wurde hierfür eine Fundusfotografie mit einer Non-Mydriatic-Funduskamera zur Früherkennung der diabetischen Retinopathie durchgeführt. Weiterhin erfolgten eine neurologische Untersuchung des Vibrationsempfindens mit der Rydell-Seiffer-Stimmgabel und eine Beurteilung des Berührungsempfindens mit dem Semmes-Weinstein-Monofilament. Die Lebensqualität der Patienten wurde regelmäßig zu Beginn der Studie und am Ende aller Studienphasen mit einem standardisierten Bogen abgefragt. Die Anzahl von Hypoglykämien, Ketoazidosen und Hautabszessen wurde während der gesamten Studiendauer aufgezeichnet. Weiterhin sollten die Patienten versuchen, am Ende der letzten beiden Phasen ihren verwendeten Insulintyp zu identifizieren.

Während der gesamten Studiendauer wurde die Insulindosis zur optimalen Blutzuckereinstellung an die jeweiligen Bedürfnisse der Patienten angepasst. Zur Anwendung von Lispro-Insulin (Humalog®) bei Schwangeren bestand keine Zulassung, da wenige Erfahrungen auf diesem Gebiet vorlagen. Es wurde entsprechend der Zulassungskriterien von Lispro bei der Studie kein antikonzeptioneller Schutz gefordert. Im Falle eines Eintretens einer Schwangerschaft wurde festgelegt, dass die betroffene Patientin die Studie beenden müsse und ihr Insulin entblindet würde. Die individuelle Krankengeschichte, aktuelle Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und während der Studie auftretende unerwünschte Ereignisse wurden für jeden Patienten protokolliert.

VII. Ergebnisse

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über die Durchführung der Studie haben 32 Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus die Einwilligung zur Teilnahme gegeben und gleichzeitig die Einschlusskriterien erfüllt.

Nach dem Ausscheiden von 5 Teilnehmern konnten bei Abschluss der Studie die Daten von insgesamt 27 Studienteilnehmern ausgewertet werden.

Die Daten, die jeweils bei den Kontrollbesuchen (Visits) am Ende der Viermonatsperioden gewonnen wurden, umfassen die aktuellen Gewichts-Werte, die HbA1c-Werte, die Proteinurie im Spontanurin, das Serumkreatinin, die Triglyceride und das Gesamt-, HDL- sowie LDL-Cholesterin.

Hierbei konnte man einen geringen aber signifikanten Unterschied der Gesamt-Cholesterinwerte unter Lispro im Vergleich zu Humaninsulin beobachten. ($p=0,02$). Unter Lisprotherapie betrug der Mittelwert $191,1 \pm 34,2$ mg/dl und unter Humaninsulin $203,0 \pm 37,0$ mg/dl. Im Vergleich zum Humaninsulin lagen auch die LDL-, die Triglycerid-, Kreatinin- und Proteinuriewerte bei der Behandlung mit dem Insulin Lispro ganz geringfügig niedriger. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant.

Tabelle 8: Datengewinnung unter Lisprotherapie

Pat.Nr.	Gewicht in kg	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl	LDL in mg/dl	Triglyzeride in mg/dl	Kreatinin in mg/dl	Proteinurie in mg
1	75,2	224	69	118	76	0,8	30
2	81	234	52	137	226	1	18
3	66,5	172	49	95	105	0,9	9
4	75	160	53	92	97	0,8	15
5	58	180	66	98	158	0,6	8
6	75	210	53	134	83	1,1	37
7	72	195	63	110	66	1	139
8	66	227	39		407	0,6	
9	60	173	55	94	98	0,9	14
10	110	151			215	1	31
11	90	187	34	109	246	0,9	18
12	76,6	199	67	109	44	0,7	17
13	88	190	59	108	108	1,8	1850
14	81	145			66	0,8	25
15	89	257	71	162	68	0,9	27
16	77	175	63	92	96	1	15
17	78,6	159			99	0,7	13
18	85	170	88	58	54	0,9	14
19	61	190	69	91	103	0,6	64
20	90	255	88	154	266	0,7	26
21	112	199	38	123	237	1	60
22	65	191	86	77	139	0,6	16
23	75	265	84	170	70	1	16
24	72	133			84	0,9	20
25	65	176	64	93	118	0,9	21
26	66	177	66	96	73	1	106
27	71	165	58	91	62	0,9	49
MW	77,07	191,07	62,35	109,59	128,30	0,89	102,23
SD	13,39	34,17	15,14	27,65	84,92	0,23	357,78

Tabelle 9: Datengewinnung unter Humaninsulintherapie

Pat. Nr.	Gewicht in kg	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl	LDL in mg/dl	Triglyzeride in mg/dl	Kreatinin in mg/dl	Proteinurie in mg
1	75,1	253	86	148	57	0,8	18
2	81	228	45	144	351	1,5	54
3	70,5	219	59	133	90	0,8	30
4	73	165	52	82	192	0,8	
5	60	200	76	97	120	0,7	14
6	72	196	43	131	123	1,1	17
7	74	171	53	105	55	0,9	82
8	66	217	37	114	500	0,5	17
9	59,1	171	52	107	88	0,9	10
10	110	191	54	115	77	1,2	20
11	86,2	194	36	121	167	0,9	16
12	75	246	104	127	48	0,7	38
13	82,2	187	57	106	175	1,7	1968
14	80	139			102	0,8	28
15	93,5	278	64	182	149	0,9	14
16	82	180	58	92	87	1	15
17	79	197	99	86	60	0,7	14
18	85	151			23	0,9	21
19	59	269	107	125	109	0,7	29
20	93,5	256	84	135	143	0,8	20
21	116	203	42	122	191	1	195
22	65	218	80	111	118	0,6	14
23	76	241	86	145	73	0,9	10
24	71	167	74	82	39	0,8	19
25	65	198	68	89	160	1	24
26	67	196	62	104	138	1	11
27	70,1	149			63	0,9	14
MW	77,27	202,96	65,75	116,79	129,56	0,91	104,31
SD	13,88	36,99	20,75	24,21	99,57	0,25	381,92

Tabelle 10: Datengewinnung nach der run-in-Phase vor Beginn der Studienmedikation

Pat. Nr.	Gewicht in kg	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl	LDL in mg/dl	Triglyzeride in mg/dl	Kreatinin in mg/dl	Proteinurie in mg
1	74,8	252	77	144	157	0,8	25
2	80	232	47	157	142	1,1	54
3	70	189	64	103	103	0,7	13
4	74	165	52	82	192	0,8	8
5	60	181	71	79	124	0,7	25
6	72	195	45	122	137	1	13
7	70,2	187	68	97	60	0,9	75
8	72	188	33	115	274	0,5	40
9	59	173	55	94	98	0,9	97
10	114	159			151	1	59
11	86,4	224	40	124	326	0,7	13
12	76,7	226	91	120	44	0,7	17
13	88,5	187	59	118	100	1,7	1870
14	82,8	158			59	0,7	11
15	92,4	203	42	122	191	1	18
16	80	186	72	113	45	1	6
17	75	173	80	65	80	0,7	12
18	84	143			73	0,7	14
19	61,2	159			99	0,7	14
20	85	252	83	129	206	0,6	25
21	116,3	257	71	162	68	0,9	27
22	68,2	189	78	91	127	0,4	29
23	76	226	74	110	146	1	21
24	63,9	143			60	0,7	18
25	64,9	175	68	74	160	0,8	13
26	66	176	69	83	80	0,8	59
27	72	171	55	106	80	0,7	13
MW	77,23	191,44	63,36	109,55	125,26	0,82	95,89
SD	14,01	32,40	15,47	25,59	68,53	0,24	355,27

Tabelle 11: Datengewinnung am Ende der ersten Medikationsperiode

Pat. Nr.	Gewicht in kg	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl	LDL in mg /dl	Triglyzeride in mg/dl	Kreatinin in mg/dl	Proteinurie in mg
1	75,2	224	69	118	76	0,8	30
2	81	228	45	144	351	1,5	54
3	66,5	172	49	95	105	0,9	9
4	73	165	52	82	192	0,8	
5	60	200	76	97	120	0,7	14
6	75	210	53	134	83	1,1	37
7	72	195	63	110	66	1	139
8	66	217	37	114	500	0,5	17
9	60	173	55	94	98	0,9	14
10	110	191	54	115	77	1,2	20
11	90	187	34	109	246	0,9	18
12	76,6	199	67	109	44	0,7	17
13	82,2	187	57	106	175	1,7	1968
14	80	139			102	0,8	28
15	89	257	71	162	68	0,9	27
16	82	180	58	92	87	1	15
17	78,6	159			99	0,7	13
18	85	170	88	58	54	0,9	14
19	61	190	69	91	103	0,6	64
20	93,5	256	84	135	143	0,8	20
21	116	203	42	122	191	1	195
22	65	218	80	111	118	0,6	14
23	76	241	86	145	73	0,9	10
24	72	133			84	0,9	20
25	65	198	68	89	160	1	24
26	67	196	62	104	138	1	11
27	71	165	58	91	62	0,9	49
MW	77,36	194,56	61,54	109,46	133,89	0,91	109,27
SD	13,73	31,05	14,91	23,04	98,99	0,25	381,43

Tabelle 12: Datengewinnung am Ende der zweiten Medikationsperiode zum Studienabschluss

