

## Kurzwirksame Insulinanaloga: Sind sie für Menschen mit Typ-2-Diabetes besser als herkömmliche Insuline?



Es gibt keine ausreichenden Langzeitstudien, die zeigen könnten, ob kurzwirksame Insulinanaloga für Menschen mit Typ-2-Diabetes gesundheitliche Vorteile gegenüber Humaninsulin haben. Ebenso wenig sind zurzeit Aussagen über die langfristige Sicherheit der Insulinanaloga möglich.

**Es gibt keine ausreichenden Langzeitstudien, die zeigen könnten, ob kurzwirksame Insulinanaloga für Menschen mit Typ-2-Diabetes gesundheitliche Vorteile gegenüber Humaninsulin haben. Ebenso wenig sind zurzeit Aussagen über die langfristige Sicherheit der Insulinanaloga möglich.**

Menschen mit Diabetes, die Insulin spritzen müssen, haben mittlerweile die Wahl zwischen verschiedenen Insulinalternativen. Einige Patienten benutzen nach wie vor Schweineinsulin. Die Mehrzahl der Patienten verwendet heute gentechnisch hergestelltes Humaninsulin. Eine weitere Alternative sind die Insulinanaloga, von denen seit Mitte der 1990er Jahre mehrere zugelassen wurden. Mehr zum Thema Insulin und Diabetes können Sie in unserem Artikel (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.264.ru.html>) oder Merkblatt (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.258.ru.html>) lesen, oder in unserem Film (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.268.ru.html>) sehen.

Insulinanaloga sind künstliche Insuline, bei denen die Grundstruktur des Insulins verändert wurde. Diese Veränderungen sollen vor allem beeinflussen, wie rasch die Blutzucker senkende Wirkung nach der Injektion einsetzt und wie lange sie anhält.

Die Insuline werden nach der 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".

In Deutschland sind drei kurzwirksame Insulinanaloga auf dem Markt, die schneller und etwas kürzer wirken als herkömmliches Humaninsulin: Dies sind Insulin lispro (Handelsnamen "Humalog" und "Liprolog"), Insulin aspart (Handelsname "NovoRapid") und Insulin glulisin (Handelsname "Apidra").

Zusammen mit Forschern der Medizinischen Universität Graz gingen Wissenschaftler des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der Frage nach, ob kurzwirksame Insulinanaloga für Menschen mit Diabetes Vorteile gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin haben. Da sich die Behandlung des Typ-1- und Typ-2-Diabetes deutlich voneinander unterscheidet, konzentrierten sich die Wissenschaftler zunächst auf

Studien zum Typ-2-Diabetes.

## Insuline im Vergleich

Ein klarer Vorteil wäre es zum Beispiel, wenn Patienten durch die Verwendung eines speziellen Insulins Folgeerkrankungen durch schlecht eingestellten Blutzucker besser vermeiden könnten. Oder wenn sie starke Blutzuckerschwankungen vermeiden könnten, die zu spürbaren Unter- oder Überzuckerungen (Hypoglykämien beziehungsweise Hyperglykämien) führen. Ebenso wäre es aus Patientensicht ein Vorteil, wenn die Medikamente die Behandlung im Alltag erleichtern.

Es ist wichtig, zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu unterscheiden: Menschen mit Typ-1-Diabetes haben keine eigene Insulinproduktion mehr. Sie erleben unter einer Insulintherapie häufiger relativ starke Blutzuckerschwankungen als solche mit Typ-2-Diabetes.

Menschen mit Typ-2-Diabetes haben meist noch eigenes Insulin, das aber oft nicht mehr ausreichend wirkt. Sie haben eine "Insulin-Resistenz". Akute Blutzuckerschwankungen mit gefährlich niedrigen oder hohen Werten sind beim Typ-2-Diabetes deshalb viel seltener als beim Typ-1-Diabetes.

Die Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsformen sind so groß, dass ein bestimmtes Medikament für Patienten mit Typ-1-Diabetes eine ganz andere Bedeutung haben kann als für solche mit Typ-2-Diabetes. Deshalb müssen zum Beispiel neue Insuline auch an beiden Patientengruppen erprobt werden, wenn sie von beiden Patientengruppen eingesetzt werden sollen.

## Bewertung von Insulinen

Wenn ein Insulinanalogon gegenüber Humaninsulin für die Patienten definitive Vorteile hätte, müssten diese in korrekt durchgeführten wissenschaftlichen Studien nachweisbar sein. Dafür müsste eine auf längere Zeit ausgerichtete Studie mit betroffenen Patienten durchgeführt werden, was in vielen Bereichen der Medizin dem Standard entspricht: Zuerst werden freiwillige Teilnehmer für eine Studie gesucht. Diese werden nach dem Zufallsprinzip auf zum Beispiel zwei Gruppen aufgeteilt (man spricht hier von "randomisieren"). Der Zufall bietet die beste Gewähr, dass sich die Teilnehmer beider Gruppen zum Beispiel bezüglich der Schwere der Krankheit nicht unterscheiden.

