

Lantus® und Levemir® – zwei neue, lang wirksame Insulinanaloga

Daniel Konrad; Michael Steigert*; Eugen J. Schoenle

Einführung

Die Entdeckung des Insulins durch Banting und Best 1922 revolutionierte die Behandlung des Typ 1 Diabetes. Die initial verwendeten gereinigten Insuline tierischer Herkunft hatten allerdings nur eine kurze Wirkdauer von einigen Stunden. Um den Insulinbedarf eines Patienten mit Typ 1 Diabetes lückenlos abdecken zu können, waren deshalb Insulininjektionen alle vier bis sechs Stunden notwendig. Die Entwicklung des ersten Verzögerungsinsulins (Protamin-Insulin) gelang Hagedorn 1936, welches in der Folge zum NPH-Insulin (NPH: Neutral-Protamin Hagedorn) weiterentwickelt wurde (z.B. Insulatard®, Humulin® N etc.). Der Zusatz von Neutral-Protamin Hagedorn führt zu einer verzögerten Absorption der Insulinmoleküle aus dem subkutanen Fett ins Blut. Auf ähnliche Weise verzögert auch der Zusatz von Zink (Insulin-Zink-Suspensionen, z.B. Lente®, Semi-Lente® etc.) die Absorption des Insulins.

Die Anwendung dieser Verzögerungsinsuline gewährte eine lückenlose Abdeckung des nächtlichen Insulinbedarfs und machte das klassische Zwei-Spritzen-Schema erst möglich. Das Wirkungsprofil dieser Insuline ist aber, besonders bei Kindern und Jugendlichen, nicht ideal, denn vier bis fünf Stunden nach Applikation von NPH-Insulin treten Plasma-Spitzenkonzentrationen auf, die vor allem nachts zu Hypoglykämien führen können. Da eine Steigerung der Insulin-Dosis nicht nur dessen Wirkdauer verlängert, sondern auch dessen Wirkungsmaximum verstärkt, wird die angestrebte Verbesserung der morgendlichen Blutzucker häufig durch das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien limitiert. Zusätzlich ist die Voraussagbarkeit der Wirkung der bisherigen Verzögerungsinsuline auf Grund von Absorptionsschwankungen äussert schwierig dies ist insbesondere bei den Insulin-Zink-Suspensionen der Fall. Die Entwicklung neuer Insuline mit stabileren und längeren Wirkungsprofilen war deshalb seit langem wünschenswert. Die Re-

alisation solcher Insuline wurde dank moderner Gentechnologie möglich und in den letzten zwei Jahren kamen zwei neue, lang wirksame Insulinanaloga – Lantus® und Levemir® – auf den Schweizer Markt. Erste Erfahrungen mit diesen beiden Insulinen bei Kindern und Jugendlichen wollen wir hier vorstellen.

Lantus® (Glargin)

Lantus®, hergestellt von der Firma Aventis, war das erste dieser neuen Langzeit-Insuline. Lantus® unterscheidet sich vom nativen Humaninsulin durch zwei Strukturveränderungen: in Position 21 der A-Kette wurde Arginin gegen Glycin ausgetauscht und an das C-terminale Ende der B-Kette wurden zwei Argininmoleküle angefügt. Dadurch wird eine Veränderung des isoelektrischen Punktes und eine veränderte Löslichkeit des Moleküls erreicht: im sauren pH ist Glargin in Lösung, im subkutanen pH-neutralen Gewebe mikroprecipitiert es. Aufgrund des sauren pH-Wertes der Injektionslösung kann Lantus® nicht mit anderen (pH-neutralen) Insulinen gemischt werden. Das Wirkungsprofil von Lantus® unterscheidet sich wesentlich von demjenigen der NPH-Insuline. Während das Wirkungsmaximum bei den NPH-Insulinen drei bis sechs Stunden nach subkutaner Injektion erreicht wird und die Wirkung anschliessend – speziell bei jüngeren Kindern – bald nachlässt, findet sich bei Lantus® ein flacheres Wirkungsprofil ohne eigentliche Plasma-Spitzenkonzentration. Zudem kann die Wirkung bis 24 Stunden nach der Injektion anhalten. Somit weist Lantus® ein nahezu ideales Wirkungsprofil für ein Basis-Insulin auf und ist die ideale Ergänzung zu den schnell wirksamen Insulinanaloga (Aspart oder Lispro) beim Basis-Bolus-Insulintherapie-Schema. Jedoch nicht bei allen Patienten, vor allem bei jüngeren Jugendlichen, hält die Wirkung von Lantus® über 24 Stunden an, was sich in einem Blutzuckeranstieg in den späten Nachmittagsstunden äussert (bei Lantus®-Injektion vor Bettruhe). Bei diesen Patienten muss daher Lantus® zweimal pro Tag verabreicht werden, um eine lückenlose Abdeckung des Insulinbasisbedarfs zu gewährleisten.

