

Jahrgang 25

Nummer 9/2003

Insulin-Glargin (E. Gysling) 33

Ein gentechnisch hergestelltes Insulin, das sich durch eine lange Wirkungsdauer und einen flachen Spiegelverlauf auszeichnet. Es ist ähnlich wirksam wie das bisher bekannte NPH-Depotinsulin, verursacht jedoch weniger nächtliche Hypoglykämien. Es ist aber noch ungenügend bekannt, wie es sich langfristig auswirkt.

Adalimumab (UP. Masche) 35

Wie Infliximab und Etanercept ist Adalimumab ein TNF- α -Blocker, der zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden kann. Im Vergleich mit Placebo ist Adalimumab signifikant gegen die Arthritis-Symptome wirksam. In Anbetracht der immunsuppressiven Wirkung sind aber in der Regel bewährtere Basistherapeutika vorzuziehen.

Synopsis

Insulin-Glargin

E. Gysling

Insulin-Glargin (Lantus[®]) ist ein vom Humaninsulin abgeleitetes, gentechnisch hergestelltes Insulin mit einer langen Wirkungsdauer.

Chemie/Pharmakologie

Insulin-Glargin wird mittels rekombinanter Gentechnologie aus Zellkulturen von *E. coli* hergestellt. Im Vergleich mit dem Humaninsulin ist bei diesem Analoginsulin an der Position 21 der A-Kette Asparagin durch Glycin ersetzt; ferner sind am C-Ende der B-Kette 2 Argininmoleküle angefügt. Insulin-Glargin ist in saurem Milieu löslich; die *Injektionslösung* ist im Gegensatz zu anderen langwirkenden Insulinen *völlig klar*. Nach der Injektion wird es im subkutanen Gewebe neutralisiert und bildet dann amorphe kleine Präzipitate. So wird erreicht, dass dieses Insulin nur langsam resorbiert wird, was zu einer langen Wirkungsdauer führt.¹

Insulin-Glargin bindet sich wie normales Humaninsulin an die Insulinrezeptoren und löst grundsätzlich auch dieselben physiologischen und biochemischen Reaktionen wie Humaninsulin aus. In Bezug auf den «Insulin-like Growth Factor 1» (IGF-1), der mitogene Insulin-Wirkungen vermittelt, findet sich *in vitro* ein Unterschied: Insulin-Glargin weist eine höhere Affinität zu diesem Rezeptor auf als Humaninsulin.¹ Bei männlichen Mäusen und Ratten fanden sich nach längerer Behandlung mit hohen Dosen maligne Histiozytome an den Injektionsstellen; die meisten Tierversuche ergaben jedoch keine Hinweise auf eine tumorstimulierende Wirkung.² Die klinische Relevanz der höheren Affinität zu IGF-1 ist nicht geklärt.

Pharmakokinetik

Gegenüber den Depotinsulinen (wichtigstes Beispiel: «Neutral Protamine Hagedorn», NPH, z.B. Insulatard[®] HM) wird Insulin-Glargin nach subkutaner Injektion langsamer resorbiert: die Wirkung setzt daher erst nach etwa 1½ Stunden ein, während dies für NPH-Insulin bereits ungefähr nach einer Stunde der Fall ist. Bei gesunden Versuchspersonen wurde Insulin-Glargin bei der Injektion in den Arm, in das Bein oder unter die Bauchhaut ähnlich gut resorbiert.

Insulin-Glargin ergibt *über fast 24 Stunden gleichmässige Spiegel*; NPH- und andere Depotinsuline dagegen erreichen nach einigen Stunden ein Spiegelmaximum (und damit auch ein Wirkungsmaximum), anschliessend fallen die Spiegel ab. Der gleichmässige Spiegelverlauf unter Insulin-Glargin gleicht demjenigen, der mit einer subkutanen Insulinpumpe erreicht wird.³ Ebenfalls ähnlich wie bei der Anwendung einer Insulinpumpe ist unter Insulin-Glargin eine geringere interindividuelle Variation der Spiegel als unter bisher verwendeten Depotinsulinen zu beobachten. Im subkutanen Gewebe und im Blut können neben Insulin-Glargin auch zwei aktive Metaboliten nachgewiesen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine längerfristige Kumulation des Insulins im Blut.

Pharmakokinetik-Daten zur Anwendung bei Kindern oder bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion fehlen.

Klinische Studien

Insulin-Glargin ist sowohl bei Typ-1-Diabetes als auch bei Typ-2-Diabetes untersucht worden; zahlreiche Studien sind allerdings bisher noch nicht ausführlich veröffentlicht worden (nur als Abstracts verfügbar).

Typ-1-Diabetes

Bei Typ-1-Diabetes wurde Insulin-Glargin fast ausschliesslich als Alternative zu *ein- oder zweimal verabreichtem NPH-Insulin* untersucht. In den randomisierten Studien, die grund-