

Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes: Gibt es Unterschiede im Vergleich zu herkömmlichen Insulinen?



Ob kurzwirksame Insulinanaloga für Menschen mit Typ-1-Diabetes gesundheitliche Vorteile gegenüber Humaninsulin haben, lässt sich derzeit nicht beurteilen. Auch ob ihre Anwendung den alltäglichen Umgang mit der Erkrankung erleichtern, bleibt offen.

Ob kurzwirksame Insulinanaloga für Menschen mit Typ-1-Diabetes gesundheitliche Vorteile gegenüber Humaninsulin haben, lässt sich derzeit nicht beurteilen. Auch ob ihre Anwendung den alltäglichen Umgang mit der Erkrankung erleichtern, bleibt offen.

Menschen mit Diabetes, die Insulin spritzen müssen, können zwischen verschiedenen Insulinalternativen wählen. Nur noch wenige Patienten benutzen Insulin, das aus der Bauchspeicheldrüse von Schweinen gewonnen wird. Die meisten Patienten verwenden heute gentechnisch hergestelltes Humaninsulin, dessen chemische Struktur dem Insulin aus der menschlichen Bauchspeicheldrüse entspricht. Eine Alternative sind die ebenfalls gentechnisch hergestellten Insulinanaloga. Ihre chemische Grundstruktur wurde so verändert, dass ihre Blutzucker senkende Wirkung etwas rascher einsetzt und kürzer anhält als die der Humaninsuline. Seit kurzem wird Insulin auch zum Einatmen (Inhalieren) angeboten. Wir berichten darüber hier (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.271.de.html>) . Mehr zum Thema Insulin und Diabetes können Sie in unserem Artikel (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.264.de.html>) oder Merkblatt (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.258.de.html>) lesen oder sich in unserem Film (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.268.de.html>) ansehen.

Alle Insuline werden nach ihrer Wirkungsdauer in drei Hauptgruppen eingeteilt: Dies sind kurzwirksames Insulin, mittellang wirksames und langwirksames Insulin. Kurzwirksame Insuline regulieren kurzfristige Blutzuckerschwankungen, die durch Mahlzeiten ausgelöst werden. Mittellang und langwirksame Insuline sorgen für den Grundbedarf an Insulin, die "Basalrate". Es stehen auch vorgefertigte Mischungen aus unterschiedlichen Insulinen zur Verfügung.

Aus der Medikamentengruppe der Insulinanaloga sind in Deutschland seit Mitte der 1990er Jahre drei kurzwirksame Insulinanaloga auf dem Markt: Dies sind Insulin Lispro (Handelsnamen "Humalog" und "Liprolog"), Insulin Aspart (Handelsname "NovoRapid") und Insulin Glulisin (Handelsname "Apidra"). Für Kinder sind nur Insulin Aspart und Insulin Lispro zugelassen.

Insuline im Vergleich

Forscher des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Gesundheitswesen (IQWiG) haben nach wissenschaftlich begründeten Antworten auf die Frage gesucht, ob kurzwirksame Insulinanaloga für Menschen mit Diabetes Vorteile gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin haben. Dabei hat das Institut zuerst die Therapie bei Typ-2-Diabetes geprüft, danach die Therapie bei Typ-1-Diabetes. Die Ergebnisse der Bewertung von Insulinanaloga bei Typ-2-Diabetes können Sie hier (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.270.de.html>) nachlesen.

Ein klarer Vorteil wäre es zum Beispiel, wenn sich durch die Verwendung eines Insulinanalogons schwere Unterzuckerungen, andauernde Überzuckerungen oder Folgeerkrankungen durch schlecht eingestellten Blutzucker besser vermeiden ließen als bei der Verwendung eines Humaninsulins. Ein weiterer Vorteil wäre es, wenn Insulinanaloga den alltäglichen Umgang mit der Erkrankung erleichtern könnten.

Bei einer vergleichenden Bewertung von Insulinen ist es wichtig, zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu unterscheiden: Beim Typ-1-Diabetes produziert die Bauchspeicheldrüse gar kein Insulin, beim Typ-2-Diabetes zu wenig, oder das Insulin wirkt nicht mehr richtig. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, die auf eine Insulintherapie angewiesen sind, treten plötzliche starke Blutzuckerschwankungen häufiger auf als bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Ein bestimmtes Medikament kann bei Typ-1-Diabetes deshalb eine ganz andere Bedeutung haben als bei Typ-2-Diabetes. Wenn ein neues Insulin von beiden Patientengruppen eingesetzt werden soll, muss es also auch an beiden Patientengruppen erprobt werden.

Entscheidende Vorteile eines Medikaments gegenüber einem anderen sollten in korrekt durchgeführten, über längere Zeit laufenden wissenschaftlichen Studien nachweisbar sein. Das IQWiG konzentrierte sich bei seiner Suche nach solchen Nachweisen auf die methodisch zuverlässigsten wissenschaftlichen Untersuchungen, die "randomisierten kontrollierten Studien". Wie schon bei der vorangegangenen Bewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga für Menschen mit Typ-2-Diabetes war die Suche aber nicht besonders ergiebig: Zwar gibt es in Fachzeitschriften eine Fülle von Veröffentlichungen über die Behandlung mit Insulinanaloga, doch nur wenige beschreiben eine direkte Gegenüberstellung unter vergleichbaren Bedingungen mit Humaninsulin über mehrere Monate. Um keine wichtige Information zu übersehen, fragte das IQWiG auch bei

den Herstellern der Insulinanaloga an, um so einige vorher nicht veröffentlichte Informationen zu erhalten.

Die ausgewerteten Studien

Die Wissenschaftler konnten acht vollständig veröffentlichte Studien mit insgesamt rund 2500 Teilnehmern berücksichtigen, in denen kurzwirksame Insulinanaloga mit Humaninsulin verglichen wurden. In zwei Studien wurde Insulin Aspart verwendet und in sechs Insulin Lispro. Eine weitere Studie mit knapp 700 Teilnehmern verglich zwei Insulinanaloga, Insulin Glulisin und Insulin Lispro, miteinander.

Alle Studien überprüften die Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mit mehrmaligem täglichen Spritzen von Insulin. Insgesamt wiesen die Untersuchungen zum Teil erhebliche methodische Mängel auf: Unter anderem wussten sowohl die Studienärzte als auch die Teilnehmer, wer mit welchem Medikament behandelt wurde. Zudem mussten die Teilnehmer, die Humaninsulin bekamen, im Gegensatz zu den Anwendern von Insulinanaloga einen zeitlichen Abstand von 30 bis 45 Minuten zwischen Spritzen und Essen einhalten. Diese Vorschrift entspricht jedoch nicht der alltäglichen Anwendungspraxis, denn die Mehrheit der Menschen, die Insulin spritzen, hält keinen festen Spritz-Ess-Abstand ein.

Keine der vorhandenen Studien dauerte länger als 12 Monate. Unter den veröffentlichten Studien gab es auch keine, die die langfristige Anwendung an Kindern und Jugendlichen überprüft hätte. Vorhandene unveröffentlichte Daten zu dieser wichtigen Frage wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt und konnten nicht ausgewertet werden. Es fanden sich zudem weder verwertbare Studien zur Anwendung von Fertigmischungen aus kurz- und langwirksamen Insulinanteilen noch zur Anwendung mit Insulinpumpen.

Die Ergebnisse

Aufgrund der Daten aus den untersuchten Studien lässt sich nicht beurteilen, ob eine Langzeitbehandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin das Risiko für Folgeschäden der Typ-1-Diabetes verringert, Krankenhausaufenthalte zu vermeiden hilft oder ob sie die Lebensdauer von Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflusst.

Die Ergebnisse im Einzelnen:

- **HbA1c-Wert:** Dieser Wert zeigt die mittlere Blutzuckerhöhe über etwa acht bis zwölf Wochen und gilt als Gradmesser für die Güte der Diabeteseinstellung. Wenn der HbA1c-Wert über lange Zeiträume hoch ist, ist auch das Risiko für diabetesbedingte Folgeerkrankungen erhöht. Studienteilnehmer, die Insulinanaloga verwendeten, wiesen im Vergleich zu denen, die Humaninsulin spritzten, keine wesentlichen Unterschiede in den HbA1c-Werten auf. Auch im Vergleich von Insulin Glulisin mit Insulin Lispro zeigten sich keine Unterschiede.
- **Über- oder Unterzuckerungen:** Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist es besonders wichtig, wie oft es im Verlauf der Behandlung zu solchen Ereignissen kommt. Überzuckerungen (Hyperglykämien) traten in allen Studien kaum auf. Die gefundenen Studien waren jedoch gar nicht darauf angelegt zu überprüfen, inwieweit Insulinanaloga Überzuckerungen vermeiden helfen. Zu Unterzuckerungen (Hypoglykämien) ließen die Studien nur Aussagen zu schwerwiegenden Ereignissen zu. Hier zeigte sich in keiner der 9 Studien ein Vorteil für eines der Insuline. Für nachts auftretende Unterzuckerungen ergab sich lediglich ein Hinweis auf eine leichte Überlegenheit von Insulin Lispro im Vergleich zu Insulin Glulisin.
- **Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit:** Nur in drei der Studien fanden sich Angaben zu diesen Kriterien. Da die Humaninsulin-Gruppe im Unterschied zur Insulinanalogon-Gruppe einen festen Spritz-Ess-Abstand einhalten musste, kann der gefundene leichte Vorteil von Insulin Aspart jedoch auch durch diese unterschiedliche Vorgabe bedingt sein.
- **Gewichtszunahme:** Für Menschen, die sich mit Insulin behandeln müssen, ist die mögliche Gewichtszunahme ein wichtiger Aspekt ihrer Therapie. Auch hier ergab sich in den zur Verfügung stehenden Studien kein Unterschied: Die Teilnehmer, die kurzwirksame Insulinanaloga gespritzt hatten, nahmen im Verlauf der Studien im Durchschnitt ebenso viel oder wenig zu wie diejenigen, die Humaninsulin einsetzten (im Mittel etwa 0,1 bis 6 kg).

- Langzeiteffekte: Weil die meisten Studien nur wenige Monate dauerten, lassen sie die wichtige Frage zu langfristigen Effekten der Insulinanaloga und ihren Auswirkungen auf mögliche Folgeerkrankungen unbeantwortet. Ein Problem, das auch von den Zulassungsbehörden diskutiert wird, ist die langfristige Wirkung der chemisch veränderten Insulinanaloga auf das Zusammenspiel der Hormone im menschlichen Körper.

Insgesamt kam das IQWiG zu der Bewertung, dass die vorhandenen, wissenschaftlich höherwertigen Studien keine gesundheitlichen oder anderen Vorteile der Insulinanaloga für Patienten mit Typ-1-Diabetes belegen. Die Frage, ob eines der Insuline dem anderen überlegen ist, muss deshalb offen bleiben. Alle gespritzten Insuline scheinen zumindest über kürzere Zeiträume ähnlich wirksam zu sein.

Die IQWiG-Analyse hat jedoch den Mangel an hochwertigen Langzeitstudien zu diesem wichtigen Thema deutlich gemacht. Zwar ist einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Lispro) bereits seit zehn Jahren zugelassen und wird vielfach eingesetzt. Dennoch bleiben die meisten wichtigen Fragen zur Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga aufgrund fehlender Daten unbeantwortet.

Autor: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Hinweis

Die vorliegende Gesundheitsinformation gibt die Inhalte des wissenschaftlichen Gutachtens des IQWiG wieder und ist keine leistungsrechtliche Bewertung der Behandlungsmethode, aus der Rückschlüsse auf die Kostenerstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung zulässig wären. Die Entscheidung über die Kostenübernahme diagnostischer und therapeutischer Verfahren ist per Gesetz dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorbehalten. Der Gemeinsame Bundesausschuss bezieht die Gutachten des IQWiG in seine Beschlussfassung ein. Informationen zu den Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erhalten Sie auf dessen Website unter www.g-ba.de (URL: <http://www.g-ba.de/>).

