

Stellungnahme zum Vorbericht

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1
(vorläufige Nutzenbewertung)
[Auftrag A05/02]
Version 1.0
Stand: 28.08.2006

Ich bin der Auffassung, dass Insulinanaloga nicht in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen werden sollten, weil es kein Nutzen im Gegensatz zu Humaninsulin bringt. Was aber in dem Bericht fehlt, sind Hinweise auf die Einstellung der Patienten mit tierischen Insulinen insbesondere das Semilente. Viele Patienten sind noch auf dieses Insulin angewiesen bzw. vertragen nur tierische Insuline. Im nachfolgenden Text möchte ich dies näher erläutern:

1. Analoga

Die Diskussion über den verkürzten Spritz- Essabstand ist Unfug. Denn es kommt hier nicht auf das Insulin an, sondern auf den Blutzuckerwert. Abgesehen davon ist bestätigt, dass Analoga krebsfördernd ist. Das fehlt auch in dem Vorbericht. Im Anhang habe ich dazu eine Erklärung beigefügt. Entsprechende Studien gibt es auch bei Novo Nordisk, die aber von der besagten Firma nicht herausgegeben werden.

2. Humaninsulin

Manche Menschen haben große Probleme bei der Umstellung auf Humaninsulin. Hierzu möchte ich bemerken, dass diesen Menschen, die Alternative geboten wird, sie wieder auf tierisches Insulin zurückzustellen. Zu nennen ist hier u. a. die fehlende Hypoglykämiewahrnehmung. Denn das Humaninsulin ist kein menschliches Insulin, sondern wird synthetisch gewonnen. Während bei Humaninsulin den aus mit menschlicher DNA verbundenen Colobakterien (Lilly) oder Bäckerhefe (Novo Nordisk) Bestandteile tierischen Ursprungs beigefügt werden, die da sind : Schweinepankreas, Schweinegelatine, Casein von Kuhmilch, Rinderextrakt, Lachs, Vogelfedern zur Herstellung von L-Threonin (siehe EMEA zu jedem Humaninsulinpräparat: Scientific Discussion: Virals safety and TSE assessment), ist das Insulinanaloga ein reines gentechnisches Erzeugnis. Auch dazu finden Sie die nötigen Infos im Anhang. Eine Gruppe von Diabetiker kommt weder mit Human- noch mit Analoginsulin zurecht.

3. Tierische Insuline

Die logische Alternative liegt also auf der Hand, dass Menschen die auch mit Humaninsulin nicht zurecht kommen auf tierische Insuline zurückgestellt werden. Selbst die WHO empfiehlt die Rückumstellung auf tierisches Insulin bei fehlender Hypoglykämiewahrnehmung unter Humaninsulin. Auch dazu finden Sie einige Unterlagen im Anhang. Deswegen sollten tierische Insuline wieder in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen werden. Tierische Insuline dürfen laut §73(3) AMG aus dem Ausland importiert werden. Bei Auslandsapotheken, wie Runge Pharma können tierische Insuline schon ab 13 Euro pro Ampulle bestellt werden. Da es hier nun mal um die Kosten geht, dürfte dieses Angebot wohl sehr entgegenkommend sein. Semilente Insuline sind zum Beispiel aus Polen verfügbar. Damit fallen auch die teuren Hypoglykämiewahrnehmungstrainings bei Humaninsulin weg.

Der Rückzug natürlicher tierischer Insuline und die jetzige Präsenz des Analogas haben nur einen marktstrategischen Vorteil für die Pharmaindustrie und dienen nicht zum Wohle des Patienten. Die Ärzte und Krankenkassen wurden absichtlich nicht über die weitere Verfügbarkeit tierischer Insuline aufgeklärt, da die Pharmaindustrie nur ihre teuren Produkte an den Mann bringen will, die für den Patienten keine nennenswerten Vorteile bringt. Hinzu kommt, dass unter gentechnischen Insulinen, wie Analoga, zu viele Blutzuckermessungen am Tag erforderlich sind, damit man den Stoffwechsel im Griff behält. Die Folge davon ist ein erhöhter Bedarf an Teststreifen, welches auch nicht gerade zur Kostensenkung beiträgt.

Daniel Györe

Anhänge zur Stellungnahme betreffe:

**Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des
Diabetes mellitus Typ 1**

- Vorbericht -

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag A05/02]

Version 1.0

Stand: 28.08.2006

- Erklärung zum krebsfördernden Potential von Insulinanaloga
- Kaliumstoffwechsel in der Hypoglykämie (Unterzuckerung)
- Herstellung des Insulins
- Empfehlung der WHO zur Umstellung auf tierisches Insulin bei fehlender Hypoglykämiewahrnehmung
- BfArM Pressemitteilung

Kaliumstoffwechsel in der Hypoglykämie (Unterzuckerung)

von K.-G. Petersen, K.J. Schlüter, L. Kerp

Auszug aus MMW Medizin Verlag GmbH München Supplement 1/1983

Biosynthetisches Humaninsulin und chromatographisch gereinigtes Schweineinsulin gleicher Galenik wurden an gesunden männlichen Probanden verglichen. Intravenöse Insulin-Belastungen mit einem Bolus von 0,1 Einheit pro Kilogramm zeigten einen identischen Glukose-Abfall bei beiden Insulinen. Der initiale Abfall des Serum-Kaliums ist bei beiden Insulinen ebenfalls gleich. In der gegenregulatorischen Phase der Hypoglykämie (20.-25. Minute) ist der Abfall des Serum-Kaliums nach Humaninsulin geringer als nach Schweineinsulin. Ursächlich dafür ist die geringere Adrenalin-Antwort auf die Hypoglykämie unter Humaninsulin.

Potassium Metabolism during in Hypoglycemia. Human Insulin versus Pork Insulin: Biosynthetic human insulin and chromatographically purified pork insulin of identical information have been compared in healthy male subjects. Intravenous insulin-tolerance tests with bolus injections of 0,1 U/kg BW showed an identical decrease of glucose following both insulins. The initial decrease of serum potassium was also similar with both insulins. During the counterregulatory period of hypoglycemia (20. to 25. minute) there was a less pronounced decrease of serum potassium following human than following porcine insulin. The different effects of human and porcine insulin on the short term distribution of whole body potassium are caused by the less pronounced secretion of epinephrine in response to human insulin.

Erklärung zum krebsfördernden Potential von Insulinanaloga

Diabetologie 2006; Artikel 238,
1:S23-S172 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York - ISSN 1861-9002
Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie,
Düsseldorf, Germany

Das IGF-1 Rezeptorsystem vermittelt ein erhöhtes mitogenes Potential von Insulinanaloga in humanen Fibroblasten und koronaren glatten Muskelzellen

Einleitung:

Die Bedeutung des IGF-1 Rezeptors (IGF-IR) für die verstärkte mitogene Aktivität von Insulinanaloga ist bisher unklar. Hier wurde die Rolle des Rezeptors bei der Vermittlung mitogener Effekte an humanen Primärzellen untersucht.

Methoden:

Fibroblasten (Fib) und koronare glatte Muskelzellen (SMC) (je 2 Spender) wurden mit Insulinanaloga bzw. Insulin inkubiert und die DNA-Synthese gemessen. Die Expression diverser Signalproteine des IGF-1 Rezeptorsystems wurde untersucht, der IGF-IR mittels siRNA reduziert und Akt- und Erk-Aktivierung sowie DNA-Synthese analysiert.

Ergebnisse:

AspB10 Insulin und Glargin stimulieren die DNA-Synthese 2-3fach stärker als Insulin in je einem Spender der beiden Zelltypen. Bei dem Fib Spender waren Lispro und Aspart equipotent zu Glargin, nur Glulisin unterschied sich nicht von Insulin. Das verstärkte mitogene Potential der Insulinanaloga korrelierte mit dem Expressionslevel von IGF-IR (Fib 1 und 2: $119 \pm 47\%$ vs. $49 \pm 15\%$, SMC 1 und 2: $207 \pm 48\%$ vs. $39 \pm 13\%$) und IRS-1 (Fib 1 und 2: $91 \pm 26\%$ vs. $23 \pm 7\%$, SMC 1 und 2: $39 \pm 16\%$ vs. $6 \pm 1\%$). Mittels siRNA wurde der IGF-IR zu $>95\%$ reduziert, die Expression des Insulinrezeptors blieb dabei gleich. Unter diesen Bedingungen reduzierte sich die Akt-Aktivierung durch IGF-1, AspB10 Insulin und Glargin um 72, 58 bzw. 40%, die durch Insulin blieb unverändert. Dagegen war die Erk Phosphorylierung für alle Peptide vor und nach Silencing des IGF-IR gleich. Die verstärkte Stimulation der DNA-Synthese durch IGF-1 und Glargin wurde nach dem Ausschalten des IGF-IR auf das Niveau der Insulinwirkung reduziert.

Schlußfolgerung:

Die Signaltransduktion über IGF-1/Akt spielt im Gegensatz zu Erk in der Vermittlung des mitogenen Effekts der Insulinanaloga eine wichtige Rolle. Normales Insulin stimuliert die DNA-Synthese ausschließlich über Aktivierung des Insulinrezeptors, die Insulinanaloga hingegen lösen Signaltransduktion durch den IGF-1 Rezeptor aus. Es wird vorgeschlagen, dass das individuelle Expressionsniveau des IGF-IR Systems als kritische Determinante des mitogenen Potentials von Insulinanaloga fungiert.

Herstellung des Insulins

Tierische Insuline werden durch saure (pH 1-3), wäßrige Alkohollösung aus gefrorenen Pankreata extrahiert. Humaninsuline können semisynthetisch aus Schweineinsulin durch Transpeptidierung an der Position B30 mit Ersatz des Alanins durch Threonin (B. Braun und ratiopharm) oder - wie auch die Analog-Insuline - gentechnologisch über *E. coli* (Lilly, Aventis), oder *Saccharomyces cerevisiae* (Novo Nordisk) hergestellt werden. Im weiteren werden diese Präparate mit unterschiedlichen Verfahren (z. B. mehrfache Kristallisation, Chromatographie, Elektrophorese, Gelfiltration) gereinigt. Aus den Herstellungsverfahren können unterschiedliche Verunreinigungen resultieren, die heute jedoch maximal im ppm-Bereich anzusiedeln sind [Belling,2000].

Auszug aus
Diabetologie Kompakt, Kapitel 2.5 Insulin
E. v. KRIEGSTEIN (Bad Bevensen), H. SCHATZ (Bochum)

Definition Humaninsulin und deren Herstellung in der Übersicht

Humaninsulin ist das menschliche Hormon Insulin. Es unterscheidet sich in einigen Aminosäuren von therapeutisch verwendeten Insulinen. Dazu gehört tierisches Insulin, z. B. vom Rind oder Schwein, und synthetisch hergestellte Insulinanaloga.

Humaninsulin ist ein mit rDNA Technik hergestelltes Insulin, das dem natürlichen, in der menschlichen Pankreas produziertem Insulin, nachempfunden ist. Bei der rDNA Technik zur Herstellung von Insulin wird das Gen für Insulin aus menschlichen Zellen isoliert und neu verbunden mit bakterieller DNA (*Escherichia coli*) oder DNA von Hefepilzen (*Saccharomyces cerevisiae*), so dass diese gentechnisch "umprogrammierten" Bakterien oder Hefepilze Humaninsulin produzieren können. Humaninsulin weicht wie natürliches, menschliches Insulin in einer Aminosäure ab von Schweineinsulin und in drei Aminosäuren von Rinderinsulin. Alle Humaninsuline enthalten primäre und sekundäre (zelluläre, storage of cell banks) Bestandteile tierischen Ursprungs. Diese sind Schweinepankreas, Schweinegelatine, Rinderextrakt, Casein von Kuhmilch, Lachs, Vogelfedern zur Herstellung von L-Threonin (siehe EMEA Präparatinformationen unter Scientifics Discussions: Viral Safety and TSE Assessment). Humaninsuline haben die bis 1982 ausschließlich verwendeten tierischen Insuline nahezu vollständig abgelöst. Für Diabetiker mit einer Unverträglichkeit gentechnisch hergestellter Humaninsuline ist der Import tierischer Insuline möglich (Bfarm Pressemitteilung 12/05 vom 28. Juni 2005).

Humaninsulin lässt sich durch unterschiedliche Herstellungsverfahren gewinnen:

1. Biotechnische semisynthetische Herstellung aus Schweineinsulin
2. Gentechnische Herstellung von rekombinanten Insulin

zu 1. Semisyntese aus Schweineinsulin

Human- und Schweineinsulin unterscheiden sich nur in der letzten Aminosäure der B-Kette. Humaninsulin trägt an dieser Position Threonin, während Schweineinsulin die Aminosäure Alanin enthält. Durch eine Transpeptidierung wird Alanin gegen Threonin ausgetauscht und somit aus Schweineinsulin biotechnologisch Humaninsulin hergestellt.

zu 2. Gentechnische Herstellung

Die gentechnische Insulinherstellung ist nicht auf tierisches Ausgangsmaterial angewiesen, was die Kosten erheblich einschränkt und die Produktion effektiviert. Zur gentechnischen Herstellung von Insulin verwendet man eine synthetisch hergestellte DNA, die nicht dem humanen Insulin Gen entspricht. Die Aminosäuresequenz wird dem verwendeten Expressionsorganismus angepasst, um eine effektive Expression zu erlangen.

Quellen:
DDZ, Online-Lexikon Wikipedia

Empfehlung der WHO zur Umstellung auf tierisches Insulin bei fehlender Hypoglykämiewahrnehmung

WHO Essential Medicines Library - EMLib

WHO Model Formulary English edition 2004 Hormones and other endocrine drugs and contraceptives
Insulins and other antidiabetic drugs

Insulin

Appropriate insulin regimens should be worked out for each patient. Insulin requirements may be affected by variations in lifestyle (diet and exercise)—drugs such as corticosteroids, infections, stress, accidental or surgical trauma, puberty and pregnancy (second and third trimesters) may increase insulin requirements; renal or hepatic impairment and some endocrine disorders (for example Addison disease, hypopituitarism) or coeliac disease may reduce requirements. In pregnancy insulin requirements should be monitored frequently.

If possible patients should monitor their own blood-glucose concentration using blood glucose strips. Since blood-glucose concentration varies throughout the day, patients should aim to maintain bloodglucose

concentration between 4 and 10 mmol/litre for most of the day while accepting that on occasions it will be higher; strenuous efforts should be made to prevent blood-glucose concentrations falling below 4 mmol/litre because of the risk of hypoglycaemia. Patients should be advised to look for troughs and peaks of blood glucose and to adjust their insulin dosage only once or twice a week. Insulin doses are determined on an individual basis, by gradually increasing the dose to optimise blood-glucose concentration while avoiding hypoglycaemia.

In the absence of blood-glucose monitoring strips, urine-glucose monitoring strips can be used; in fact this is the method of personal choice for many patients with Type 2 diabetes mellitus. It is less reliable than blood glucose but is easier and costs much less. All patients should monitor either blood- or urine-glucose concentration daily.

Hypoglycaemia is a potential complication in all patients treated with insulin or oral hypoglycaemic agents. The consequences of hypoglycaemia, include confusion, seizures, coma and cerebral infarction.

Loss of warning of hypoglycaemia is common among insulin-treated patients and can be a serious hazard especially for drivers and those in dangerous occupations. Very tight control lowers the blood glucose concentration needed to trigger hypoglycaemic symptoms; increase in the frequency of hypoglycaemic episodes reduces the warning symptoms experienced by patients. Beta-blockers can also blunt hypoglycaemic awareness (and delay recovery). Some patients report loss of hypoglycaemic warning after transfer to human insulin. Clinical studies do not confirm that human insulin decreases hypoglycaemic awareness. **If a patient believes that human insulin is responsible for loss of warning it is reasonable to revert to animal insulin.** To restore warning signs, episodes of hypoglycaemia must be reduced to a minimum; this involves appropriate adjustment of insulin dose and frequency, and suitable timing and quantity of meals and snacks. Drivers need to be particularly careful to avoid hypoglycaemia. They should check their blood-glucose concentration before driving and, on long journeys, at intervals of approximately two hours; they should ensure that a supply of sugar is always readily available. If hypoglycaemia occurs, the driver should stop the vehicle in a safe place, ingest a suitable sugar supply and wait until recovery is complete (may be 15 minutes or longer). Driving is particularly hazardous when hypoglycaemic awareness is impaired.

For sporadic physical activity, extra carbohydrate may need to be taken to avert hypoglycaemia. Blood glucose should be monitored before, during and after exercise. Hypoglycaemia can develop in patients taking oral antidiabetics, notably the sulfonylureas, but this is uncommon and usually indicates excessive dosage. Sulfonylurea-induced hypoglycaemia may persist for several hours and must be treated in hospital.

Diabetic ketoacidosis is a potentially lethal condition caused by an absolute or relative lack of insulin; it commonly occurs when adjustments to insulin dosage fail to compensate for increases in insulin requirements, for example during severe infection or major intercurrent illness. Diabetes ketoacidosis occurs mostly in patients with Type 1 diabetes mellitus. It also occurs in Type 2 diabetics who have a temporary need for insulin. Diabetic ketoacidosis is characterized by hyperglycaemia, hyperketonaemia and acidaemia with dehydration and electrolyte disturbances. It is essential that soluble insulin (and intravenous fluids) is readily available for its treatment.

Infections are more likely to develop in patients with poorly controlled diabetes mellitus. These should be treated promptly and effectively to avoid diabetic ketoacidosis.

Surgery . Particular attention should be paid to insulin requirements when a patient with diabetes undergoes surgery that is likely to need an intravenous infusion of insulin for longer than 12 hours.

Soluble insulin should be given in intravenous infusion of glucose and potassium chloride (provided the patient is not hyperkalaemic), and adjusted to provide a blood-glucose concentration of between 7 and 12 mmol/litre. The duration of action of intravenous insulin is only a few minutes therefore the infusion must not be stopped unless the patient becomes frankly hypoglycaemic. For non-insulin dependent diabetics, insulin treatment is almost always required during surgery (oral hypoglycaemic drugs having been omitted).

Insulin must be given by injection because it is inactivated by gastrointestinal enzymes. Generally, insulin is given by subcutaneous injection into the upper arms, thighs, buttocks, or abdomen. There may be increased absorption from a limb, if the limb is used in strenuous exercise following the injection. It is essential to use only syringes calibrated for the particular concentration of insulin administered.

There are three main types of insulin preparations, classified according to duration of action after subcutaneous injection:

- those of short duration which have a relatively rapid onset of action, for example soluble or neutral insulin;
- those with an intermediate action, for example isophane insulin and insulin zinc suspension;
- those with a relatively slow onset and long duration of action, for example crystalline insulin zinc suspension.

Soluble insulin, when injected subcutaneously, has a rapid onset of action (after 30–60 minutes), a peak action between 2 and 4 hours, and a duration of action up to 8 hours. Soluble insulin by the intravenous route is reserved for urgent treatment and fine control in serious illness and perioperatively. When injected intravenously, soluble insulin has a very short half-life of only about 5 minutes.

When injected subcutaneously, **intermediate-acting insulins** have an onset of action of approximately 1–2 hours, a maximal effect at 4–12 hours and a duration of action of 16–24 hours. They can be given twice daily together with short-acting insulin or once daily, particularly in elderly patients. They can be mixed with soluble insulin in the syringe, essentially retaining properties of each component.

The duration of action of different insulin preparations varies considerably from one patient to another and this needs to be assessed for every individual. The type of insulin used and its dose and frequency of administration depend on the needs of each patient. For patients with acute onset diabetes mellitus, treatment should be started with soluble insulin given 3 times daily with mediumacting insulin at bedtime. For those less seriously ill, treatment is usually started with a mixture of premixed short- and medium-acting insulins (for example 30% soluble insulin with 70% isophane insulin) given twice daily. The proportions of soluble insulin can be increased in patients with excessive postprandial hyperglycaemia.

Regimens should be developed by each country.

Quelle:

<http://mednet3.who.int/EMLib/ModelFormulary/modelFormulary.asp>

Pressemitteilung

12/05

28. Juni 2005

Insulin vom Schwein aus dem europäischen Ausland zu beziehen

Am 25.05.2005 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Gespräch mit dem pharmazeutischen Unternehmen Berlin-Chemie AG, Berlin, die Situation der Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus erörtert, die auf die Behandlung von Insulin vom Schwein (Schweineinsulin) eingestellt sind.

Zum 15.03.05 hat die Berlin-Chemie AG die Produktion und den Vertrieb ihrer Schweineinsulin-Arzneimittel eingestellt. Auch Restbestände aus der Produktion der Berlin-Chemie AG sind nicht mehr verfügbar. Somit verbleibt auf dem deutschen Markt nur noch ein Schweineinsulin-Arzneimittel, dessen Vertrieb allerdings voraussichtlich Ende 2006 eingestellt werden wird.

Der Leiter des BfArM, Prof. Dr. Reinhard Kurth, erläuterte in diesem Zusammenhang, „dass die Behandlung mit Schweineinsulin in den letzten Jahren deutlich rückläufig ist. Zunehmend hat Humaninsulin die Behandlung mit Schweineinsulin verdrängt. Mit Erkrankungsbeginn werden insulinpflichtige Patienten mit Humaninsulin behandelt. Patienten, die zuvor mit Schweineinsulin behandelt wurden, wurden auf Humaninsulin umgestellt.“

Eine kleine Gruppe von ca. 500 insulinpflichtigen Diabetikern wird langfristig auf die Behandlung mit Schweineinsulin angewiesen sein. Für sie ist Schweineinsulin ein anerkannt wirksames Arzneimittel zur Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes.

Auch wenn Schweineinsulin in absehbarer Zeit auf dem deutschen Markt nicht mehr zur Verfügung stehen wird, haben diese Patienten die Möglichkeit, über ihre Apotheke ein in der Europäischen Union zugelassenes Schweineinsulin zu beziehen. Die Kosten für die Behandlung sollten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Dies geschieht im Allgemeinen problemlos. Gegebenenfalls ist es erforderlich, dass der behandelnde Arzt die weitere Behandlung mit Schweineinsulin medizinisch begründen muss.