

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss erteilte dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den Auftrag, eine Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 durchzuführen.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon (Insulin Glargin oder Insulin Detemir) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Zubereitung eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis Juni 2008. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister, Studienergebnisregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Darüber hinaus wurden die Hersteller von Insulin Glargin (Sanofi-Aventis) und Insulin Detemir (Novo Nordisk) bez. relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Der Berichtsplan der vorliegenden Nutzenbewertung und das Amendment 1 zum Berichtsplan wurden im Juni 2007 zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 30.08.2007 im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der endgültige Berichtsplan erstellt und im Januar 2008 veröffentlicht.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen 1 der 2 genannten langwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde,

entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin oder dem jeweils anderen Insulinanalogon. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung).

Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 17.06.2008 im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der vorliegende Abschlussbericht erstellt.

Ergebnisse

Ergebnis der Recherche

Insgesamt flossen 18 Studien in die Nutzenbewertung ein. Von diesen waren 13 Studien bereits publiziert, wobei die bibliografische Literaturrecherche insgesamt 13 Publikationen zu 10 relevanten Studien ergab. In einer Nachrecherche in Studienregistern fanden sich 2 weitere, bereits publizierte relevante Studien, die auf Grundlage der Publikation und der Studiensynopse in die Bewertung eingingen. Aus der Recherche in den von den Herstellern übermittelten Studienlisten ergaben sich 6 weitere relevante Studien, von denen eine Studie bereits publiziert und 5 Studien noch unpubliziert waren. Für diese wurden die Studienberichte angefragt. Da in den Publikationen wesentliche Punkte unklar blieben, wurden für die publizierten Studien ebenfalls die Studienberichte angefragt. Alle angefragten Studienberichte wurden von den Firmen übermittelt. Von den eingeschlossenen Studien untersuchten 15 Studien den Vergleich eines langwirksamen Insulinanalogons mit NPH-Insulin, einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin (Insulin Glargin: 9 Studien; Insulin Detemir: 6 Studien). Die übrigen 3 Studien waren direkte Vergleichsstudien zu den beiden Insulinanaloga.

Studien- und Publikationsqualität

In insgesamt 11 Studien wurden die Prüfmedikationen im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie, additiv zu oralen Antidiabetika, untersucht, während die Patienten in 6 Studien im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie behandelt wurden. In einer Studie wurden Insulin Glargin und NPH-Insulin im Rahmen verschiedener Behandlungsschemata eingesetzt. Unter den 18 Studien war mit 5 Jahren Behandlungsdauer nur 1 Langzeitstudie, die auf eine patientenrelevante Zielgröße („Veränderungen des Augenhintergrundes“) ausgerichtet war. Die übrigen 17 Studien waren Kurzzeitstudien mit einer Behandlungsdauer von 6 bis 12 Monaten. Sämtliche in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren nicht verblindet, was aufgrund des unterschiedlichen Aussehens der Medikamente oder der unterschiedlichen Wirkspiegel auch nur sehr erschwert möglich gewesen wäre. Dennoch

wurden keine Anstrengungen unternommen, dies z. B. durch eine verblindete Endpunkterhebung auszugleichen. Aufgrund dessen unterlagen einzelne Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial. Weiterhin ist zu betonen, dass in 7 der 9 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin letzteres nur einmal täglich eingesetzt wurde, obwohl eine Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin in der Praxis häufig durchgeführt wird. Dadurch ist die Aussagekraft dieser Studien generell eingeschränkt.

Zu den meisten im Berichtsplan festgelegten Zielgrößen, zu Folgekomplikationen des Diabetes sowie zu den Endpunkten „hyperosmolare und ketoazidotische Komata“ und „Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie“ standen in den eingeschlossenen Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

Kardiale Morbidität

Zu kardialen Ereignissen, die im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhoben wurden, konnte die Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin aufgrund ihrer Länge relevante Daten liefern. Hier zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 13,4 % [G] vs. 11,7 % [NPH]; RR 1,14; 95 %-KI [0,83; 1,58]).

Mortalität

Insgesamt ergab sich für keinen der untersuchten Vergleiche ein Hinweis auf einen Vorteil einer Therapieoption bez. der Mortalität.

Veränderungen des Augenhintergrundes

Anhand der Studien mit einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ließ sich insgesamt aufgrund weniger und zum Teil heterogener Ergebnisse keine eindeutige Aussage treffen. In der von der FDA empfohlenen, auf diese Parameter ausgerichteten 5-Jahres-Studie (4016) zeigte sich insgesamt kein Hinweis auf einen höheren Schaden von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin. Da diese Studie aufgrund ihrer Behandlungsdauer von 5 Jahren einen höheren Stellenwert im Vergleich zu den anderen Studien hatte, ergab sich in der Gesamtschau für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen.