Pat. Nr.	Gewicht in kg	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl	LDL in mg/dl	Triglyzeride in mg/dl	Kreatinin in mg/dl	Proteinurie in mg
1	75,1	253	86	148	57	0,8	18
2	81	234	52	137	226	1	18
3	70,5	219	59	133	90	0,8	30
4	75	160	53	92	97	0,8	15
5	58	180	66	98	158	0,6	8
6	72	196	43	131	123	1,1	17
7	74	171	53	105	55	0,9	82
8	66	227	39	entf.	407	0,6	
9	59,1	171	52	107	88	0,9	10
10	110	151			215	1	31
11	86,2	194	36	121	167	0,9	16
12	75	246	104	127	48	0,7	38
13	88	190	59	108	108	1,8	1850
14	81	145			66	0,8	25
15	93,5	278	64	182	149	0,9	14
16	77	175	63	92	96	1	15
17	79	197	99	86	60	0,7	14
18	85	151			23	0,9	21
19	59	269	107	125	109	0,7	29
20	90	255	88	154	266	0,7	26
21	112	199	38	123	237	1	60
22	65	191	86	77	139	0,6	16
23	75	265	84	170	70	1	16
24	71	167	74	82	39	0,8	19
25	65	176	64	93	118	0,9	21
26	66	177	66	96	73	1	106
27	70,1	149			63	0,9	14
MW	76,98	199,48	66,74	117,59	123,96	0,88	97,27
SD	13,55	40,40	20,95	28,59	85,30	0,23	358,20

Zusätzlich wurden bei Studieneinschluss und Studienabschluss weitere Parameter bestimmt. Hierbei handelte es sich unter anderem um die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte.

Tabelle 13: Blutdruckwerte bei Studieneinschluss und -abschluss

Studieneinschluss

Patienten Nr.	RR syst.	RR diast.
1	134	80
2	130	80
3	120	84
4	120	80
5	90	60
6	120	80
7	136	86
8	130	90
9	108	60
10	140	90
11	130	80
12	120	80
13	136	80
14	124	80
15	132	80
16	102	70
17	120	74
18	120	80
19	116	60
20	120	80
21	140	86
22	120	80
23	130	80
24	110	60
25	130	80
26	124	80
27	116	80
Mittelwert	122,89	77,78
SD	11,53	8,53

Studienabschluss

RR syst.	RR diast.
130	62
138	80
136	80
110	60
88	60
112	60
130	76
118	72
106	60
140	78
128	76
122	80
132	80
122	60
110	60
98	60
112	70
124	70
108	60
112	72
148	80
130	80
158	72
132	80
130	82
126	72
116	60
122,81	70,44
15,27	8,67

Die Fundusfotografie am Ende der Studie führte zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 14: Befunde der Fundusfotografie bei Studienabschluss

Pat. Nr.	Auge re	Auge li
1	Miosis, nicht m.	Mikroaneurysmen/Punktblutungen
2	o.B.	o.B.
3	o.B.	o.B.
4	o.B.	o.B.
5	o.B.	o.B.
6	o.B.	o.B.
7	o.B.	o.B.
8	o.B.	o.B.
9	o.B.	o.B.
10	o.B.	o.B.
11	o.B.	o.B.
12	o.B.	o.B.
13	o.B.	o.B.
14	o.B.	o.B.
15	alte Lasermarke	o.B.
16	o.B.	o.B.
17	o.B.	o.B.
18	o.B.	o.B.
19	o.B.	o.B.
20	o.B.	o.B.
21	o.B.	o.B.
22	o.B.	o.B.
23	Laser-Th	Laser-Th
24	o.B.	o.B.
25	o.B.	o.B.
26	o.B.	o.B.
27	o.B.	o.B.

Das erneute Prüfen des Spitz-/Stumpfempfindens am Ende der Studie zeigt bei allen 27 Studienteilnehmern keinerlei Veränderungen gegenüber den zu Anfang gemessenen Werten. Das Spitz-/Stumpfempfinden war bei den gleichen 26 Patienten erhalten und bei einem Patienten als grenzwertig zu beurteilen.

Tabelle 15: Spitz/Stumpfempfinden bei Studienabschluss

	erhalten	fehlt	grenzwertig
Patientenanzahl	26	0	1

Das am Ende der Studie mit der Stimmgabel getestete Vibrationsempfinden ergab bei 26 der Studienteilnehmer Ergebnisse über 6/8 am linken und rechten Malleolus. Beim Testen am Großzehengrundgelenk konnten nur 25 Teilnehmer die Vibration an beiden Seiten über 6/8 identifizieren.

Tabelle 16: Vibrationsempfinden (1 = vorhanden; 0 = vermindert) bei Studienabschluss

Pat. Nr.	Malleolus re >6/8	Malleolus li >6/8	GZGG re> 6/8	GZGG li > 6/8
1	1	1	0	0
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
8	1	1	1	1
9	1	1	1	1
10	0	0	0	0
11	1	1	1	1
12	1	1	1	1
13	1	1	1	1
14	1	1	1	1
15	1	1	1	1
16	1	1	1	1
17	1	1	1	1
18	1	1	1	1
19	1	1	1	1
20	1	1	1	1
21	1	1	1	1
22	1	1	1	1
23	1	1	1	1
24	1	1	1	1
25	1	1	1	1
26	1	1	1	1
27	1	1	1	1
Summe	26	26	25	25

Die Untersuchung mit dem Monofilament ergab bei 24 der 27 Personen ein positives und bei 3 ein negatives Ergebnis. (1 = ja; 0 = nein)

Tabelle 17: Ergebnisse der Monofilamentuntersuchung bei Studienabschluss

Pat. Nr.	positiv	negativ	grenzwertig
1	1	0	0
2	1	0	0
3	1	0	0
4	1	0	0
5	1	0	0
6	1	0	0
7	1	0	0
8	1	0	0
9	1	0	0
10	0	1	0
11	1	0	0
12	1	0	0
13	1	0	0
14	1	0	0
15	1	0	0
16	1	0	0
17	1	0	0
18	1	0	0
19	1	0	0
20	1	0	0
21	1	0	0
22	1	0	0
23	0	1	0
24	1	0	0
25	0	1	0
26	1	0	0
27	1	0	0
Summe	24	3	0

Bezogen auf die Ziele der Studie, die vorher festgelegt worden sind, wurden die nachfolgenden Ergebnisse erreicht.

Zu Beginn der Studie wurde ein mittlerer HbA1c-Wert von $7,60 \pm 0,74$ % gemessen. Am Ende der run-in-Phase lag der Wert bei $7,51 \pm 0,87$ %. Die Therapieperiode mit dem Insulin Lispro veränderte den Wert auf $7,25 \pm 0,92$ % und bei der Phase unter Humaninsulin notierte man den Wert $7,55 \pm 0,72$ %.

Der maximale HbA1c - Wert bei Lispro lag bei 9,6 % und der niedrigste Wert betrug 5,5 %. Unter der Therapie mit Humaninsulin konnten ein maximaler Wert von 8,6 % und ein minimaler Wert von 6,3 % gemessen werden. Insulin Lispro bewirkte gegenüber Humaninsulin eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c um 0,3 %. ($p \leq 0,05$)

Tabelle 18: HbA1c-Werte zu Studienbeginn und zu allen drei 4-monatigen Phasen

Die grau unterlegten Felder enthalten die Werte, die unter der Therapie mit Lispro erhoben wurden.

Pat. Nr.	HbA1c-Baseline	1. run-in-Phase	2. Phase	3. Phase
1	7,3	7,5	7,6	8,1
2	8,3	7,9	8,3	8
3	8,8	9,5	8,8	8,6
4	9,6	10	8	7,3
5	7,3	6,7	6,5	6,3
6	7	6,8	5,9	7,1
7	7,4	7,9	7	7,3
8	8,3	7,5	6,7	9,6
9	6,7	6,7	6,3	7,2
10	6,9	6,4	6,3	6,5
11	6,3	6,2	5,5	6,3
12	7,6	8,1	7,1	8,2
13	7,9	7,6	7,9	7,6
14	6,6	6,7	6,6	6,5
15	7,6	7,5	7,1	7,9
16	8,1	7,5	7,3	7
17	7,8	7,5	6,6	7,2
18	6,3	6,6	6,3	6,4
19	7,3	6,6	6,7	7,6
20	7,5	8,3	8,1	8,4
21	7,9		8,8	8
22	7,4	7,7	7,7	7,6
23	7,9	7,6	8	7,5
24	8,5	7,6	7	8
25	7,4	7,5	7,7	7,5
26	7,9	7,9	8,1	8,5
27	7,7	7,5	7,5	8

Mittelwert	7,60	7,51	7,24	7,56
SD	0,74	0,87	0,86	0,79

Tabelle 19: Vergleich der HbA1c-Werte unter Lispro- und Humaninsulintherapie

Pat. Nr.	Lispro	Human
1	7,6	8,1
2	8	8,3
3	8,8	8,6
4	7,3	8
5	6,3	6,5
6	5,9	7,1
7	7	7,3
8	9,6	6,7
9	6,3	7,2
10	6,5	6,3
11	5,5	6,3
12	7,1	8,2
13	7,6	7,9
14	6,5	6,6
15	7,1	7,9
16	7	7,3
17	6,6	7,2
18	6,3	6,4
19	6,7	7,6
20	8,4	8,1
21	8	8,8
22	7,6	7,7
23	7,5	8
24	7	8
25	7,5	7,7
26	8,5	8,1
27	7,5	8

