

Gutachten zum Vorbericht des IQWiG "Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1"

Wolfgang Kerner, Karlsburg

Der vorliegende Vorbericht "Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1" soll zu folgenden Themen Stellung nehmen:

1. Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon (Insulin Aspart, Insulin Glulisin, Insulin Lispro) im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin.
2. Vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden genannt (S. 7-8):

1. Reduktion der Erblindungsrate
2. Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
3. Reduktion der Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)
4. Reduktion der Gesamtmortalität
5. Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität
6. Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität
7. Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität
8. Reduktion der Rate ketoazidotischer Komata
9. Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere an schweren Hypoglykämien Reduktion der Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache
10. Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik
11. Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen
12. Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit
13. HbA1c, sofern auch die Rate schwerer Hypoglykämien berichtet wird.

Die Zielgrößen 1-7 sind zweifellos höchst relevant für den Nutzen, den der Patient von dieser Therapie hat. Sie sind aber nur in Studien zu ermitteln, die eine Mindestdauer von mehreren Jahren, geschätzt mindestens 5 bis 10 Jahre, haben. Für die Zielgrößen 5, sowie 11-13 sind auch Studien von kürzerer Dauer geeignet. Der HbA1c-Wert nur im Zusammenhang mit der Rate schwerer Hypoglykämien als Zielgröße aufgeführt. Selbstverständlich ist der HbA1c-Wert bei der Beurteilung von Hypoglykämieraten zu berücksichtigen. Es ist aber nicht zu verstehen, warum der HbA1c-Wert als

anerkannter Surrogatparameter für mikrovaskuläre und neuropathische Komplikationen auch ohne den Zusammenhang mit Hypoglykämien nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie herangezogen wird.

Auswahl der RCTs

Im Gegensatz zu den bisher publizierten systematischen Reviews zur Wirksamkeit von kurzwirkenden Analoga beim Typ 1 Diabetes [1-3] beschränkt sich der hier vorliegende Vorbericht auf nur neun Studien [4-12]. Darunter findet sich keine Studie bei Patienten mit Insulinpumpentherapie und keine Studie, die bei Kindern oder Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes durchgeführt wurde. Das neueste Cochrane Review (Update 2006) [2] stützt sich auf eine wesentlich größere Zahl von RCTs bei Patienten mit Typ 1 Diabetes bzw. Typ 1 und Typ 2 Diabetes, nämlich 38 Studien [4-7;9-11;13-44]. Dieses Cochrane Review enthält 8 Studien bei Patienten mit CSII [15;16;33;36;37;39;44;45] und 4 Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 [20;22;41;42]. Die restlichen Studien wurden bei Patienten durchgeführt, die konventionell oder intensiviert mit Insulin behandelt wurden.

Die geringe Anzahl von Studien ist vor allem auf die Anwendung des Einschlusskriteriums E8 zurückzuführen, nach dem nur Studien mit einer Behandlungsdauer ≥ 24 Monaten berücksichtigt werden, bei Crossover-Studien gilt diese Dauer für jeden Behandlungsarm. Zur Begründung wird im Vorbericht die EMEA-Richtlinie aus dem Jahre 2002 zitiert (Note for Guidance in Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus). Nach dieser Richtlinie wird für "Therapeutic Exploratory Studies" für Crossover-Studien eine Behandlungsdauer von ≥ 4 Wochen pro Behandlungsarm und für Parallel-Studien eine Dauer "up to 3 months" empfohlen. Für "Therapeutic Confirmatory Studies", um die es hier geht, wird eine Behandlungsdauer von "usually up to 6 months duration" empfohlen (Seite 11, Zeile 15). Es ist keineswegs gerechtfertigt, daraus generell die Notwendigkeit einer Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten abzuleiten.