Am Kinderspital in Zürich verwendeten wir Lantus® erstmals im Rahmen einer internationalen, multizentrischen Phase III-Studie. Adoleszente und junge Erwachsene, die alle mit einem Basis-Bolus-Schema eingestellt waren, erhielten nach initialer Randomisierung entweder Lantus® oder wie bis anhin ein NPH-Insulin. Bei der Mehrzahl der Patienten in der Lantus®-Gruppe stellte sich rasch eine signifikante Verbesserung der morgendlichen Blutzuckerwerte ein und die zum Teil ausgeprägten und erratischen morgendlichen Blutzuckerschwankungen stabilisierten sich deutlich. Zudem nahm die Häufigkeit nächtlicher oder morgendlicher Hypoglykämien ab. Nicht alle Patienten schienen aber vom Wechsel auf Lantus® zu profitieren. Insbesondere bei Patienten mit häufig wechselndem Insulin-Tagesbedarf, beispielsweise bei sportlich sehr aktiven Jugendlichen, erwies sich Lantus® zum Teil als nachteilig, da eine kurzfristige Verminderung des bereits injizierten basalen Insulins nicht möglich ist. In diesen Situationen kann allenfalls mittels einer Reduktion des kurz wirksamen Insulins oder einer vermehrten Kohlenhydratzufuhr der verstärkten Insulinsensitivität bei sportlicher Aktivität entgegengewirkt werden. Klinische Studien bei erwachsenen und adoleszenten Patienten mit Typ 1 Diabetes haben im Vergleich zu den NPH-Insulinen eine signifikante Abnahme von nächtlichen Hypoglykämien aufzeigen können, eine Verbesserung der HbA1c-Werte trat aber in der Regel nicht auf.

Levemir® (Detemir)

Die verzögerte Wirkung eines Insulinanalogons war bisher abhängig von dessen Absorptionsgeschwindigkeit aus dem subkutanen Fettgewebe ins Blut. Dies trifft für das von der Firma NovoNordisk entwickelte Levemir® nicht zu. Im Gegensatz zu allen anderen lang wirksamen Insulinen wird Levemir nach subkutaner Injektion relativ schnell in die Blutbahn absorbiert, bindet sich dann aber an Albumin, von wo es langsam wieder abgegeben wird. Diese Bindung an Albumin wird durch folgende strukturelle Veränderungen am Insulin-Molekül erreicht: Threonin in Position 30 der B-Kette wurde entfernt und Lysin in Position 29 acetyliert. Diese angehängte C14-Fettsäure erlaubt die Bindung des Insulins an Albumin. Gemäss unserer Erfahrung lässt sich Levemir® nicht mit kurz wirksamen Insulinen mischen, da die letzteren hierbei ihren schnellen Wirkungseintritt zu

* Aktuelle Adresse: Kinderklinik, Kantonsspital, Spitäler Chur AG, Chur

Vorteile	Nachteile
Stabileres Wirkungsprofil ohne ausgeprägtes Wirkungsmaximum	Fehlende Mischbarkeit mit anderen Insulinen
Bessere morgendliche Blutzuckerwerte	Verwechslungsgefahr mit kurz wirksamen Insulinen
Weniger Hypoglykämien	Eingeschränkte Steuerbarkeit bei Sport

Tabelle: Vorteile/Nachteile von Levemir® und Lantus® im Vergleich zu NPH-Insulinen

verlieren scheinen. Zudem besteht aufgrund der klaren Lösung eine gewisse Verwechslungsgefahr mit den kurz wirksamen Insulinen, da sich bis anhin alle Verzögerungsinsuline in trüber Lösung präsentierten; dasselbe gilt auch für Lantus®.

Ein wesentlicher Nachteil der NPH-Insuline ist die intraindividuelle Absorptions-Unregelmässigkeit aus der subkutanen Fettschicht, die oft zu unvorhersehbaren Hypoglykämien führt. Bei Levemir® fehlen diese Absorptionsschwankungen weitgehend. Entsprechend resultieren stabilere nächtliche Blutzuckerprofile. Ähnlich dem Lantus® kann die Wirkung bis 24 Stunden nach der Injektion anhalten. Aber auch für Levemir® gilt, dass bei einem Teil der Patienten die Wirkdauer kürzer ist, weshalb es in diesen Fällen zweimal pro Tag verabreicht werden muss.

