

Aktuelle Informationen

aus der Deutschen Diabetes-Klinik
des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Scherbaum)

Patienteninformation

zur Sicherheit der zugelassenen Insulinanaloge

von

Prof. Dr. med. Werner Scherbaum

Patienteninformation zur Sicherheit der zugelassenen Insulinanaloga

Autor: Prof. Dr. med. Werner Scherbaum, DDFI Düsseldorf

Insulinanaloga sind Insuline, bei denen durch Austausch oder Addition einzelner Bausteine eine verkürzte oder eine verlängerte Insulinwirkung erzielt wird. Diese Arzneimittel werden inzwischen auf breiter Ebene angewandt und haben zu deutlichen Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit Diabetes geführt. In Einzelberichten wurde jedoch behauptet, dass diese neuen Arzneimittel eine krebserzeugende Wirkung haben, so dass die Anwender erheblich verunsichert worden sind. Diese tatsächlich äußerst beunruhigende Behauptung kann jedoch nicht durch Fakten belegt werden.

Allgemeines zur Sicherheit neuer Arzneimittel

Die Sicherheit neuer Arzneimittel wird jeweils durch eine vorgeschriebene Serie von Tests mit einzelnen Zellen oder Zellsystemen wie z. B. Inseln der Bauchspeicheldrüse untersucht. Bei Tieren, meistens zunächst bei Kleintieren, wird dann geprüft, ob der entsprechende Effekt auch am Ganzkörper eintritt und mit einer Reihe von entsprechenden Versuchen wird gezielt nach Nebenwirkungen gefahndet. Schließlich werden klinische Studien durchgeführt, bei denen es darum geht, unter sehr gut kontrollierten Bedingungen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu untersuchen. Dabei unterscheidet man die Phasen I, II, III und IV der klinischen Prüfung.

In klinischen Phase I-Studien wird eine sehr kleine Zahl von Patienten studiert, wobei die Arzneimittelwirkungen unter äußerst exakten wissenschaftlichen Untersuchungsbedingungen geprüft werden. Bei den Phase II- und Phase III-Studien werden begrenzte Zahlen von gut ausgewählten Patientengruppen mit definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien über Zeiträume von meist 4 Wochen bis zu einem Jahr untersucht und ausgewertet. In Phase IV-Studien werden sehr große Zahlen von Patienten eingeschlossen, wobei auch Möglichkeiten für bisher nicht bedachte Nebenwirkungen, Langzeitwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln geprüft werden.

Eine unabhängige und äußerst kritische, international zusammengesetzte europäische Behörde (EMA) entscheidet schließlich, ob alle formalen und wissenschaftlichen Kriterien für die Zulassung eines Arzneimittels erfüllt sind und ob die Vorteile für die Patienten bei der Zulassung dieses Arzneimittels die Nachteile bezüglich möglicher Nebenwirkungen überwiegen.

Schnell wirksame Insulinanaloga

Bei Injektion von Normalinsulin unter die Haut liegt das Insulin zunächst in Sechserblöcken (Hexamere) vor, aus denen die einzelnen Insulinmoleküle nur schrittweise und verzögert ins Blut gelangen. Dies hat den Nachteil, dass man zur Erzielung eines genügenden Insulinspiegels für die Mahlzeit das Insulin in der Regel 30 Minuten vor der

Mahlzeit spritzen muss. Außerdem macht die verzögerte Anflutung des Insulins aus dem Unterhautfettgewebe die Einhaltung von Zwischenmahlzeiten erforderlich; andernfalls besteht eine größere Gefahr für unliebsame Unterzuckerungen. Diese Probleme bestehen bei den schnell wirksamen Insulinanaloga in der Regel nicht. Sie können direkt zu den Mahlzeiten gespritzt werden und Zwischenmahlzeiten sind nicht mehr erforderlich.

Insulin „Lispro“ und auch Insulin „Aspart“ werden weltweit in großem Umfange angewandt. Für beide Insuline ergaben sich von klinischer Seite keinerlei Hinweise für eine vermehrte Toxizität oder gar eine krebserzeugende Wirkung. Umfangreiche Daten zeigen, dass die sogenannte Mitogenität, (d. h. die Fähigkeit, Zellteilungen und Zellveränderungen auszulösen) von Insulin „Lispro“ als auch von Insulin „Aspart“ mit der Mitogenität des Humaninsulins vergleichbar ist.