Anzahl	27	27
Mittelwert	7,25	7,55
SD	0,92	0,72
Max	9,6	8,8
Min	5,5	6,3

Unter den Patienten, die mit Lispro behandelt wurden, befand sich bezogen auf die HbA1c-Werte ein Ausreißerwert. Der Patient mit der Nummer 8 lag mit

seinem HbA1c-Wert von 9,6 % deutlich über den HbA1c-Werten während der sonstigen Studienphase. Seine Werte zur Baseline (8,3), run-in-Phase (7,5) und unter Humaninsulin (6,7) lagen durchgehend konstant. Der erhöhte Wert unter Lispro war durch psychosoziale Probleme des Patienten während dieser Phase bedingt. Trotz dieses Ausreißers lässt sich ein signifikanter Unterschied des HbA1c-Wertes zur Humaninsulintherapie ausmachen. Bei Herausnahme von Patient 8 bei der Mittelwertberechnung käme es zu einem noch deutlicheren Unterschied bezüglich der Mittelwerte beider Therapiegruppen. Dann würde der Mittelwert in der Lisprogruppe bei $7,16 \pm 0,8$ % liegen und läge im Vergleich zur Humaninsulingruppe ($7,58 \pm 0,4$ %) um 0,42 % niedriger.

Die Häufigkeit der schweren Unterzuckerungen (Definition s. o.) in den letzten 12 Monaten vor Beginn der Studie betrug 0,59 Ereignisse pro Patient und Jahr. In der run-in-Phase wurden 4 Ereignisse der schweren Hypoglykämien und somit 0,44 Ereignisse pro Patient und Jahr gemessen. Zwei Hypoglykämien wurden durch Injektion von Glukagon therapiert. Die Studienphase unter Insulin Lispro beinhaltete ebenfalls vier schwere Hypoglykämien. Zwei dieser vier Situationen mussten mit der intravenösen Gabe von Glukose behandelt werden. Die restlichen zwei Episoden wurden mit einer intramuskulären Injektion von Glukagon behandelt.

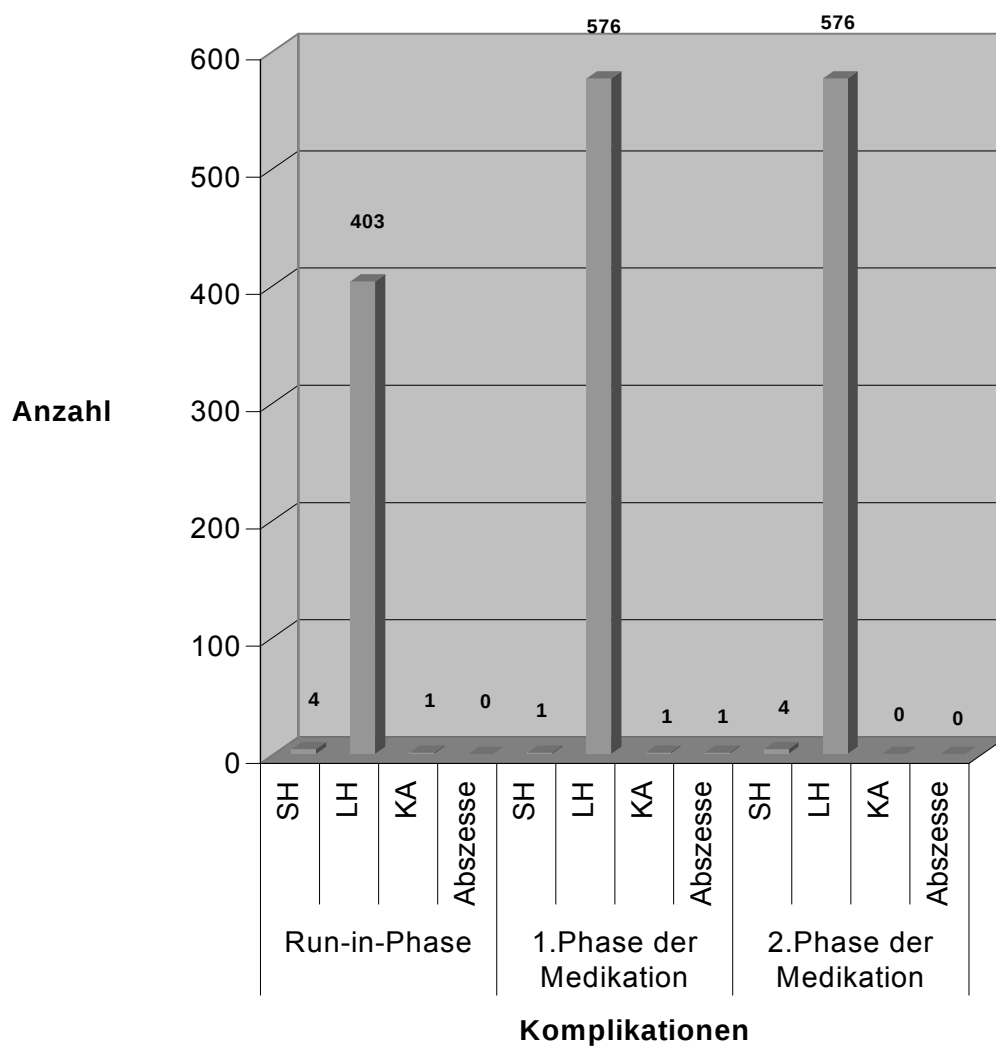
In der Therapiephase unter Humaninsulin wurden eine einzige schwere Hypoglykämie und somit 0,11 Ereignisse pro Patient und Jahr beobachtet. Diese schwere Hypoglykämie musste mit der intravenösen Gabe von Glukose behandelt werden.

Die Anzahl an leichten Hypoglykämien während der run-in-Phase betrug 403. 625 Ereignisse konnten in der Studienphase mit Lispro und 527 Ereignisse in der Phase mit dem Humaninsulin verzeichnet werden.

Es traten während der Studie lediglich zwei unerwünschte Nebenwirkungen auf. Bei einem Patienten trat unter der Therapie mit Lispro ein Abszess an der

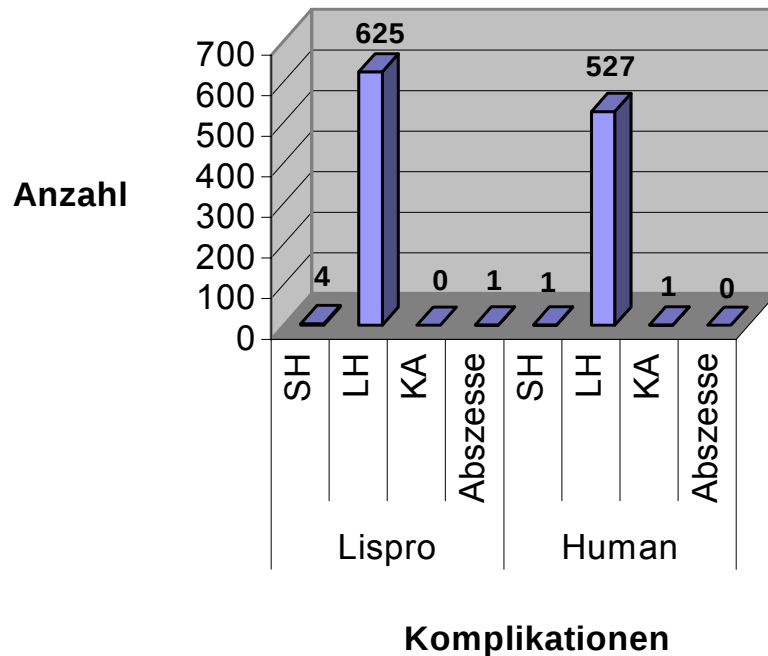
Kathetereinstichstelle auf. Weiterhin wurde bei einem Teilnehmer unter der Therapie mit Humaninsulin das Auftreten einer Ketoazidose festgestellt.

Abbildung 3: Komplikationen während der Studie zu allen drei 4 monatigen Phasen



SH = Schwere Hypoglykämien
 LH = Leichte Hypoglykämien
 KA = Ketoazidose

Abbildung 4: Vergleich der Komplikationen unter Lispro- und Humaninsulintherapie



SH= Schwere Hypoglykämien
 LH= Leichte Hypoglykämien
 KA= Ketoazidose

Zu Beginn der Studie lag bei drei Patienten eine Retinopathie vor. Zwei Teilnehmer waren an einer peripheren Neuropathie und fünf an einer diabetischen Nephropathie erkrankt. Bei diesen vorhandenen diabetischen Spätkomplikationen war im Verlauf der Studie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung zu verzeichnen. Es gab auch keine neu aufgetretenen Spätkomplikationen bei anderen Patienten.

Während der gesamten Studie wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten das Gewicht der Teilnehmer dokumentiert, sodass man eine Veränderung der Werte innerhalb der einzelnen Phasen und auch zwischen den verschiedenen Insulinarten beurteilen konnte.