Abgesehen von dieser rein formalen Begründung und dem primär plausiblen Argument, dass Studien mit längerer Behandlungsdauer für Endpunkte wie HbA1c, Hypoglykämierate und Lebensqualität aussagekräftiger sein sollten als Studien mit kürzerer Dauer, gibt es keine experimentellen Belege, dass Studien mit einer Dauer von 6 Monaten den Nutzen von kurzwirkenden Analoga besser belegen als Studien mit einer Dauer von 2-3 Monaten. Ganz im Gegenteil, im Cochrane Review [2] findet sich für die bessere Senkung des HbA1c-Wertes unter Analoga kein Unterschied zwischen Studien mit einer Dauer von mehr als 3 Monaten und solchen weniger als 3 Monaten.

Aufgrund dieser Überlegungen ist zwingend zu fordern, dass auch Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 6 Monaten in den Vorbericht mit aufgenommen werden. Als untere Grenze für die Behandlungsdauer sollte eine Dauer von 2 Monaten gewählt werden, da bei einer kürzeren Dauer die Wirksamkeit der Behandlung sich nicht adäquat im HbA1c-Wert widerspiegelt. Das bedeutet, dass 28 weitere Studien aufgenommen werden müssen, die auch im Cochrane-Review enthalten sind [6;13-15;17-24;26-29;31;33;35-44]. Hinzu kommen zwei im Cochrane Review nicht erwähnte Studien [46;47]. Die Studie von Caixas et al. wurde durch das im Vorbericht verwendete Suchverfahren identifiziert, aber wegen der unter 6-monatigen Studiendauer

ausgeschlossen. Demzufolge stehen für das vorliegende systematische Review nicht 8 sondern 38 RCTs zur Verfügung, darunter 8 Studien bei Patienten mit CSII und 4 Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 1.

Nicht uninteressant in diesem Zusammenhang ist die NICE-Leitlinie zur Behandlung des Typ 1 Diabetes (2004). Zur Frage der Anwendung von kurzwirkenden Analoga werden in der den Leitlinien zugrundeliegenden Begründung 16 RCTs und 3 Metaanalysen zitiert (www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/dia/index.asp). Die NICE-Leitlinien empfehlen auf dieser Grundlage mit dem Evidenzgrad A die Anwendung von Analoga, wenn nächtliche oder postprandiale Hypoglykämien auftreten oder wenn der Patient keine Zwischenmahlzeiten zu sich nehmen will.

Diskussion

1. Die Diskussion zur Bedeutung des Spritz-Eß-Abstands ist wenig ausgewogen. Es ist richtig, dass es leider kaum gute Studien gibt, die Injektionen von Normalinsulin und kurzwirkenden Analoga zum Zeitpunkt des Mahlzeitenbeginns direkt miteinander vergleichen. In diesem Zusammenhang jedoch nur Studien zu zitieren, die keine Wirksamkeit des Spritz-Eß-Abstands bei Normalinsulin feststellen, ist nicht angebracht, zumal es sich dabei um Studien minderer Qualität handelt. Man hätte auch andere Studien mit anderen Ergebnissen und besserer Qualität zitieren können [48;49].
2. Nachdem es sich bei dem vorliegenden Vorbericht nicht um die erste Metaanalyse von RCTs zur Anwendung von kurzwirkenden Insulinaloga bei Typ 1 Diabetes handelt, sollten die Ergebnisse früher publizierter systematischer Reviews diskutiert und die Gründe für die dazu diskrepanten Ergebnisse des Vorberichts erläutert werden. Es könnte sonst der Eindruck entstehen, dass, ähnlich wie bei konventionellen Reviews, auch die Bewertung von RCTs in systematischen Reviews einer gewissen, nicht wissenschaftlich begründbaren Beliebigkeit unterliegen. In diesem Zusammenhang sollte auch ausführlich erklärt werden, weshalb sich die Empfehlungen des IQWiG von denen des NICE, die dem IQWiG entsprechende Institution in Großbritannien, grundlegend unterscheiden.
3. Dieses Review bestätigt, dass es trotz zehnjähriger Anwendung von kurzwirkenden Analoga keine RCTs von mehrjähriger Dauer gibt, die den Nutzen von Analoga und Normalinsulin vergleichen. Dies wäre erforderlich um den Einfluss von Analoga auf die vaskulären Zielgrößen und auf die Gesamtmortalität zu beurteilen.
Nachdem dieses Review ein Bericht an ein der Politik nahestehendes Gremium ist, sollten die Gründe hierfür zur Sprache gebracht werden. Aus nachvollziehbaren Gründen veranlassen pharmazeutische Firmen Studien nur dann, wenn es hierfür eine gesetzliche Grundlage gibt (z.B. Zulassungsstudien) oder wenn sie sich hiervon einen Marktvorteil versprechen. Zulassungsstudien werden immer nur Kurzzeitstudien sein; wenn man Langzeitstudien zur Nutzenbewertung fordert, dann muss dies im Rahmen der Zulassung des Arzneimittels gesetzlich verordnet sein, z.B. als Voraussetzung für die Verlängerung einer primär mit Einschränkung erteilten Zulassung. Eine alternative oder zusätzliche Möglichkeit zur