Levemir® ist seit dem 1. März 2004 in der Schweiz zugelassen, wir konnten jedoch bereits vorher, im Rahmen einer klinischen Phase III-Studie, Erfahrungen mit diesem neuen lang wirksamen Insulinanalogon sammeln. Ähnlich wie bei Lantus® trat bei der Mehrzahl der Jugendlichen, welche Levemir® erhielten, eine rasche und signifikante Verbesserung der morgendlichen Blutzuckerwerte ein und die zum Teil ausgeprägten und erratischen Blutzuckerschwankungen stabilisierten sich deutlich. Zudem nahm die Häufigkeit nächtlicher oder morgendlicher Hypoglykämien ab. Diese Beobachtungen stimmen mit mehreren klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes überein.

Auch im Kleinkindesalter machten wir bisher gute Erfahrungen mit Levemir®. Charakteristisch für diese Altersgruppe sind starke Blutzuckerschwankungen, die eine gute Blutzuckereinstellung mit dem herkömmlichen Zwei-Spritzen-Schema bei einem Teil der Patienten sehr schwierig gestalten. Ein Hauptgrund für diese Schwankungen sind die bereits erwähnten intraindividuellen Absorptionsunregelmässigkeiten der NPH-Insuline speziell bei jüngeren Kindern. Bei diesen Kindern teilen wir die Abendspritze auf, das

heisst Applikation eines rasch wirksamen Insulinanalogons (z.B. Insulin Aspart oder Lispro) vor dem Abendessen und von Levemir® vor Bettruhe. Die Morgenspritze besteht aus einer Mischung von Normalinsulin und NPH-Insulin. Dieses Schema wird dem Bedarf nach Zwischenmahlzeiten bei Kindern gerecht. Die Blutzuckerwerte stabilisieren sich oft auch tagsüber und Hypoglykämien treten ebenfalls seltener auf, speziell nachts. Dies kann insbesondere auch zu einer Verbesserung der sozialen/familiären Situation führen, da die nicht voraussagbaren Blutzuckerschwankungen beim Kind nicht selten zu Stresssituationen bei den Eltern führen. Längere Verläufe sind allerdings notwendig, um den Effekt dieser neueren Behandlungsstrategien auf die Blutzuckereinstellung und das HbA1c schlüssig beurteilen zu können. Erste Erfahrungen deuten aber auf eine Verbesserung hin.

Gemäss unseren ersten Erfahrungen scheint Levemir® bei Patienten mit häufig wechselndem Insulintagesbedarf, beispielsweise bei sportlich sehr aktiven Jugendlichen, besser geeignet zu sein als Lantus®. Möglicherweise hängt dies mit der fehlenden subkutanen Depot-Bildung zusammen.

Schlussfolgerungen

Die Insulinbehandlung bei Kinder und Jugendlichen ist eine nicht zu unterschätzende und manchmal schwierige Angelegenheit. Wichtig ist dabei die individuelle Anpassung der verschiedenen Therapie-Schemata an den jeweiligen Patienten. Bei Kleinkindern sind multiple tägliche Insulin-Injektionen nicht wünschenswert, obwohl der Bedarf nach häufigen Zwischenmahlzeiten ein solches Regime bevorzugen würde. Hier hat sich die morgendliche Applikation einer individuellen Mischung, bestehend aus einem kurz wirksamen Insulin und NPH-Insulin, bewährt, mit der sich Frühstück, Mittagessen und Zwischenmahlzeiten am Vormittag und Nachmittag abdecken lassen. Bei einem Teil der Patienten treten aber auf Grund von Ab-

sorptionsunregelmässigkeiten des NPH-Insulins kaum zu beherrschende Blutzuckerschwankungen auf. Auch bei älteren Kindern und Jugendlichen mit NPH-Insulin kann es aus dem gleichen Grund zu unvorhersehbaren, besonders nächtlichen Hypoglykämien kommen. In diesen Fällen können die neuen lang wirkenden Insulinanaloga Lantus® und Levemir® hilfreich sein, da Absorptionsschwankungen fehlen, was in stabileren nächtlichen Blutzuckerprofilen resultiert. Die neuen Insulin-Analoge Lantus® und Levemir® sind deshalb nicht als Ersatz des NPH-Insulins, sondern als Ergänzung zu diesem zu sehen.

Referenzen

- 1) Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 2005–2006.
- 2) Home PD, Ashwell SG. An overview of insulin glargine. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18, Suppl 3: S57–63.
- 3) Barnett AH. A review of basal insulins. Diabet Med 2003; 20(11): 873–885.
- 4) Danne T, Lupke K, Walte K, von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3087–3092.
- 5) Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. Diabetologia 2004; 47: 622–629.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Eugen J. Schoenle
Abteilung f. Endokrinologie u. Diabetologie
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
Tel. 044 266 7309

eugen.schoenle@kispi.unizh.ch