Tabelle 20: Gewichtsdaten in kg zu Studienbeginn und in den folgenden 3 Phasen

Pat. Nr.	Gewicht zu Studienbeginn	Gewicht vor der Studienmedikation	Gewicht am Ende der 1.Medikationsperiode	Gewicht am Ende der 2.Medikationsperiode
1	75,2	74,8	75,2	75,1
2	81	80	81	81
3	72	70	66,5	70,5
4	74	74	73	75
5	60	60	60	58
6	72	72	75	72
7	72	70,2	72	74
8	78	72	66	66
9	58	59	60	59,1
10	112	114	110	110
11	87	86,4	90	86,2
12	75,5	76,7	76,6	75
13	88	88,5	82,2	88
14	83,5	82,8	80	81
15	93,5	92,4	89	93,5
16	79	80	82	77
17	76	75	78,6	79
18	85	84	85	85
19	60	61,2	61	59
20	85	85	93,5	90
21	112	116,3	116	112
22	68	68,2	65	65
23	75	76	76	75
24	66	63,9	72	71
25	67	64,9	65	65
26	65	66	67	66
27	72	72	71	70,1
MW	77,47	77,23	77,36	76,98
SD	13,35	14,01	13,73	13,55

Das Körpergewicht der Studienpatienten betrug zu Beginn der Studie $77,47 \pm 13,35$ kg und veränderte sich in der gesamten Studiendauer kaum. In der run-in-Phase fiel der Wert geringfügig auf $77,23 \pm 14,01$ kg an. Unter Lispro war ein mittleres Körpergewicht von $77,07 \pm 13,39$ kg und unter Humaninsulin von $77,27 \pm 13,88$ kg zu verzeichnen.

Tabelle 21: Vergleich der Gewichtsdaten unter Lispro und Humaninsulin

Patienten Nr.	Gewicht unter Lispro	Gewicht unter Human
1	75,2	75,1
2	81	81
3	66,5	70,5
4	75	73
5	58	60
6	75	72
7	72	74
8	66	66
9	60	59,1
10	110	110
11	90	86,2
12	76,6	75
13	88	82,2
14	81	80
15	89	93,5
16	77	82
17	78,6	79
18	85	85
19	61	59
20	90	93,5
21	112	116
22	65	65
23	75	76
24	72	71
25	65	65
26	66	67
27	71	70,1
Mittelwert	77,07	77,27
SD	13,39	13,88

Vor Beginn der Studie konnte eine mittlere Tagesinsulindosis von $50,04 \pm 16,62$ IE gemessen werden. Diese veränderte sich zum Zeitpunkt der run-in-Phase auf einen Wert von $45,05 \pm 16,45$ IE. Die Insulintagesdosis in der Therapiephase mit Lispro betrug $45,12 \pm 15,70$ IE und in der Phase mit Humaninsulin $44,9 \pm 13,94$ IE/Tag. Der Unterschied von 0,22 IE/Tag war nicht signifikant.

Tabelle 22: Tagesinsulindosis zu allen Phasen der Studie

Patienten Nr.	Tagesinsulindosis vor Studienbeginn	Tagesinsulindosis in der run-in-Phase	Tagesinsulindosis unter Lispro	Tagesinsulindosis unter Human
1	44	42,5	34,6	39,85
2	50	49,7	47,71	52,47
3	65	47,1	57,28	41,2
4	65	58,2	87,8	70,6
5	32	26	24,8	26,24
6	37	31,6	33,35	34,64
7	70	68,6	62,4	67
8	90	69,4	52,34	61
9	42	39,6	37,7	33,22
10	86	69,9	67,1	65,91
11	77	78,9	66,57	61,59
12	39	35,5	31,86	32,4
13	45	44,3	41,16	41,2
14	34	27,6	28,88	31,09
15	40	75,9	68,28	62,4
16	38	35,8	35,49	44,13
17	39	29,8	31,7	23,18
18	65	64,9	63,88	65,44
19	40	33,5	35,82	36,81
20	60	39,8	50,05	48
21	55	51,6	49,54	54,4
22	50	31,4	31,66	32,94
23	30	31,8	39,1	38,22
24	35	39,8	34,4	38,36
25	38	29,9	31,53	31,35
26	45	24,5	33,68	43,31
27	40	38,7	39,57	35,34
MW	50,04	45,05	45,12	44,90
SD	16,62	16,45	15,70	13,94

Es wurde die mittlere Basalrate jedes Teilnehmers zu vier festgelegten Terminen ermittelt und in einer Tabelle nebeneinander dargestellt:

Tabelle 23: Basalraten bei Studienbeginn und zu allen Phasen

Patienten Nr.	Basalrate bei Studienbeginn	Basalrate in der run-in-Phase und vor Studienmedikation	Basalrate in der 1. Medikationsphase	Basalrate in der 2. Medikationsphase
1	1,03	1,25	1,16	1,18
2	1,38	1,37	1,39	1,42
3	1,80	1,96	0,80	0,80
4	1,68	1,52	1,50	1,70
5	0,84	0,69	0,76	0,70
6	0,73	0,73	0,77	0,78
7	1,35	1,50	1,44	1,60
8	3,40	0,39	1,30	1,42
9	0,80	0,80	0,80	0,88
10	1,71	1,75	1,78	1,75
11	1,37	1,43	1,39	1,43
12	0,94	0,94	0,96	0,89
13	1,07	1,09	1,09	0,98
14	0,64	0,64	0,60	0,62
15	1,32	1,55	1,50	1,30
16	0,68	0,73	0,73	0,78
17	0,91	0,94	0,94	0,97
18	1,64	1,64	1,64	1,63
19	0,88	0,96	0,81	0,85
20	1,23	1,66	1,47	1,51
21	1,07	1,27	1,26	1,26
22	0,94	0,60	0,94	0,87
23	1,05	0,78	0,84	0,90
24	0,93	0,91	0,93	0,91
25	0,75	0,76	0,81	0,78
26	1,02	1,02	1,04	1,02
27	1,00	1,00	1,00	0,99

Die mittlere Basalrate der Studienteilnehmer lag am Anfang der Studie bei einem Wert von 1,19 + 0,55 IE/h (57% der Tagesdosis) und in der run-in-Phase bei 1,11 + 0,41 IE/h (59%).

Während der beiden Studienphasen mit Lispro und Humaninsulin stellte sich die mittlere Basalrate auf den identischen Wert von 1,1 + 0,4 IE/h (59% der Tagesdosis bei Insulin Lispro, 59% der Tagesdosis bei Humaninsulin) ein.

	Basalrate bei Studienbeginn	Basalrate in der Run-in-Phase	Basalrate unter Lispro	Basalrate unter Humaninsulin
Mittelwert	1,19	1,11	1,1	1,1
SD	0,55	0,41	0,4	0,4

Tabelle 24: Mittlere Basalrate während der Therapie unter Lispro und Humaninsulin

Patienten Nr.	Basalrate unter Lispro	Basalrate unter Human
1	1,16	1,18
2	1,42	1,39
3	0,80	0,80
4	1,70	1,50
5	0,70	0,76
6	0,77	0,78
7	1,44	1,60
8	1,42	1,30
9	0,80	0,88
10	1,75	1,78
11	1,39	1,43
12	0,96	0,89
13	0,98	1,09
14	0,62	0,60
15	1,50	1,30
16	0,78	0,73
17	0,94	0,97
18	1,64	1,63
19	0,81	0,85
20	1,51	1,47
21	1,26	1,26
22	0,87	0,94
23	0,90	0,84
24	0,93	0,91
25	0,78	0,81
26	1,02	1,04
27	1,00	0,99

Am Ende jeder Therapiephase wurden die Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens zur Identifizierung des ihnen verabreichten Insulin befragt. Insgesamt konnten 51 Angaben aus beiden Phasen ausgewertet werden. Zu drei Befragungen erfolgten keine Angaben aufgrund von Entscheidungsschwierigkeiten zwischen den zwei Insulinen. Von den 51 Antworten wurden 39 korrekt beantwortet. Insulin Lispro wurde in 20 Fällen richtig identifiziert. In 12 Fällen konnte keine Übereinstimmung festgestellt werden. Hier hielten sieben Patienten das ihnen verabreichte Humaninsulin für das Insulin Lispro und fünf bezeichneten ihr Insulin in der Lisprophase als Humaninsulin.

Zu drei verschiedenen Zeitpunkten wurden die 27 Studienteilnehmer zu ihrer Lebensqualität während des Studienverlaufes gefragt. Hierfür verwendete man den Diabetes-Specific Quality of Life Scale (DSQOLS) von Bott et al.(7). Es wurden jeweils eine Baseline-Erhebung zu Beginn der Studie und zwei weitere Befragungen am Ende beider Studienphasen durchgeführt. Dabei wurde unter anderem die Wichtigkeit von zehn vorgegebenen Therapiezielen und der damit verbundenen Zufriedenheit mit dem gegenwärtigen Erreichen der Ziele erfasst. Am Ende bildete die Summe beider Produkte den Score für die therapiegewichtete Behandlungszufriedenheit. Hierbei stehen positive Werte für Zufriedenheit und negative Werte für Unzufriedenheit.