Glossar

Hormone

Hormone sind der Sammelbegriff für verschiedene Klassen von Botenstoffen des Körpers. Sie werden in bestimmten Organen oder Geweben gebildet und über das Blut- oder Lymphsystem im Körper verteilt. Hormone wirken nur an Stellen im Organismus, an denen die passenden Andockstellen vorhanden sind. Dadurch entwickeln Hormone auch ganz spezifische Wirkungen. Bekannte Hormone sind z.B. Insulin, Östrogene, Oxytocin, Vasopressin und Thyroxin. Viele medizinische Wirkstoffe imitieren die Wirkung von Hormonen.

Humaninsulin

Humaninsulin ist Insulin, wie es von der menschlichen Bauchspeicheldrüse produziert wird. Humaninsulin kann auch auf zwei verschiedene Arten industriell hergestellt werden: entweder mithilfe von Bakterien bzw. Hefen in gentechnischen Verfahren oder durch chemische Veränderung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse vom Schwein.

Insulinanaloga

Ein Insulinanalogon ist ein gentechnisch hergestelltes Insulin mit einer veränderten chemischen Struktur. Hierbei werden bestimmte Aminosäuren ausgetauscht. Je nachdem, welche Aminosäuren verändert sind, wirken Insulinanaloga schneller und kürzer als Normalinsuline bzw. langsamer und länger als NPH-Verzögerungsinsuline.

Insulin

Das Hormon Insulin wird in bestimmten Zellen der Bauchspeicheldrüse, den so genannten Betazellen, gebildet. Die Bauchspeicheldrüse setzt mehr Insulin frei, wenn wir Kohlenhydrate mit der Nahrung aufnehmen. Insulin führt dazu, dass die Blutglukose (Blutzucker) von der Leber oder den Muskeln aufgenommen, verwertet oder gespeichert wird. Außerdem fördert Insulin die Produktion von Eiweiß, fördert das Wachstum und reguliert den Fettstoffwechsel.

Insulinpumpen

Eine Insulinpumpe ist ein Gerät, das etwa so groß ist wie ein Mobiltelefon oder eine Zigarettenschachtel. Die Insulinpumpe trägt der Anwender außen am Körper. Im

Gerät befindet sich ein Insulinreservoir, das durch einen dünnen Schlauch (Katheter) mit einer Nadel verbunden ist. Der Anwender führt die dünne Nadel in das Unterhautfettgewebe ein. Das Gerät versorgt den Körper dann rund um die Uhr mit Insulin. Die Technik wird deshalb "kontinuierliche subkutane Insulininfusion" genannt. Auf Englisch heißt dies "continuous subcutaneous insulin infusion", die Abkürzung dafür lautet CSII. Die Insulinampulle der Pumpe kann schnellwirkendes Normalinsulin oder Insulinanaloga enthalten. Die Pumpe gibt regelmäßig eine vorprogrammierte Menge an Insulin ab, die über den Schlauch in das Unterhautfettgewebe und in die Blutgefäße gelangt (Basalrate). Zusätzlich zu jeder Mahlzeit drückt der Anwender auf einen Knopf der Pumpe und erhält zusätzliches Insulin (Bolos). Der Anwender bestimmt, wie viel Insulin er sich zuführt. Die Menge hängt davon ab, wie viel er isst und wie hoch sein Blutzuckerspiegel ist. Nach ein bis drei Tagen werden üblicherweise Nadel und Katheter gewechselt.

Spritz-Ess-Abstand

Der Spritz-Ess-Abstand ist der Zeitraum zwischen der Injektion des Insulins und dem Beginn des Essens.