Durchführung von Langzeitstudien wäre die Finanzierung mit öffentlichen Mitteln (z.B. durch Krankenkassen, BMG). Mit öffentlichen Mitteln geförderte Studien hätten zusätzlich den großen Vorteil, dass damit auch kritische Fragestellungen untersucht werden könnten, an deren Beantwortung Pharmafirmen aus verständlichen Gründen nicht interessiert sind. Wichtig ist, dass die Pflicht Langzeitstudien durchzuführen zum Zeitpunkt der Zulassung festgelegt sein muss.

Die im Fall der kurzwirkenden Insulinanaloga jetzt vorliegende Situation ist untragbar, dass man nach zehnjähriger Anwendung feststellt, dass es keine Langzeitstudien gibt und deshalb eine Therapie in Frage stellt, an die sich Patienten und Ärzte jahrelang gewöhnt haben und von deren Wirksamkeit überzeugt sind, ob dies nun wissenschaftlich bewiesen ist oder nicht.

Literatur

- [1] Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, Pieber TR: Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004;47:1895-1905.
- [2] Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR: Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003287.
- [3] Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR: Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 27-6-2005;165:1337-1344.
- [4] Home PD, Lindholm A, Riis A: Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17:762-770.
- [5] Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE: Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:626-634.
- [6] Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L: Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:583-588.
- [7] Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R: Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997;19:62-72.
- [8] Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, Chase HP: Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996;13:47-52.
- [9] Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM: Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:285-291.
- [10] Recasens M, Aguilera E, Morinigo R, Casamitjana R, Nicoletti F, Gomis R, Conget I: Insulin lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving beta-cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60:153-159.
- [11] Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:115-121.
- [12] Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, Van LR: Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:702-707.
- [13] Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Pflutzner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R: Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997;46:265-270.
- [14] Annuzzi G, Del PS, Arcari R, Bellomo DA, Benzi L, Bruttomesso D, Calderini MC, Coscelli C, Fedele D, Galluzzo A, Giordano M, Giorgino R, Lapolla A, Orsini P, Pagano G, Santoro D, Riccardi G: Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:168-175.
- [15] Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, Davidson J, Henry R, Huang WC, Reinhardt RR: 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* 2002;25:439-444.