Es bildeten weitere 82 Items elf Subskalen, die physische, soziale, emotionale und funktionale Belastungen charakterisieren. Um die Homogenität der Subscala „Belastungen durch Hypoglykämien“ zu erhöhen, wurde ein Item (Nr. 58) nicht mit in die Berechnung einbezogen. Zu den Subskalen gehören soziale Kontakte (11 Items) Beispiel: „Wegen eines Diabetes ist es viel schwieriger Freundschaften zu schließen.“; Flexibilität bez. Freizeit und Leistungsfähigkeit (6 Items) Beispiel: „Der Diabetes hindert mich an spontanen körperlichen Aktivitäten.“; körperliche Belastungen (9 Items) Beispiel: „Ich leide unter Durst und Mundtrockenheit.“; Zukunftssorgen (5 Items) Beispiel: „Ich mache mir

häufig Sorgen wegen der diabetischen Folgeerkrankungen.“; Diätbelastungen (9 Items) Beispiel: „Es stört mich, dass ich nicht so essen kann wie andere Menschen auch.“; Alltagsbelastungen (6 Items) Beispiel: „Es stört mich, dass ich soviel Zeit für die Diabetesbehandlung aufbringen muss.“; Hypoglykämieangst (11 Items) Beispiel: „Wenn ich an Unterzuckerungen denke, fühle ich mich nervös und unruhig.“; Blutzuckerschwankungen (11 Items) Beispiel: „Ich leide unter unberechenbaren Blutzuckerschwankungen.“; Angst vor gentechnologisch manipulierten Insulinen (3 Items) Beispiel: „Auch wenn neue, gentechnologisch veränderte Insuline zugelassen sind, möchte ich lieber noch einige Jahre warten, bis ich sie selbst spritze.“; Selbstwirksamkeitserwartungen bezüglich der Anpassung der Insulindosis (4 Items) Beispiel: „Auch in schwierigen Situationen weiß ich genau, wie ich meinen Blutzucker in den Griff bekomme.“, und Belastungen durch Hypoglykämien (7 Items) Beispiel: „Durch Unterzuckerungen bin ich häufig in meiner Leistungsfähigkeit eingeschränkt.“

Die Lebensqualitätsbögen von drei Patienten wurden unvollständig beantwortet und konnten deshalb nicht mit ausgewertet werden. Die Angaben der Patienten, die als Drop-outs aus der Studie ausgeschlossen wurden, konnten ebenfalls nicht in die Bewertung eingehen. Insgesamt wurden die Daten von 24 Studienteilnehmern ausgewertet und analysiert.

Im Kolmogorov-Smirnov Test bildete sich eine Normalverteilung aus. Das T-Test Verfahren zeigte, dass, bezogen auf die Lebensqualität, kein Unterschied zwischen den beiden Insulingruppen bestand.

Im Verlauf der Studie konnten während der Therapiedauer unter Lispro niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte gemessen werden als bei der Therapie unter Humaninsulin. Dies galt für die postprandialen Blutzuckerwerte nach allen drei Mahlzeiten pro Tag. Für Humaninsulin betrugen die durchschnittlichen postprandialen Blutzuckerwerte für die erste Mahlzeit 194,8

mg/dl, für die zweite Mahlzeit 178,3 mg/dl und für die dritte Mahlzeit 183,1 mg/dl. Unter Lispro waren alle Werte deutlich niedriger. Nach der ersten Mahlzeit konnte ein Durchschnittswert von 154,9 mg/dl, nach der zweiten 148,3 mg/dl und nach der dritten 164,3 mg/dl gemessen werden. Für den gesamten Tag betrug der postprandiale Durchschnittswert bei der Therapie unter Humaninsulin $185,4 \pm 47,4$ mg/dl und unter der von Lispro $155,7 \pm 52,3$ mg/dl. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,002$).

Tabelle 25: Blutzuckerwerte 2 h postprandial unter Lispro- und Humaninsulintherapie

Patienten Nr.	Blutzuckerwerte unter Lispro			Blutzuckerwerte unter Human		
	Mahlzeit 1	Mahlzeit 2	Mahlzeit 3	Mahlzeit 1	Mahlzeit 2	Mahlzeit 3
1	121,00	177,25	151,40	146,67	162,50	299,33
2	116,14	254,50	289,50	190,00	244,43	205,00
3	106,50	225,50	314,00	129,75	145,33	155,20
4	311,00	150,00	158,20	208,00	198,00	242,33
5	226,13	180,31	140,29	226,13	180,31	140,29
6	71,43	72,86	53,71	192,71	192,29	170,67
7	227,00	202,00	161,00	204,14	182,41	179,32
8	161,14	158,86	171,33	144,29	142,43	133,00
9	107,29	96,86	134,33	102,67	108,43	132,57
10	104,71	111,43	163,86	188,14	137,00	195,80
11	154,57	137,86	111,33	135,86	108,00	125,50
12	150,25	194,00	198,00	163,20	178,20	228,40
13	174,57	145,14	154,43	234,43	124,57	182,57
14	152,41	146,23	179,92	246,80	162,71	220,86
15	125,71	110,43	170,83	149,33	135,67	164,33
16	93,57	120,00	121,25	196,25	157,50	131,00
17	165,14	117,29	117,00	164,71	174,50	136,25
18	146,80	111,67	197,75	176,57	136,83	189,75
19	181,67	94,29	161,00	168,00	228,00	178,00
20	223,71	124,80	53,00	234,86	258,57	244,50
21	130,50	124,57	207,71	268,57	259,43	245,50
22	121,25	132,57	174,43	262,80	208,00	188,50
23	258,00	199,29	238,12	302,00	280,71	226,00
24	155,14	173,50		148,80	151,17	174,80
25	141,14	156,71	153,60	162,83	184,71	134,14
26	136,43	156,40	86,00	250,86	150,40	122,00
27	119,33	129,67	208,83	260,31	221,45	198,14
MW	154,91	148,30	164,26	194,77	178,28	183,10
SD	54,15	42,31	59,88	50,16	46,63	45,40
Max	311,00	254,50	314,00	302,00	280,71	299,33
Min	71,43	72,86	53,00	102,67	108,00	122,00

Tabelle 26: Blutzuckerwerte 2h postprandial zu allen 3 Mahlzeiten bei Studieneinschluss, in der ersten Medikationsphase und in der zweiten Medikationsphase

Pat. Nr.	Blutzuckerwerte bei Studieneinschluss			Blutzuckerwerte in der 1. Medikationsphase			Blutzuckerwerte in der 2. Medikationsphase		
	Mahlzeit 1	Mahlzeit 2	Mahlzeit 3	Mahlzeit 1	Mahlzeit 2	Mahlzeit 3	Mahlzeit 1	Mahlzeit 2	Mahlzeit 3
1	181,33	104,00	236,67	121,00	177,25	151,40	146,67	162,50	299,33
2	232,86	195,86	210,19	190,00	244,43	205,00	116,14	254,50	289,50
3	229,43	222,71	225,17	106,50	225,50	314,00	129,75	145,33	155,20
4	141,67	114,60	150,00	208,00	198,00	242,33	311,00	150,00	158,20
5	173,20	159,71	220,00	226,13	180,31	140,29	226,13	180,31	140,29
6	198,40	155,83	176,00	71,43	72,86	53,71	192,71	192,29	170,67
7	291,00	306,33	156,20	227,00	202,00	161,00	204,14	182,41	179,32
8	210,00	214,00	233,67	144,29	142,43	133,00	161,14	158,86	171,33
9	196,43	178,43	171,67	107,29	96,86	134,33	102,67	108,43	132,57
10	172,40	172,86	96,33	188,14	137,00	195,80	104,71	111,43	163,86
11	216,83	72,00	189,83	154,57	137,86	111,33	135,86	108,00	125,50
12	212,60	168,57	153,00	150,25	194,00	198,00	163,20	178,20	228,40
13	171,43	119,83	206,33	234,43	124,57	182,57	174,57	145,14	154,43
14	179,33	159,83	192,40	246,80	162,71	220,86	152,41	146,23	179,92
15	130,71	119,43	168,86	125,71	110,43	170,83	149,33	135,67	164,33
16	244,00	140,00	134,17	196,25	157,50	131,00	93,57	120,00	121,25
17	191,57	178,00	121,80	165,14	117,29	117,00	164,71	174,50	136,25
18	174,75	125,50	295,67	146,80	111,67	197,75	176,57	136,83	189,75
19	148,00	172,33	242,00	181,67	94,29	161,00	168,00	228,00	178,00
20	200,00	200,57	213,33	234,86	258,57	244,50	223,71	124,80	53,00
21	239,29	225,57	209,29	268,57	259,43	245,50	130,50	124,57	207,71
22		121,67	274,50	262,80	208,00	188,50	121,25	132,57	174,43
23		175,84		302,00	280,71	226,00	258,00	199,29	238,12
24	200,00	153,00	138,66	155,14	173,50		148,80	151,17	174,80
25	212,71	202,57	182,00	162,83	184,71	134,14	141,14	156,71	153,60
26				250,86	150,40	122,00	136,43	156,40	86,00
27	127,40	159,43	142,83	119,33	129,67	208,83	260,31	221,45	198,14
MW	194,81	166,09	189,62	183,25	167,85	176,56	166,42	158,73	171,26
SD	38,30	47,74	48,04	58,16	54,85	55,21	52,38	37,14	52,40
Max	291,00	306,33	295,67	302,00	280,71	314,00	311,00	254,50	299,33
Min	127,40	72,00	96,33	71,43	72,86	53,71	93,57	108,00	53,00

Die grau unterlegten Felder in der Tabelle kennzeichnen die Patienten, die während der aktuellen Phase mit Lispro therapiert wurden.