In keiner der Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin oder zum Direktvergleich der beiden langwirksamen Insulinanaloga zeigten sich bez. dieser Zielgröße auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache

Insgesamt war die Datenlage für diese Zielgröße unzureichend. Lediglich für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin fanden sich Daten zu solchen schwerwiegenden

unerwünschten Ereignissen, die zu einer Hospitalisierung führten. Hier ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Die gemeinsame Betrachtung erfolgte zum einen auf Basis aggregierter Daten aus den Studienberichten und zum anderen auf Basis von IPD-Analysen von Hypoglykämien, adjustiert für den HbA1c-Wert.

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigte sich in der 5-Jahres-Studie 4016 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin bez. schwerer Hypoglykämien ($p = 0,0208$) bei vergleichbarer Blutzuckersenkung. Dies wurde durch die IPD-Analysen bestätigt (OR: 0,51; 95 %-KI [0,27; 0,93]. Daraus ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin. In der Meta-Analyse der Studien, in denen Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika gegeben wurde, blieb die Bewertung wegen widersprüchlicher Angaben unklar. Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie zeigte sich eine statistisch signifikant und relevant stärkere HbA1c-Wertsenkung unter Insulin Glargin (Mittelwertdifferenz Glargin vs. NPH: -0,40 %; 95 %-KI: [-0,61; -0,19]). Demgegenüber standen keine auffälligen Unterschiede bez. schwerer Hypoglykämien bzw. statistisch signifikant weniger schwere nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Glargin (0 % [G] vs. 1,8 % [NPH]; $p = 0,0444$). Daraus ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung bez. schwerer Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis bzw. bez. schwerer nächtlicher Hypoglykämien ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin. Die IPD-Analysen konnten jeweils keine Zusatzinformationen liefern. Bei den übrigen untersuchten Behandlungsschemata zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich morgens und abends und in Kombination mit OAD, traten bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung numerisch auffällig weniger schwere (0,4 % [D] vs. 2,5 % [NPH]; $p = 0,069$) und statistisch signifikant weniger schwerwiegende Hypoglykämien (0 % [D] vs. 2,1 % [NPH]; $p = 0,025$) unter Insulin Detemir auf. In der IPD-Analyse wurde dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt. Bei den übrigen untersuchten Behandlungsschemata zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin traten in der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren Hypoglykämien keine relevanten Unterschiede auf, weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen.

Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Auch für die nicht schweren Hypoglykämien erfolgte die gemeinsame Betrachtung auf der Basis aggregierter Daten und auf Basis von IPD-Analysen von Hypoglykämien, adjustiert für den HbA1c-Wert. Nur solche Ereignisse wurden als ausreichend messsicher angesehen und gingen in die Bewertung ein, die über eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes definiert waren. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts „nicht schwere Hypoglykämien“ in den durchweg offenen Studien wurde für diesen eine adjustierte Grenze angelegt (obere Grenze des 95 %-KI des Odds Ratios $< 0,75$), um für möglichen Bias zu kontrollieren. Nur Effekte, bei denen das 95 %-KI vollständig unterhalb von 0,75 lag, wurden als hinreichend groß angesehen, um nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden zu können.

In der Meta-Analyse der 8 Studien, in denen Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends in Kombination mit OAD angewendet wurde, zeigte sich bei vergleichbarer HbA1c-Senkung auf Basis aggregierter Daten ein hinreichend großer Unterschied bez. nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien zugunsten von Insulin Glargin (OR: 0,56; 95 %-KI [0,46; 0,69]). Dieses Ergebnis wurde durch die IPD-Analysen bestätigt (OR: 0,52; 95 %-KI [0,43; 0,62]). Bei dem Vergleich Insulin Glargin, einmal täglich morgens, vs. NPH-Insulin, einmal täglich abends, (1 Studie) zeigte sich bez. nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien sowohl auf Basis aggregierter Daten (8,0 % [G] vs. 27,9 % [NPH]; OR: 0,23; 95 %-KI [0,13; 0,39]) als auch auf Basis der IPD-Analysen (OR: 0,20; 95 %-KI [0,11; 0,34]) ein hinreichend großer Effekt. In all diesen Studien erfolgte jedoch keine Therapieoptimierung für NPH-Insulin, sodass nicht von einem fairen Vergleich der Behandlungen ausgegangen werden kann. Bei den übrigen untersuchten Behandlungsschemata zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der einzigen Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika, zeigte sich sowohl für nicht schwere Hypoglykämien gesamt (57,0 % [D] vs. 78,2 % [NPH]; OR: 0,37; 95 %-KI [0,25; 0,55]) als auch für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien (26,2 % [D] vs. 44,1 % [NPH]; OR: 0,45; 95 %-KI [0,31; 0,67]) auf Basis aggregierter Daten ein hinreichend großer Effekt zugunsten von Insulin Detemir. Diese Ergebnisse wurden jeweils in den IPD-Auswertungen bestätigt (nicht schwere Hypoglykämien gesamt: OR: 0,35; 95 %-KI [0,23; 0,53]; nicht schwere nächtliche Hypoglykämien: OR: 0,45; 95 %-KI [0,31; 0,67]). Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika, zeigte sich in einer der 2 Studien (1337) bez. nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien aufgrund hinreichend großer Effekte in der IPD-Analyse eine Überlegenheit von Insulin Detemir (OR: 0,32; 95 %-KI [0,17; 0,61]). Dieses Ergebnis wurde durch die zweite Studie zu diesem Behandlungsschema (1477) nicht