HbA1c

HbA1c ist ein Teil des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin), an dem Glukosemoleküle (Blutzucker) chemisch anhaften können. Jeder gesunde Mensch hat eine bestimmte Menge von "verzuckertem" rotem Blutfarbstoff. Der Anteil von HbA1c beträgt normalerweise bis zu 6 Prozent. Die Höhe des HbA1c ist ein Zeichen dafür, wie gut der Blutzucker bei Diabetes eingestellt ist: Der HbA1c-Wert gibt an, wie hoch der Blutzucker in den letzten drei Monaten im Durchschnitt war und ob die Behandlung zufriedenstellend war oder ob sie verändert werden sollte.

Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse ist ein etwa 12 bis 18 cm langes Organ und liegt unterhalb des Magens quer im Oberbauch. Sie produziert einen Verdauungssaft mit Verdauungsenzymen, der durch einen Gang im Inneren der Bauchspeicheldrüse in den Darm fließt. Dort helfen die Enzyme bei der Verdauung zum Beispiel von Fett. Weiterhin liegen in der Bauchspeicheldrüse die Langerhans'schen Inseln mit verschiedenen Zellen, die Hormone für den Stoffwechsel produzieren. Die Hormone werden nicht wie die Verdauungsenzyme in

den Darm, sondern in das Blut abgegeben. In den Alphazellen entsteht das Glukagon, in den Betazellen das Insulin und in den Deltazellen das Somatostatin. Diese sind die drei wichtigsten Hormone für die Regulierung des Glukosestoffwechsels.

Insulinanalogon

Ein Insulinanalogon ist ein gentechnisch hergestelltes Insulin mit einer veränderten chemischen Struktur. Hierbei werden bestimmte Aminosäuren ausgetauscht. Je nachdem, welche Aminosäuren verändert sind, wirken Insulinanaloga schneller und kürzer als Normalinsuline bzw. langsamer und länger als NPH-Verzögerungsinsuline.

Therapie

Als Therapie (von „therapeia“, griechisch: Pflege, Heilung) wird in der Medizin die Behandlung von Krankheiten, einzelnen Beschwerden oder Verletzungen bezeichnet. Genauer sind damit die einzelnen Maßnahmen zur Behandlung einer Erkrankung gemeint. Diese Maßnahmen umfassen beispielsweise eine Änderung der Ernährungsweise, die Einnahme von Medikamenten, Operationen oder Krankengymnastik. Das Ziel einer Therapie ist Heilung oder zumindest eine Verbesserung der Beschwerden.

Quellen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht A05-02. Version 1.0.* Köln: IQWiG. März 2007. [Volltext (URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.html)]

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) obliegt von Gesetzes wegen die wissenschaftliche Bewertung des Nutzens, der Qualität und der Wirtschaftlichkeit von medizinischen Leistungen. Dazu gehören auch die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie die Herausgabe von Gesundheitsinformationen für Bürger und Patienten.

Wissenschaftliche Basis dieser Gesundheitsinformation

Unsere Informationen basieren primär auf so genannten systematischen Übersichten. Um ein objektives Bild über eine medizinische Maßnahme zu erhalten, ist eine systematische Übersicht notwendig. Hierzu werden zunächst die relevanten Fragestellungen formuliert. Zu diesen Fragen werden Forscher dann alle Studien zu diesem Thema suchen und auswerten.

Eine Liste der berücksichtigten wissenschaftlichen Literatur dieser Gesundheitsinformation finden Sie unter www.gesundheitsinformation.de.

Hinweis für die Nutzer:

Diese Gesundheitsinformationen wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt und veröffentlicht. Sie basieren auf der Bewertung der zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren wissenschaftlichen Literatur und anderer Informationsquellen.

Gesundheitsinformationen des IQWiG werden ausschließlich für Patienten in Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Informationen sollten nicht für die Erstellung eigenständiger Diagnosen verwendet werden, da sie eine Beratung zwischen Ärztin/Arzt und Patientin/Patient nicht ersetzen können und nicht ersetzen sollen.