VIII. Diskussion

Bei dieser Studie konnte durch die Betrachtung verschiedener Aspekte (s. o.) die Therapiequalität der CSII-Therapie unter Verwendung von Humaninsulin und Insulin Lispro beurteilt werden.

Bei bisherigen Vergleichen von Insulin Lispro mit Humaninsulin zeigte sich in verschiedenen Studien eine Verbesserung des HbA1c-Wertes unter Lisprotherapie (4,12,13,24,30,32).

In der Studie von Zinman (44) war ein signifikanter Abfall des HbA1c – Wertes unter Insulin Lispro zu erkennen. Diese doppelblinde Cross-over Studie wurde allerdings nur über einen Zeitraum von 7 Monaten durchgeführt. Auch die offene Studie von Raskin (28), die einen signifikanten Unterschied beider Insuline zugunsten Lispros aufzeigte, hatte lediglich eine Dauer von 24 Wochen. Aus diesem Grund führten wir eine doppelblinde Cross-over Studie über den Zeitraum eines Jahres durch. Bei dieser Studie war eine Veränderung des HbA1c – Wertes bei Lispro erkennbar. Der Wert sank von $7,51 \pm 0,87 \%$ in der run-in-Phase auf $7,25 \pm 0,92 \%$ in der Lisprophase. Der Vergleich zum Humaninsulin ($7,55 \pm 0,72 \%$) war signifikant. ($p \leq 0,05$)

Die Abnahme des HbA1c – Wertes kann klinisch eine wichtige Rolle spielen, denn langfristig gesehen führt die damit zusammenhängende bessere Stoffwechseleinstellung zu einer Reduktion von diabetischen Spätfolgen wie z. B. der Retinopathie (14,41,37,22). Der HbA1c-Unterschied von 0,3 % bei beiden Insulinen vermindert das Risiko der Retinopathieentwicklung um ungefähr 20 %, wie die DCCT-Studie (36) darlegt.

Zu Beginn unserer Studie konnte bei drei Patienten eine Retinopathie festgestellt werden. Während der Studie wurden keine Neuerkrankungen hinsichtlich einer Retinopathie diagnostiziert.

Zwei Teilnehmer litten zu Beginn der Studie an einer peripheren Neuropathie und fünf an einer diabetischen Nephropathie. Ihr Krankheitsbild verschlechterte sich im Verlauf der Studie nicht und es kam auch zu keiner Neuerkrankung auf diesem Gebiet.

Mit einer Senkung des HbA1c – Wertes um 10% erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um 18% (39).

Entgegen anderen Studien konnten wir keine Reduzierung der Hypoglykämien unter Lispro beobachten (39,44).

Es wurden vier schwere Hypoglykämien in der Studienphase mit Lispro und nur eine in der Phase mit Humaninsulin gemessen. Die Anzahl der leichten Hypoglykämien betrug 625 unter Lispro und 527 unter der Therapie mit Humaninsulin. Diese erhöhte Rate der Hypoglykämien kann damit zusammenhängen, dass viele Patienten während der Therapie das neue Insulin Lispro zwar erkannten, aber dessen Wirkung auf den Blutzucker nur schwierig einschätzen konnten. Es könnte durch eine Fehleinschätzung der Intensität von Insulin Lispro und durch eine häufig berichtete veränderte Hypoglykämiewahrnehmung zu übermäßigen Blutzuckerkorrekturen gekommen sein. In den meisten anderen Studien, die Insulin Lispro und Humaninsulin miteinander verglichen, zeigten sich keine deutlichen Unterschiede bezüglich der Hypoglykämieanzahl (4,12,13,28,30,38). Nur bei zwei Studien konnten weniger Hypoglykämien unter Lispro im Vergleich zu Humaninsulin dokumentiert werden (39,44). Die Studie von Tsui stellte sogar eine signifikante Verminderung der Hypoglykämierate während des letzten Monats der Studie dar ($8,7 \pm 2,9$ vs. $11,8 \pm 2,9$, $p=0,03$), wobei die Unterzuckerung als kapillären Blutzuckerwert $<3,0$ mmol/l definiert wurde.

Im Verlauf der Studie zeigten sich nur zwei unerwünschte Nebenwirkungen der CSII-Therapie. Normalerweise verbleibt die Infusionskanüle für einige Tage im Subkutangewebe und es besteht die potenzielle Gefahr einer bakteriellen Infektion der Nadeleinstichstelle, die sich bis zum Abszess ausweiten kann. Es konnte während unserer Studie unter dem Insulin Lispro ein Abszess an einer Einstichstelle festgestellt werden.

Als eine weitere Nebenwirkung wurde das mögliche Auftreten einer Ketoazidose definiert.

Bei der durchgeführten Insulinpumpentherapie besteht ein erhöhtes Risiko von hyperglykämischen Entgleisungen, da durch die Infusionskanüle eine kleinere Menge Insulin gepumpt wird und ein geringeres Insulindpot existiert. Im Gegensatz zur intensivierten Insulinspritzentherapie (ICT) wird hier mit einem kleineren Insulinvolumen behandelt, welches das Entstehen von Hyperglykämien fördert. Die bei der CSII-Therapie erwünschte kurzfristige Steuerbarkeit wird durch Analoginsuline wie Lispro besser unterstützt als durch Humaninsuline. Bei häufigen Boli und tageszeitlich abweichendem Basalbedarf entstehen bei Analoginsulinen weniger Überlagerungseffekte. Das theoretisch höher erwartete Ketoazidoserisiko macht sich klinisch kaum bemerkbar (2).

Bei der Studie von Renner (30) gab es keine Ketoazidose unter der Therapie mit Lispro, aber unter Humaninsulintherapie wurde ein Fall dokumentiert. Ähnlich wie in dieser Studie, wurde in unserer, für die gesamte Studiendauer, kein Auftreten einer hyperglykämischen Entgleisung oder einer Ketoazidose unter Lispro gemessen. Unter Humaninsulintherapie konnte eine Ketoazidose registriert werden.

Weiterhin interessierte uns während der Studie der Einfluss der Insulintherapie auf die Basalrate. Im Serum ist eine bestimmte Insulinkonzentration nötig, um die hepatische Glukoseproduktion in Balance zu halten. Steuert man hierbei einen zu hohen Insulinspiegel an, kommt es zu einem Absinken der Glukoseproduktion und des Blutzuckerspiegels. Setzt man die Basalrate zu niedrig, erhöht sich der Blutzucker dementsprechend. Es war bekannt, dass Raskin im Jahre 2001 beim Vergleich von Lispro und Humaninsulin keinen Unterschied, bezogen auf die Basalrate, feststellen konnte. In unserer Studie zeigte sich ebenfalls ein gleichbleibender Wert für die mittlere Basalrate, d. h. der Wert von $1,11 \pm 0,41$ IE/h änderte sich seit der run-in-Phase nicht. Sowohl Lispro als auch Humaninsulin haben ihn nicht verändert.

Eine unserer Aufnahmevoraussetzungen war die mindestens seit 6 Monaten bestehende Erfahrung mit der Insulinpumpentherapie. Der längere Umgang der Teilnehmer mit der Pumpe und ihrem entsprechenden Insulin spielte eine Rolle bei der Identifikation des Insulins. Auch war die Studiendauer von 12 Monaten

für die Teilnehmer entscheidend, um sich über den Zeitraum von jeweils 4 Monaten auf ein neues Insulin einstellen zu können. Aus dieser längeren Gewöhnungsphase ergibt sich für unsere Studie ein Vorteil gegenüber der doppelblinden Cross-over-Studie von Zinman (44), die nur über einen Zeitraum von 7 Monaten durchgeführt wurde.

So wurde in 39 Fällen das von den Teilnehmern benutzte Insulin richtig identifiziert und in 20 Fällen das Insulin Lispro erkannt.

Die Nachfrage zur Lebensqualität während der Studie erfolgte zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Dies stellte einen sehr wichtigen neuen Aspekt dar. Für die Patienten spielt die Lebensqualität eine große Rolle. Man weiß, dass die Pumpentherapie für viele Patienten den Vorteil der Flexibilität bringt (20,23). Sie fühlen sich mit der Pumpe verschiedenen Lebensaufgaben besser gewachsen, indem sie z. B. im Berufsleben weniger Einschränkungen machen müssen oder auch diversen Sportarten nachgehen können. Diese Lebensqualität wurde in der Studie von Tsui (38) bei intensivierter Spritzen Therapie unter Lispro und bei CSII-Therapie über einen Zeitraum von 9 Monaten verglichen. Im Ergebnis war kein Unterschied zwischen den beiden Therapieformen registriert worden. Da in dieser Studie jedoch nur das Insulin Lispro für sich alleine betrachtet wurde, entschieden wir uns zusätzlich die Lebensqualität im Vergleich zu Humaninsulin nur bei CSII zu dokumentieren. Es war jedoch kein Unterschied zwischen den Lebensqualitäten zu verzeichnen.

Ein weiterer wichtiger Punkt war die Betrachtung der postprandialen Blutzuckerwerte. In verschiedenen Studien war eine starke Abnahme dieser Werte unter Lisprotherapie zu verzeichnen (4,9,13,32). Eine signifikante Verringerung unter Lispro zeigte sich nur bei einigen Studien (18,28,30,44). Johansson verglich das Insulin Lispro mit Humaninsulin bei CSII, während er eine offene randomisierte Cross-over-Studie mit 41 Patienten durchführte und ihre Werte über einen Zeitraum von 4 Monaten dokumentierte. Die postprandialen Blutzuckerspiegel waren dort signifikant niedriger unter Lispro. Im Verlauf unserer Studie konnten bei der Therapie mit Lispro ebenfalls

niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte als unter Humaninsulintherapie gemessen werden. Es erwies sich sogar ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,002$).