infrage gestellt. Bez. nicht schwerer Hypoglykämien gesamt zeigte sich zwar in der Studie 1337 in den IPD-Analysen ebenfalls ein hinreichend großer Effekt zugunsten von Insulin Detemir (OR: 0,38; 95 %-KI [0,23; 0,61]). Dieses Ergebnis wurde jedoch durch die Ergebnisse der Studie 1477 infrage gestellt, in der sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Dadurch ergab sich bezüglich dieses Endpunkts kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Für die intensivierete Insulintherapie zeigten sich bez. nicht schwerer Hypoglykämien keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin traten in der gemeinsamen Betrachtung dar langfristigen Blutzuckersenkung und des Auftretens von nicht schweren Hypoglykämien keine relevanten Unterschiede auf, weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt lieferten nur 4 Studien Daten für die Zielgröße „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, und zumeist deckten die verwendeten Instrumente (W-BQ, DHP-18) nur einen Teilbereich der Lebensqualität ab. Lediglich der in einer Studie angewendete Fragebogen SF-36v2 bildete alle Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab.

Nur in einer der 4 Studien ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dieser Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, wurde der SF-36v2 angewendet. Es zeigte sich nur für die Dimension „Mental Health“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (Gruppenunterschied der Änderung von Studienbeginn bis -ende: 5,32; 95 %-KI [0,48; 10,15]). Die Relevanz dieses Unterschiedes war aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalls, das etwa zur Hälfte unterhalb des MID lag, unklar. Dieses Ergebnis wurde nicht als Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir gewertet. In den anderen Studien ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Behandlungszufriedenheit

Die Behandlungszufriedenheit wurde in 5 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und in 3 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin mit dem DTSQs und DTSQc bzw. dem ITSQ-J untersucht. In 2 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurde die Behandlungszufriedenheit mittels des ITSQ untersucht.

In den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin trat nur in der Meta-Analyse der Studien, in denen eine basal unterstützte Therapie mit oralen Antidiabetika angewendet wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin auf (SMD mittels Cohen's d -0,11; 95 %-KI [-0,20; -0,02]). Der Effekt war jedoch von fraglicher

Relevanz. Zudem wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Effekt als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Aus diesen Gründen ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. In der Studie zur intensivierten Insulintherapie zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin.

Lediglich in einer Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (SMD mittels Cohen's d: 0,31; 95 %-KI [0,05; 0,58]). Auch hier war der Effekt von unklarer Relevanz. Ebenso wurde der Effekt aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. In keiner anderen Studie zeigten sich bez. der Behandlungszufriedenheit auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In keiner Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bez. des Gesamtscores des ITSQ. Für die Dimension „Glycaemic control“ ergab sich in der Studie 1431 nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir ($p = 0,0262$). Der Effekt war von fraglicher Relevanz. Darüber hinaus wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Effekt als nicht groß genug angesehen, um nicht allein auf systematischer Verzerrung zu beruhen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt wurde nur eine Studie mit dem Ziel des Nachweises der Langzeitsicherheit identifiziert. Diese Studie war jedoch nur auf eine ausgewählte Zielgröße ausgelegt. Angaben zu nicht hypoglykämischen unerwünschten Ereignissen fanden sich für jede Studie, für einen Teil der Studien nur in dem zur Verfügung gestellten Studienbericht.

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigten sich keine auffälligen Unterschiede bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsevaluation. In Bezug auf den Gewichtsverlauf zeigte sich in der Meta-Analyse aller Studien eine hohe Heterogenität, die auf eine Studie (intensivierte Insulintherapie) zurückzuführen war. Die Meta-Analyse der Studien, in denen OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung eingesetzt wurde, ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin Glargin (WMD der Meta-Analyse 0,30 kg; 95 %-KI [0,06; 0,54]). Die Relevanz dieses Effektes war unklar. In der 5-Jahres-Studie zeigte sich bez. aufgetretener Neoplasien zwar ein numerisch auffälliger Unterschied zuungunsten von NPH-Insulin, diese Studie weist jedoch für eine gesicherte Aussage keine hinreichend große Patientenzahl auf.