Die Teilnehmer der einen Gruppe erhalten dann Humaninsulin, die der anderen Gruppe ein Insulinanalogon zur Behandlung. Weil die Randomisierung dafür gesorgt hat, dass die Behandlungsgruppen vor Beginn der Behandlung sehr ähnlich sind, lassen sich unterschiedliche Behandlungsergebnisse auch tatsächlich auf die Behandlungsmethoden zurückzuführen.

Aus diesem Grund konzentrierte sich das IQWiG auf solche methodisch zuverlässigsten wissenschaftlichen Untersuchungen. Die Suche war aber nicht besonders ergiebig: Zwar gibt es in Fachzeitschriften eine Fülle von Veröffentlichungen über die Behandlung mit Insulinanaloga, doch nur ein Bruchteil beschreibt 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 Insulin-Analoga an, um so einige vorher nicht veröffentlichte Informationen zu erhalten.

Letztlich konnte Insulin glulisin in zwei Studien mit insgesamt etwa 1800 Teilnehmern mit Humaninsulin verglichen werden. Zu Insulin lispro gab es fünf Vergleichsstudien mit insgesamt etwa 860 Teilnehmern. Zu Insulin aspart gab es zwar eine Studie, zu der allerdings die Daten nicht vollständig veröffentlicht wurden. Der Hersteller von Insulin aspart war nicht bereit, die Daten zur Verfügung zu stellen.

## Die Ergebnisse

Die Auswertung der Studien zeigte, dass nicht alle Voraussetzungen für einen direkten und ausführlichen Vergleich erfüllt waren. Zum Beispiel dauerten die Untersuchungen nicht lange genug, um beurteilen zu können, wie sich Insulinanaloga auf Folgeerkrankungen des Diabetes wie Augenschäden und Nierenschäden auswirken. Die Antwort, ob eines der Insuline dem anderen überlegen ist, muss deshalb offen bleiben.

Zudem wurden in den Studien die Medikamente nicht in neutralen Verpackungen bereitgestellt: Die Patienten und Studienärzte wussten, wer mit welchem Medikament behandelt wurde. Und schließlich wurde den Patienten, die Humaninsulin bekamen, ein fester Abstand zwischen Spritzen und Essen vorgeschrieben (Insulin musste zum Beispiel 30 bis 45 Minuten vor der Nahrungsaufnahme injiziert werden), was nicht unbedingt der üblichen Praxis entspricht.

Der HbA1c-Wert zeigt die mittlere Blutzuckerhöhe über etwa drei Monate und damit die Güte der Diabeteseinstellung an. Dabei gilt: Ein hoher HbA1c-Wert über lange Zeiträume bedingt ein höheres Risiko für diabetesbedingte Folgeerkrankungen. Patienten, die mit Insulinanaloga behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu denen, die Humaninsulin spritzen, keine wesentlichen Unterschiede in den HbA1c-Werten auf.

Wichtig ist aus Sicht der Patienten nicht zuletzt, wie oft es im Laufe der Zeit zu (schwerwiegenden) Über- oder Unterzuckerungen kommt. Hier zeigten sich im Vergleich keine Vorteile für eines der Insuline. Für nächtlich auftretende Unterzuckerungen ergab sich das gleiche Bild. Insgesamt kam das IQWiG deshalb zu der Bewertung, dass die vorhandenen, wissenschaftlich höherwertigen Studien keine gesundheitlichen Vorteile der Insulinanaloga für Patienten mit Typ-2-Diabetes belegen.

In einigen Studien wurden auch die Therapiezufriedenheit und die Lebensqualität der Teilnehmer verglichen. Erneut zeigten die Ergebnisse keinen eindeutigen Vorteil für einen der beiden Insulintypen.

## Sonstige Nebenwirkungen

Ein für Patienten mit Insulintherapie wichtiger Aspekt ist die Gewichtszunahme. 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 zu wie diejenigen, die Humaninsulin einsetzten (im Mittel etwa 2 bis 5 kg).

Weil die Studien nur wenige Monate dauerten, können sie keine Aussagen über die langfristige Sicherheit der Insulinanaloga machen. Dieses Problem wird auch von den Zulassungsbehörden diskutiert. Eine Sorge ist, dass Veränderungen des natürlichen Insulins dazu führen, dass sich das Gleichgewicht der Hormonwirkungen im Körper verschiebt und das veränderte Insulin nach dauerhafter Anwendung unerwünschte Folgen nach sich zieht. Letzte Unsicherheiten müssen nun durch die langfristige Beobachtung von Patienten ausgeräumt werden.

*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 [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) (URL: <http://www.g-ba.de/>).

## Glossar

### 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.

### 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.

### 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.

### Resistenz

Von einer Resistenz oder Widerstandsfähigkeit wird in der Medizin gesprochen, wenn ein Organismus zum Beispiel vor Viren oder Giften geschützt ist. Beim Menschen gibt es Resistenzen, die den Körper vor Infektionen schützen. Aber auch Krankheitserreger selbst können Resistenzen entwickeln. Zum Beispiel können Bakterien gegen Antibiotika resistent werden; diese Mittel wirken dann weniger gut oder gar nicht mehr gegen diese resistenten Bakterien.

## Quellen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04. Version 1.0.* Köln: IQWiG. Dezember 2005. [Volltext (URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_mellitus.html](http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.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](http://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.