Es zeigte sich insgesamt, dass Lispro als kurzwirksames Insulinanalogon im Bereich der CSII-Therapie einige Vorteile bringt. Diese Meinung wird auch in anderen Veröffentlichungen vertreten (43). In der aktuellen Studie ließen sich eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung und eine statistisch signifikante Abnahme (0,3%) des HbA1c-Wertes registrieren. Auch der signifikante Unterschied der postprandialen niedrigeren Blutzuckerwerte im Vergleich mit Humaninsulin spricht für den Einsatz von Lispro.

Somit stellt die Nutzung des Insulinanalogons Lispro in der CSII-Therapie eine sinnvolle Alternative für die klinische Routineanwendung dar.

IX. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Basisdaten bei Studieneinschluss	17
Tabelle 2:	Basisdaten der 5 Drop Outs bei Studieneinschluss	17
Tabelle 3:	Ausgangsblooddruckwerte bei Studieneinschluss	18
Tabelle 4:	Monofilamentprüfung (1 = ja; 0 = nein) bei Studieneinschluss	19
Tabelle 5:	Mit der Stimmgabel geprüfetes Vibrationsempfinden bei Studieneinschluss	20
Tabelle 6:	Fundusfotographie (Befunde) bei Studieneinschluss	21
Tabelle 7:	HbA1c-Werte bei Studieneinschluss	22
Tabelle 8:	Datengewinnung unter Lisprotherapie	32
Tabelle 9:	Datengewinnung unter Humaninsulintherapie	33
Tabelle 10:	Datengewinnung nach der run-in-Phase vor Beginn der Studienmedikation	34
Tabelle 11:	Datengewinnung am Ende der ersten Medikationsperiode	35
Tabelle 12:	Datengewinnung am Ende der zweiten Medikationsperiode zum Studienabschluss	36
Tabelle 13:	Blutdruckwerte bei Studieneinschluss und -abschluss	37
Tabelle 14:	Befunde der Fundusfotographie bei Studienabschluss	38
Tabelle 15:	Spitz/Stumpfeempfinden bei Studienabschluss	39
Tabelle 16:	Vibrationsempfinden (1 = vorhanden; 0 = vermindert)	39
Tabelle 17:	Ergebnisse der Monofilamentuntersuchung bei Studienabschluss	40
Tabelle 18:	HbA1c-Werte zu Studienbeginn und zu allen drei 4-monatigen Phasen	41
Tabelle 19:	Vergleich der HbA1c-Werte unter Lispro- und Humaninsulintherapie	42
Tabelle 20:	Gewichtsdaten in kg zu Studienbeginn und in den folgenden 3 Phasen	46
Tabelle 21:	Vergleich der Gewichtsdaten unter Lispro und Humaninsulin	47
Tabelle 22:	Tagesinsulindosis zu allen Phasen der Studie	48
Tabelle 23:	Basalraten bei Studienbeginn und zu allen Phasen	49
Tabelle 24:	Mittlere Basalrate während der Therapie unter Lispro und Humaninsulin	50
Tabelle 25:	Blutzuckerwerte 2h postprandial unter Lispro- und Humaninsulintherapie	53
Tabelle 26:	Blutzuckerwerte 2h postprandial zu allen 3 Mahlzeiten bei Studieneinschluss, in der ersten Medikationsphase und in der zweiten Medikationsphase	54

X. Literaturverzeichnis

1. Assal, J. P., Berger, M., Gay, N., and Canivet, J. Diabetes Education. How to Improve Patient Education. Int. Congr. Ser. 624. 1983. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford - Princeton.
2. Attia, N., Jones, T. W., Holcombe, J., and Tamborlane, W. V. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. Diabetes Care 21[5], 817-821. 1998.
3. Berger, M. Zur Entwicklung der Selbstkontrollmethoden für den Diabetikeralltag. Diabetes-Journal 40, 50-53. 1991.
4. Bode, B., Weinstein, R., Bell, D., McGill, J., Nadeau, D., Raskin, P., Davidson, J., Henry, R., Huang, W. C., and Reinhardt, R. R. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. Diabetes Care 25[3], 439-444. 2002.
5. Bode, B. W., Steed, R. D., and Davidson, P. C. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. Diabetes Care 19[4], 324-327. 1996.
6. Boland, E. A., Grey, M., Oesterle, A., Fredrickson, L., and Tamborlane, W. V. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 22[11], 1779-1784. 1999.
7. Bott, U., Muhlhauser, I., Overmann, H., and Berger, M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 21[5], 757-769. 1998.
8. Campbell, R. K., Campbell, L. K., and White, J. R. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. Ann.Pharmacother. 30[11], 1263-1271. 1996.
9. Catargi, B., Breilh, D., Roger, P., and Tabarin, A. Glucose profiles in a type 1 diabetic patient successively treated with CSII using regular insulin, lispro and an implantable insulin pump. Diabetes Metab 26[3], 210-214. 2000.

10. Chantelau, E., Spraul, M., Muhlhauser, I., Gause, R., and Berger, M. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. *Diabetologia* 32[7], 421-426. 1989.
11. Dunn, C. J. and Plosker, G. L. Insulin lispro: a pharmacoeconomic review of its use in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 20[14], 989-1025. 2002.
12. Garg, S. K., Anderson, J. H., Gerard, L. A., Mackenzie, T. A., Gottlieb, P. A., Jennings, M. K., and Chase, H. P. Impact of insulin lispro on HbA1c values in insulin pump users. *Diabetes Obes.Metab* 2[5], 307-311. 2000.
13. Hanaire-Broutin, H., Melki, V., Bessieres-Lacombe, S., and Tauber, J. P. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 23[9], 1232-1235. 2000.
14. Hanssen, K. F. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 46 Suppl 2, S101-S103. 1997.
15. Hissa, M. N., Hissa, A. S., Bruin, V. M., and Fredrickson, L. P. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injection therapy in type 1 diabetes mellitus: 18-month follow-up. *Endocr.Pract.* 8[6], 411-416. 2002.
16. Holcombe, J. H., Zalani, S., Arora, V. K., and Mast, C. J. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin.Ther.* 24[4], 629-638. 2002.
17. Irsigler, K., Kritz, H., Hagmuller, G., Franetzki, M., Prestele, K., Thurow, H., and Geisen, K. Long-term continuous intraperitoneal insulin infusion with an implanted remote-controlled insulin infusion device. *Diabetes* 30[12], 1072-1075. 1981.
18. Johansson, U. B., Adamson, U. C., Lins, P. E., and Wredling, R. A. Improved blood glucose variability, HbA1c inhuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish Multicenter Lispro Insulin Study. *Diabetes Metab* 26[3], 192-196. 2000.
19. Joslin, E. P., Gray, H., and Root, H. F. Insulin in hospital and home. *J.metab.Res.* 2, 651-699. 1922.

20. Kamoi, K., Miyakoshi, M., and Maruyama, R. A quality-of-life assessment of intensive insulin therapy using insulin lispro switched from short-acting insulin and measured by an ITR-QOL questionnaire: a prospective comparison of multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 64[1], 19-25. 2004.
21. Koivisto, V. A. The human insulin analogue insulin lispro. *Ann.Med.* 30[3], 260-266. 1998.
22. Lauritzen, T., Frost-Larsen, K., Larsen, H. W., and Deckert, T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1[8318], 200-204. 29-1-1983.
23. Linkeschova, R., Raoul, M., Bott, U., Berger, M., and Spraul, M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet.Med.* 19[9], 746-751. 2002.
24. Meece, J. D. and Campbell, R. K. Insulin lispro update. *Diabetes Educ.* 28[2], 269-277. 2002.
25. Pickup, J. and Keen, H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25[3], 593-598. 2002.
26. Pickup, J., Mattock, M., and Kerry, S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 324[7339], 705. 23-3-2002.
27. Radermecker, R. P. and Scheen, A. J. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res.Rev.* 20[3], 178-188. 2004.
28. Raskin, P., Holcombe, J. H., Tamborlane, W. V., Malone, J. I., Strowig, S., Ahern, J. A., and Lavent, F. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J.Diabetes Complications* 15[6], 295-300. 2001.
29. Reichel, A., Rietzsch, H., Kohler, H. J., Pfoetzner, A., Gudat, U., and Schulze, J. Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy: comparison of regular human insulin and insulin lispro. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 106[3], 168-172. 1998.

30. Renner, R., Pfutzner, A., Trautmann, M., Harzer, O., Sauter, K., and Landgraf, R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 22[5], 784-788. 1999.
31. Schiel, R. Continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetes mellitus. *Ther.Apher.Dial.* 7[2], 232-237. 2003.
32. Schmauss, S., Konig, A., and Landgraf, R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet.Med.* 15[3], 247-249. 1998.
33. Selam, J. L. External and implantable insulin pumps: current place in the treatment of diabetes. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 109 Suppl 2, S333-S340. 2001.
34. Spraul, M., Hemmann, D., Linkeschova, R., Raoul, M., and Berger, M. Qualitätskontrolle der Insulintherapie. *Diabetes und Stoffwechsel.* 1999.
35. Stolte, K. and Wolff, J. Die Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit bei frei gewählter Kost. 56, 154-193. 1939. *Ergeb. Inn.Med. Kinderheilkunde.*
36. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N.Engl.J.Med.* 329[14], 977-986. 30-9-1993.
37. The DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 102[4], 647-661. 1995.
38. Tsui, E., Barnie, A., Ross, S., Parkes, R., and Zinman, B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 24[10], 1722-1727. 2001.
39. Tsui, E. Y., Chiasson, J. L., Tildesley, H., Barnie, A., Simkins, S., Strack, T., and Zinman, B. Counterregulatory hormone responses after long-term continuous subcutaneous insulin infusion with lispro insulin. *Diabetes Care* 21[1], 93-96. 1998.
40. Tuset Castellano, M. J., Martinez, Badas, I, Alonso, Blanco M., and Barrio, Castellanos R. [Insulin Lispro (Lys B28, Pro B29) treatment in adolescents and young people with type 1 diabetes]. *An.Esp.Pediatr.* 52[4], 334-338. 2000.

41. Wang, P. H., Lau, J., and Chalmers, T. C. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 341[8856], 1306-1309. 22-5-1993.
42. Weissberg-Benchell, J., Antisdel-Lomaglio, J., and Seshadri, R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26[4], 1079-1087. 2003.
43. Zinman, B. Insulin pump therapy and rapid acting insulin: what have we learned? *Int.J.Clin.Pract.Suppl* [123], 47-50. 2001.
44. Zinman, B., Tildesley, H., Chiasson, J. L., Tsui, E., and Strack, T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 46[3], 440-443. 1997.

XI. Anhang

A. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. M. Spraul für die Überlassung des Themas sowie für die Übernahme der Betreuung nach dem Tod von Professor Dr. med. M. Berger.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. R. Linkeschova für ihre Unterstützung bei der Betreuung der Patienten und für ihre Mithilfe bei der Datenauswertung.

Ich widme meine Doktorarbeit meinen Eltern Elisabeth und Eugen Jatzkowski, die mir das Medizinstudium ermöglichten.

B. Lebenslauf

Eva Jatzkowski

Bösinghovenerstraße 144 a Telefon 02159/696177
40668 Meerbusch Fax 02159/961587
E-Mail: e.jatz@web.de

Persönliche Information	Familienstand: Staatsangehörigkeit: Geburtsdatum: Geburtsort: Konfession:	ledig deutsch 16.02.1978 Düsseldorf römisch-katholisch
Ausbildung	1984- 1988 1988- 1997 1997	St. Martinus Grundschule, Meerbusch-Strümp Städt. Meerbusch Gymnasium, Meerbusch-Strümp Abitur
Studium	Okt. 1997- Juni 2004 März 2000 März 2001 März 2003 Juni 2004	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf Physikum (Ärztliche Vorprüfung) 1. Staatsexamen 2. Staatsexamen 3. Staatsexamen
Praktisches Jahr	April 2003- April 2004	Klinikum Krefeld, Wahlfach: Anästhesie
Berufstätigkeit	Nov. 2004- heute	Assistenzärztin der Chirurgie, Chirurgische Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie, Ev. Krankenhaus Bethesda, Mönchengladbach Bis 31.05.2006 Chefarzt Prof. Dr. S. Langer Seit 1.06.2006 Chefarzt PD Dr. A. Tittel
Famulaturen	2000 2001 2001 2001	Klinikum für Allgemeinchirurgie, Klinikum Duisburg/ Wedau Kliniken Department of Gynaecology and Obstetrics, Jackson-Memorial-Hospital, Miami/ Florida Klinik für Kinderheilkunde u. Jugendmedizin, Klinikum Duisburg/ Wedau Kliniken Praxisfamulatur in der Unfallchirurgie, Duisburg
Sonographiekurs	1998	Sonographiekurs Dr. Hofer, Radiologische Klinik, Universität Düsseldorf
Sprachkenntnisse		Englisch (fließend) Französisch, Spanisch (Grundkenntnisse)
EDV-Kenntnisse		Gute Kenntnisse der gängigen Office-Software

C. Zusammenfassung

Kontrollierte, doppelblinde Studie zur Therapiequalität einer Insulin-Pumpentherapie mit Insulin Lispro

Vom Jahresende 2000 bis zum Februar 2002 führten wir eine monozentrische randomisierte doppelblinde Studie im Cross-over-Design mit 27 Typ-I-Diabetikern über einen Zeitraum von 12 Monaten durch. Hierbei wurde die CSII-Therapie unter Humaninsulin und Lispro verglichen. Der Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer betrug 39,5 Jahre und sie hatten eine Erfahrung mit der CSII-Therapie von durchschnittlich 2,7 Jahren. Die Studiendauer von 12 Monaten wurde in 3 viermonatige Abschnitte gegliedert. Hier fanden in zeitlicher Reihenfolge zuerst eine run-in-Phase und anschließend die CSII-Therapie in zwei weiteren Abschnitten mit einem der jeweils verblindeten Insuline statt. Nach dem zweiten Abschnitt wurde auf das andere unbekannte Insulin gewechselt. Grundlegende Fragen der Studie befassten sich mit dem Einfluss der entsprechenden Insulintherapie auf die postprandialen BZ - Werte, die Tagesinsulindosis und Basalrate, die HbA1c-Werte, die Komplikationen, die Lebensqualität und die Hypoglykämien. Zu Beginn der Studie und zum Ende aller 3 viermonatigen Abschnitte wurden zusätzlich die aktuellen HbA1c-Werte, die Proteinurie im Spontanurin, das Serumkreatinin, die Triglyceride, das Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, die Basalraten und die Gewichtsdaten dokumentiert. Bei Einschluss zur Studie und beim Abschluss notierten wir die Blutdrücke und die Auftretensrate diabetischer Spätkomplikationen anhand von Fundusfotografie, Testen des Vibrationsempfindens mit der Rydell-Seiffer-Stimmgabel und Testen des Berührungsbefindens mit dem Semmes-Weinstein-Monofilament. Am Anfang der Studie und zum Ende aller 3 Studienabschnitte wurden die Teilnehmer zur Lebensqualität befragt. Außerdem sollten sie ihre postprandialen BZ - Werte über 1 Woche dokumentieren. Komplikationen wie Ketoazidosen, Hypoglykämien und Abszesse dokumentierten wir durchgehend. Am Ende der Phasen mit den verblindeten Insulinen mussten die Teilnehmer versuchen, ihr Insulin richtig zu identifizieren. Im Ergebnis zeigte sich für die HbA1c-Werte eine Verbesserung des run-in-Phase-Wertes von $7,51 \pm 0,87$ % auf einen Wert von $7,25 \pm 0,92$ % unter Lispro. Unter Humaninsulin wurde ein Wert von $7,55 \pm 0,72$ % notiert. Insulin Lispro bewirkte somit gegenüber Humaninsulin eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c um 0,3%. ($p \leq 0,05$) Die Anzahl an leichten Hypoglykämien während der run-in-Phase betrug 403. 625 Ereignisse konnten in der Studienphase mit Lispro und 527 Ereignisse in der Phase mit dem Humaninsulin verzeichnet werden. Die Anzahl der schweren Hypoglykämien blieb unter Lispro im Vergleich zur run-in-Phase gleich bei 0,44 Ereignissen/Patient/Jahr und fiel während Humaninsulintherapie auf 0,11 Ereignisse/Patient/Jahr. Komplikationen konnten jeweils eine unter Lispro (Rötung) und eine unter Humaninsulin (Ketoazidose) gesehen werden. Bei den diabetischen Spätkomplikationen war im Verlauf der Studie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung zu verzeichnen. Die Tagesinsulindosis stieg von $45,05 \pm 16,45$ IE in der run-in-Phase auf $45,12 \pm 15,70$ IE unter Lispro und fiel auf $44,90 \pm 13,94$ IE unter Humaninsulin. Der Unterschied von 0,22 IE/Tag war nicht signifikant. Während der beiden Studienphasen mit Lispro und Humaninsulin stellte sich die mittlere Basalrate auf den identischen Wert von $1,1 \pm 0,4$ IE/h (59% der Tagesdosis bei Insulin Lispro, 59% der Tagesdosis bei Humaninsulin) ein. Bezogen auf die Lebensqualität bestand kein Unterschied zwischen den Insulinen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der postprandialen BZ - Werte ergab sich für den gesamten Tag einen BZ - Durchschnittswert unter Humaninsulin von 185,38 mg/dl und unter Lispro 155,72 mg/dl. Es ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,002$). Bei der Frage nach den Namen der Insuline konnte in 20 Fällen das Insulin Lispro richtig identifiziert werden. Die Studie zeigt, dass das Insulin Lispro als kurzwirksames Insulinanalogon im Vergleich zu Humaninsulin einige Vorteile im Bereich der CSII-Therapie hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung bringt. Die statistisch signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes und die verbesserten postprandialen BZ - Werte bilden hier als Ergebnisse der Studie die grundlegenden positiven Aspekte des Insulins. Der Einsatz von Lispro in der CSII-Therapie ist somit als wichtig und ausbaufähig zu sehen.

Eva Jatzkowski