Die Meta-Analyse aller Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigte keine auffälligen Unterschiede bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder bez.

Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Auch bez. des Endpunktes „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Bez. des Gewichtsverlaufes zeigte sich in der Meta-Analyse aller Studien eine statistisch signifikant geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir (WMD der Meta-Analyse: 0,92 kg; 95 %-KI [0,49; 1,35]). Die Relevanz dieses Effekts ist unklar.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin ergab sich in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei einer großen Heterogenität zwischen den Studien kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Auf der anderen Seite gab es auffällig und in der Meta-Analyse statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche (RR: 1,99; 95 %-KI [1,15; 3,45]) und mehr Reaktionen an der Injektionsstelle (RR: 1,90; 95 %-KI [1,02; 3,52]) unter Insulin Detemir. Daraus ergab sich der Beleg für ein größeres Schadenspotenzial von Insulin Detemir. Bezüglich des Gewichtsverlaufes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bei unklarer Relevanz (WMD 1,11 kg; 95 %-KI [0,54; 1,69]).

Subgruppenanalysen

Angaben für die Subgruppe Geschlecht fanden sich nur in 3 Studien, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. Es lagen keine Hinweise darauf vor, dass sich die Ergebnisse für Männer und Frauen bez. des HbA1c-Wertes im Studienverlauf unterscheiden. Für das Auftreten von schweren Hypoglykämien fanden sich keine Angaben zu statistischen Interaktionstests. Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf geschlechtsspezifische Effekte einer Behandlungsoption.

Altersgruppenspezifische Ergebnisse berichteten 3 Studien, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. Nur für 2 dieser Studien fanden sich Angaben zu einem statistischen Interaktionstest bez. der Änderung des HbA1c-Wertes. Diese waren nicht statistisch signifikant. Aus dieser geringen Datenlage ergab sich kein Hinweis auf einen altersspezifischen Effekt zwischen den beiden Behandlungsoptionen.

Keine Studie berichtete Ergebnisse zu Subgruppen bez. Begleiterkrankungen, der Diabetesdefinition und der zusätzlichen Blutzucker senkenden Therapie.

Fazit

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Für die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Für die Behandlung im Rahmen der basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin im Falle einer optimierten Anwendung von NPH-Insulin. In den Studien zur

basalunterstützten Therapie war die geforderte und in der Praxis durchgeführte Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an individuelle Gegebenheiten nicht möglich. Unterschiede zeigten sich in Studien, in denen NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben wurde. In diesen Studien zeigten sich bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung ein Beleg für eine Überlegenheit von Insulin Glargin abends gegenüber NPH-Insulin abends sowie ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends. Weiterhin ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und schweren Hypoglykämien (nächtlich und gesamt) ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends.

Aus einer Langzeitstudie, in der Insulin Glargin einmal täglich und NPH-Insulin zweimal täglich im Rahmen verschiedener Therapieschemata angewendet wurden, ergibt sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen. Aus dieser Studie ergibt sich jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Glargin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht. Bezüglich des Aspekts „Veränderungen des Augenhintergrundes unter Insulin Glargin“ ergibt sich unter Berücksichtigung der zu dieser Fragestellung durchgeführten Langzeitstudie kein Hinweis auf einen Schaden durch Insulin Glargin.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Für die Behandlung im Rahmen einer basalunterstützten Behandlung mit oralen Antidiabetika zeigt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Bei der einmal täglichen Anwendung sowie bei der zweimal täglichen Anwendung zeigte sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung. Weiterhin zeigt sich bei der zweimal täglichen Anwendung von Insulin Detemir und NPH-Insulin ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien insgesamt und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Es gibt einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug nach 6 Monaten Behandlungsdauer ca. 0,4 kg bis 1,6 kg. Die Relevanz dieses Unterschiedes ist unklar. Ebenso ist unklar, ob dieser Effekt nachhaltig ist, da lediglich Studien mit einer maximalen Laufzeit von 11 Monaten vorliegen.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Weder für die Behandlung im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika noch im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen eines der Insulinanaloga gegenüber dem jeweils anderen.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der beiden Insulinanaloga.

Bezüglich Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle ergab sich der Beleg für einen höheren Schaden durch Insulin Detemir. Es gibt auch einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug nach 6 bis 12 Monaten Behandlungsdauer ca. 0,9 kg bis 1,3 kg. Die Relevanz des Unterschiedes ist unklar. Ebenso ist unklar, ob dieser Effekt nachhaltig ist, da lediglich Studien mit einer maximalen Laufzeit von 12 Monaten vorliegen.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin ist generell nicht ausreichend untersucht.

Schlüsselwörter: Insulinanaloga, Insulin Glargin, Insulin Detemir, NPH-Insulin, Diabetes mellitus Typ 2