- [16] Bode BW, Strange P: Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:69-72.
- [17] Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A: Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19:393-399.
- [18] Chan WB, Chow CC, Yeung VT, Chan JC, So WY, Cockram CS: Effect of insulin lispro on glycaemic control in Chinese diabetic patients receiving twice-daily regimens of insulin. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1404-1407.
- [19] Ciofetta M, Lalli C, Del SP, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, Chiara DL, Brunetti P, Bolli GB: Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:795-800.
- [20] Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, Kitson H, Perlman K, Spencer M: Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001;108:1175-1179.
- [21] Del SP, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, Brunetti P, Bolli GB: Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998;15:592-600.
- [22] Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, Acerini CL, Dunger DB: Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003;20:656-660.
- [23] Gale EA: A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabet Med* 2000;17:209-214.
- [24] Garg SK, Rosenstock J, Ways K: Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005;11:11-17.
- [25] Hedman CA, Orre-Pettersson AC, Lindstrom T, Arnqvist HJ: Treatment with insulin lispro changes the insulin profile but does not affect the plasma concentrations of IGF-I and IGF-BP-1 in type 1 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:107-112.
- [26] Heller SR, Amiel SA, Mansell P: Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1607-1611.
- [27] Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbittel BH, Koelendorf K, Friberg HH, Windfeld K, Lindholm A: Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:769-775.
- [28] Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ: Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002;24:629-638.
- [29] Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH: Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:1827-1832.

- [30] Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P: Improved glycemc control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:1904-1909.
- [31] Iwamoto Y, Akanuma Y, Niimi H, Sasaki N, Tajima N, Kawamori R: Comparison between insulin aspart and soluble human insulin in type 1 diabetes (IDDM) patients treated with basal-bolus insulin therapy: Phase III clinical trial in Japan. *J Japan Diab Soc* 2001;44:799-811.
- [32] Jacobs MA, Keulen ET, Kanc K, Casteleijn S, Scheffer P, Deville W, Heine RJ: Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. A comparison with human regular insulin during a three-meal test period. *Diabetes Care* 1997;20:1279-1286.
- [33] Johansson UB, Adamson UC, Lins PE, Wredling RA: Improved blood glucose variability, HbA1c inuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish Multicenter Lispro Insulin Study. *Diabetes Metab* 2000;26:192-196.
- [34] Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM, Marrero D, Mathias SD, Patrick D, Zalani S, Anderson J: Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro. Assessing benefits of a new diabetes therapy. *Diabetes Care* 1997;20:948-958.
- [35] Provenzano C, Vero R, Oliva A, Leto G, Puccio L, Vecci E, Mattioli PL, Di MU: Lispro insulin in type 1 diabetic patients on a Mediterranean or normal diet: a randomized, cross-over comparative study with regular insulin. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:133-139.
- [36] Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, Malone JI, Strowig S, Ahern JA, Lavent F: A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001;15:295-300.
- [37] Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R: Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:784-788.
- [38] Roach P, Trautmann ME, Arora V, Sun B, Anderson JH: Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro Mix 25 and insulin lispro Mix 50. *Clin Ther* 1999;21:523-534.
- [39] Schmauss S, Konig A, Landgraf R: Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998;15:247-249.
- [40] Skrha J, Smahelova A, Andel M, Vrtovec M, Subic J, Kreze A, Vozar J, Korecova M, De V, V, Wyatt J, Metcalfe S, Ristic S: Insulin lispro improves postprandial glucose control in patients with diabetes mellitus. *Sb Lek* 2002;103:15-21.
- [41] Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N, Ducrocq R, Limal JM, Czernichow P: Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004;62:265-271.
- [42] Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I: Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18:654-658.
- [43] Vignati L, Anderson JH, Jr., Iversen PW: Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997;19:1408-1421.
- [44] Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T: Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-443.

- [45] Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ: Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1120-1121.
- [46] Caixas A, Perez A, Payes A, Otał C, Carreras G, Ordonez-Llanos J, Reviriego J, Anderson JH, de LA: Effects of a short-acting insulin analog (Insulin Lispro) versus regular insulin on lipid metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47:371-376.
- [47] Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L: Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:126-132.
- [48] Lindholm A, McEwen J, Riis AP: Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:801-805.
- [49] Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR: Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:371-375.

Karlsburg, den 15.10.2006

Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner
Klinikum Karlsburg
Abt. Diabetes und Stoffwechselerkrankungen
Greifswalder Str. 11
17495 Karlsburg