Basalinsuline

Bisher wurde bei der Insulintherapie die Basalrate von Insulin zur Abdeckung des Bedarfs zwischen den Mahlzeiten und insbesondere in der Nacht durch Verabreichung von NPH-Insulinen (trübe Basalinsuline) bewerkstelligt. Bei der intensivierten Insulintherapie müssen diese Insuline 2-mal am Tag und bei Verwendung der schnell wirksamen Insulinanaloga sogar meist 3-mal gespritzt werden. Der Nachteil der NPH-Verzögerungsinsuline besteht auch darin, dass sie in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis nach 4 bis 6 Stunden einen Spitzenspiegel erzeugen, so dass die Patienten dann Zwischenmahlzeiten zu sich nehmen müssen, um der Gefahr für eine Unterzuckerung zu begegnen. Außerdem haben viele Patienten bei Gabe von NPH-Insulin zur Nacht entweder Unterzuckerungen morgens gegen 4 Uhr und/oder sie haben einen erhöhten Nüchternblutzucker, weil in den späteren Morgenstunden die Insulinwirkung bereits nachlässt.

Das lang wirksame Insulinanalogon „Glargin“ (Lantus®) unterscheidet sich vom natürlichen Insulin dadurch, dass an Position 21 der A-Kette die Aminosäure Glycin eingefügt und der B-Kette in Position 30 zweimal die Aminosäure Arginin angehängt wurde. Diese Veränderungen bewirken insgesamt, dass das Insulin „Glargin“ im Unterhautfettgewebe deutlich verzögert in das Blut übertritt. Der Vorteil von Insulin „Glargin“ (Lantus®) besteht darin, dass es in der Regel einen gleichmäßigen Insulinspiegel über 24 Stunden aufrechterhält, ohne Gipfelspiegel zu erzeugen, gegen die man „anessen“ muss. Bei Verwendung von Insulin „Glargin“ ist die Gefahr für nächtliche Unterzuckerungen gegenüber NPH-Insulin deutlich reduziert und das sogenannte Dawn-Phänomen (erhöhter Nüchternblutzucker durch Nachlassen der Insulinwirkung in den Morgenstunden) wird kaum mehr beobachtet.

Sicherheit von Insulinanaloga

Die Sicherheit von Insulin „Glargin“ (Lantus®) ist durch zahlreiche klinische Studien belegt. Insulin „Glargin“ besitzt neben den Effekten am Insulinrezeptor eine geringfügig

höhere Bindungsfähigkeit für den IGF-I-Rezeptor, der einen Wachstumsreiz für Zellen vermittelt. Wenn man bestimmte Knochentumorzellen (Osteosarkom-Zell-Linie Saos/B10) untersucht, die 30 x mehr IGF-I-Rezeptoren als Insulinrezeptoren besitzen, so kann man eine vermehrte Teilungsrate dieser Zellen nachweisen. Bei anderen Zellen jedoch, die einen normalen Besatz an IGF-I-Rezeptoren besitzen, konnte eine solche vermehrte Teilungsrate unter Zugabe von „Glargin“ zu den Zellkulturen nicht beobachtet werden. Weiterhin ist zu erwähnen, dass selbst Insulinkonzentrationen, die bei „normalen“ Menschen nach einer Mahlzeit erzielt werden, an der og. Tumorzelllinie eine vermehrte Teilungsrate auslösen.

Wichtiger ist aber, dass auch umfangreiche Tieruntersuchungen zeigten, dass Insulin „Glargin“ bei Nagern auch über mehrere Jahre in bis zu 20facher Überdosis gegeben, keine Tumoren erzeugte und dass es auch beim Menschen keine solche Hinweise gibt.

Inzwischen werden in Deutschland immer mehr Diabetes-Patienten mit den neuen Insulinanaloga behandelt. Aufgrund der günstigen Effekte wird die Indikation jetzt zunehmend auch auf Typ 2 Diabetiker ausgedehnt. Dies ist gleichzeitig auch Verpflichtung für die Ärzte, weiterhin wachsam zu sein und gegebenenfalls unerwünschte Nebenwirkungen zu melden. Gleichwohl ist aber festzustellen, dass seit der segensreichen Einführung der Insulintherapie im Jahre 1922 durch „modifizierte Humaninsuline“ in Form von Rinderinsulin und Schweineinsulin keine krebserzeugende Wirkung der Insuline beobachtet werden konnte.

Diese Information wurde Ihnen überreicht durch: