

Diplomarbeit

Zusammenfassende Bewertung von inhalativen Insulinen

(Literaturübersicht)

zur Erlangung des akademischen Grades

Magister(a) Pharmazie

an der

Universität Wien

ausgeführt am

Institut Pharmakologie

unter der Anleitung von

Universitäts-Professor Doktor

Steffen Hering

eingereicht von

Irina Panholzer

Mat.Nr.:0549649

Hessenstrasse 18/24
4240 Freistadt

Freistadt, 25. März 2009

Irina Panholzer

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Steffen Hering für die Bereitstellung des Themas, Betreuung während der gesamten Arbeit und für die Begutachtung bedanken.

Ich möchte mich bei Frau Univ.-Professorin Rosa Lemmens-Gruber für die zweite Begutachtung bedanken.

Weiters möchte ich mich bei Herrn Mag. pharm. Peter Fischer für fachliche Beratung bei meiner Arbeit und wichtige Ratschläge bedanken.

Ich bedanke mich recht herzlich bei Herrn Ing. Walter Breiteneder für computertechnische Unterstützung.

Ich möchte mich auch bei allen meinen Freunden und Arbeitskollegen bedanken, die mich im letzten Jahr moralisch unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Gatten Hermann Panholzer, der immer für mich da ist; ohne seine Hilfe und Unterstützung wäre die Nostrifizierung meines Studiums unmöglich gewesen.

VIELEN DANK!

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich versichere,

dass ich die Diplomarbeit selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benützt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfe bedient habe,

dass ich dieses Diplomarbeitsthema bisher weder im In- noch im Ausland (einer Beurteilerin/einem Beurteiler zur Begutachtung) in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,

dass diese Arbeit mit der vom Begutachter beurteilten Arbeit übereinstimmt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einführung und Zielsetzung.....	3
1.1	Inhalatives Insulin- die große Hoffnung für aller Diabetiker?	4
2	Allgemeines zu Diabetes	6
2.1	Insulin und seine physiologischen Funktionen	6
2.2	Diabetes mellitus als pathophysiologische Störung.....	7
2.2.1	Definition des Diabetes mellitus	7
2.2.2	Formen des Diabetes mellitus.....	7
2.3	Therapie des Diabetes mellitus	10
2.3.1	Insulintherapie.....	10
2.4	Besonderheiten pulmonaler Applikation	13
2.4.1	Aerodynamisches Partikel-Verhalten	15
2.4.2	Atemmuster des Patienten	15
2.4.3	Aerosol-Bolus.....	16
3	Methoden	17
3.1	Literaturrecherchen	17
3.2	Suche nach Zulassungsdokumenten und Studienberichten.....	17
3.3	Anfragen an die Firma Pfizer.....	17
4	Ergebnisse	18
4.1	Produktübersicht	18
4.1.1	Exubera.....	19
4.1.2	Humanes Inhalatives Insulin Pulver (HIIP) oder AIR.....	20
4.1.3	AERx.....	20
4.1.4	Technosphäre	21
4.2	Inhalatives Insulin Exubera: erstes zugelassenes inhalatives Insulin.....	22
4.2.1	Herstellung	22
4.2.2	Dosierung.....	23
4.2.3	Handhabung der Exubera	24
4.2.4	Übersicht über klinische Studien mit Exubera	25
4.2.5	Übersicht über klinische Studien mit AIR	25
4.2.6	Übersicht über klinische Studien mit Technosphere	26
4.2.7	Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des inhalativen Insulins	40
4.2.8	Ergebnisse der Therapieziele:.....	43
4.2.9	Unerwünschte Nebenwirkungen	51
4.3	Andere inhalative Insulin-Systeme	52
4.4	Anwendung des inhalativen Insulins bei bestimmten Patientengruppen	55
4.4.1	Kinder und Senioren	55
4.4.2	Schwangere	56
4.4.3	Lungenkranke	56
4.5	Bewertungen durch die Patientinnen und Patienten.....	57
4.6	Finanzielle Aspekte	58
4.7	Rücknahme der inhalierbaren Insuline vom Markt	58
5	Zusammenfassung: Pro und Kontra inhalative Insuline.....	60
	Tabellenverzeichnis.....	64
	Abbildungsverzeichnis.....	65
	Literaturverzeichnis.....	66

Abstract

Mit großem Medienecho wurde das erste zugelassene inhalative Insulin Exubera von Firma Pfizer im Jahr 2006 auf den Markt gebracht. Am 18.10.2007 zog Pfizer das Präparat Exubera vom Markt. Also, was ist geschehen? Was ist - inhalatives Insulin überhaupt? Welche besondere Anwendungsform stellt inhalatives Insulin dar? Wo liegen Vorteile und Nachteile bei der Anwendung des inhalativen Insulins für die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2? Alle diese und auch andere Fragen versuche ich in meiner Diplomarbeit „Zusammenfassende Bewertung der inhalativen Insuline“ zu beantworten. Die Arbeit wurde als Literaturübersicht verfasst.

Im ersten Teil meiner Arbeit wurde Diabetes als großes Gesundheitsproblem der zivilisierten Gesellschaft dargestellt. Der zweite Teil beschäftigt sich mit den wissenschaftlichen Hintergründen: Diabetes mellitus als systemische Krankheit; das Humaninsulin, seine Bedeutung und Funktionen; es wurden die Prinzipien der konventionellen Insulintherapie erwähnt. Der dritte Teil beschreibt die Methoden, mit deren Hilfe ich diese Arbeit geschafft habe: es wurden primäre und sekundäre Literaturquellen, die Information aus Internetseiten, die Anfrage an Firma Pfizer verwendet. Der vierte Teil beschreibt die Ergebnisse, z.B. klinische Studien, Pharmakologie und Pharmakokinetik, Herstellungsmethoden, Dosierung, Nebenwirkungen, Anwendung bei bestimmten Patientengruppen (wie Kinder, Schwangere und Raucher). Es wurden auch die finanziellen Aspekte erwähnt. Im fünften und letzten Teil wurden Vorteile und Nachteile aufgrund Literaturquellen untersucht.

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
AUC	area under the curve
BE	Broteinheit
BID	zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
Dlco	Kohlenmonoxid Verbreitungskapazität (diffusing lung capacity for carbon monoxide)
DNA	desoxyribonucleic acid
EMBASE	Expert Medical Database
EMA	European Medicines Agency
EXU	Exubera
FDA	United States Food and Drug Administration
FEV	forced expiratory volume at 1s
FPG	Fasting plasma glucose
GER	Glukose-Ausscheidung-Satz
GIR	glucose infusion rate
HbA1c	Unterfraktion "c" des glycosylierten Hämoglobins
HDL	high density lipoprotein
HIIP	Human Insulin Inhaled Powder
IDDM	Insulin-dependent diabetes mellitus
IDMS	Insulin Diabetes Management System
INH	Inhalatives Insulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPA	International Pharmaceutical Abstracts
k.A.	keine Angabe
Kcal	Kilokalorie
KG	Körpergewicht
KJ	Kilojoules

LDL	low density lipoprotein
LOCF	Letzter vorliegender Wert für jeden Patienten bei klinischen Studien
LSM	least squares mean difference
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MG	Molekulargewicht
NICE	National Institute Clinical Excellence
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	Orale Antidiabetika
OR	odds ratio
QD	einmal täglich
PG	Plasma glucose
PFT	pulmonary function test
PET	Polyethylen
PVC	Polyvinylchloride
RCT	Randomised Controlled Trial
ROSI	Rosiglitazon
RR	Riva Rocci
SC	Subkutan verabreichtes Insulin
SD	Arithmetische Mittelwerte
TG	Triglyceride
TI	Technosphere Insulin
TID	dreimal täglich
T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
TLC	Gesamte Lungenkapazität
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation

1 Einführung und Zielsetzung

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Erkrankungen, mit einer globalen Prävalenz. Weltweit steigt die Zahl der Diabetiker in besorgniserregender Weise. Allein in Europa leben mittlerweile rund 50 Millionen Diabetes-Kranke – und es werden immer mehr. Im Jahr 1998 gab es in den Vereinigten Staaten 16 Millionen Diabetiker, wovon 90% Typ-2-Diabetiker waren. **(Harris et al. 2003)**.

In Österreich beträgt die Prävalenz von Diabetes 5% (400.000 PatientInnen).

Deutschland nimmt unter den europäischen Ländern mit 4,5 Millionen an Diabetikern eine Spitzenposition ein: über zehn Prozent der Menschen zwischen 20 und 80 Jahren leiden an Diabetes **(Standl et al. 1990)**, mehr als in jedem anderen Land Mitteleuropas – und Experten gehen von steigender Tendenz aus. Die Internationale Diabetes-Föderation erwartet, dass die Zahl der Diabetiker in den kommenden 20 Jahren um mehr als 20 Prozent steigt. Noch düsterer sieht die Prognose der Deutschen Diabetes-Stiftung aus: Sie rechnet damit, dass die Zahl der Diabetiker in jedem Jahr um 300.000 zunehmen wird (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf)

Die Gründe: Zu viel Fettkonsum, zu wenig Bewegung

Hauptursache für diese Entwicklung ist das zunehmende Übergewicht der Europäer. Ärzte schätzen, dass fast jeder Fünfte in Deutschland krankhaft zu dick ist. In Europa schwanken diese Werte zwischen neun Prozent an Übergewichtigen in den Niederlanden und 23 Prozent in Tschechien. Damit nähern sich die Europäer US-amerikanischen Verhältnissen an. Dort ist rund jeder Dritte zu dick.

Als besonders besorgniserregend gestaltet sich die rasche Zunahme an adipösen Kindern und Jugendlichen. Falsche Ernährung mit Fast Food und Süßigkeiten sowie zu wenig Sport und Bewegung im Alltag sind die Ursachen.

1.1 Inhalatives Insulin- die große Hoffnung für aller Diabetiker?

Insulin steht zurzeit nur als Injektion oder in Sonderfällen als Infusion zur Verfügung. Die Aussicht auf die täglichen Injektionen bis ans Lebensende kann jedoch zum Angst und schlechter Compliance führen.

Die wichtigste Zielgruppe des Marketings für inhalative Insuline waren Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit oralen Antidiabetika nicht mehr auskommen, vor der Insulintherapie aber zurückschrecken. Der Beginn einer Insulintherapie bedeutet aus Sicht eines Diabetikers eingeschränkte Lebensqualität. Die zusätzliche Gewichtszunahme empfindet er als soziales Stigma, als Folge kommen Versagensgefühle und Schuldhaftigkeit auf.

Aus Angst vor der Spritze wird die Insulintherapie oft zu spät begonnen, obwohl die Zielwerte (HbA1c, Blutzuckerwerte nüchtern und postprandial, Blutfettwerte) mit oralen Antidiabetika nicht erreicht werden und katastrophale Folgeschäden zu erwarten sind. Durch die technische Entwicklung von Insulinpens und sehr feinen Nadeln ist die Insulinapplikation heute zwar viel einfacher, trotzdem stellt diese Form der Applikation für viele Patienten, vor allem beim Übergang auf die Insulintherapie, eine erhebliche Belastung dar. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde beschrieben, dass die Angst vor Injektionen für einen Teil der Patienten ein Hindernis für den Beginn einer Insulintherapie sein könnte **(Cefalu et al. 2001)**.

Daraus folgend könnten andere Applikationswege und die damit verbundene Vermeidung von Injektionen zu einer Verbesserung der Behandlungsqualität bei diesen Patienten führen. Entwicklungen für neue Formen der Insulinapplikation finden sich in einer Insulinsubstitution ohne Injektion. Hauptzielgruppe sind Typ-2-Diabetiker, doch auch manche Typ-1-Diabetiker empfinden die häufigen Injektionen psychisch als sehr belastend **(Gale et al. 2001)**.

Trotz der Entwicklung von kleineren Nadeln und patientenfreundlichen Pen-Injektor-Geräten werden die Insulininjektionen nach wie vor bei Diabetikern als kompliziert und schmerzhaft empfunden. **(Mollema et al. 2001)**.

Neben der psychischen Hemmschwelle wirft die subkutane Applikation auch noch andere Probleme auf. Injektionen ins Unterhautfettgewebe führen im peripheren Blut zu höheren Insulinkonzentrationen als in der Portalvene. Dabei ergibt sich oft eine

unerwünscht langsame und wechselhafte Absorption aus dem subkutanen Gewebe **(Heinemann et al. 2001)**. Wechselnde Intensität in der körperlichen Bewegung, Änderungen von Temperatur und Hautdurchblutung, mangelnder Wechsel bei den Einstichstellen und Applikationsfehler können die Bioverfügbarkeit des injizierbaren Insulins beeinflussen.

Die Frage, ob die Möglichkeit der inhalativen Insulinapplikation bei der Diabetesbehandlung wirklich einen Vorteil bedeutet, soll an Hand von durchgeführten Studien beantwortet werden.

2 Allgemeines zu Diabetes

2.1 *Insulin und seine physiologischen Funktionen*

Insulin ist das wichtigste Hormon des Intermediärstoffwechsels. Es regelt den intrazellulären Bedarf an Aminosäuren, Fettsäuren und Glukose, vor allem der Muskel- und Fettzelle (**Karow T. Lang R. 2003**). Insulin ist ein Polypeptidhormon (MG ca. 5800), das im Zusammenspiel mit Glucagon und Adrenalin eine entscheidende Rolle im menschlichen Blutglucose- und somit Energiestoffwechsel spielt.

Das Insulin-Molekül besteht aus zwei Ketten von Aminosäuren, die durch zwei Schwefelbrücken verknüpft sind. (**Mutschler et al. Arzneimittelwirkungen. 9.Auflage Stuttgart 2008;339-402**).

Insulin wird in einem ersten Schritt als Präproinsulin und in der Folge als Proinsulin in den β -Zellen der Pankreas synthetisiert. Nach Abspaltung des C-Peptids liegt nunmehr das Insulin als Hexamer - an Zink gebunden - vor, kann in den Vesikeln gespeichert und bei Bedarf exocytotisch freigesetzt werden.

Die Sekretion des Insulins aus den Inselzellen ist ein hochkomplexer Vorgang. Bei Erhöhung des Blutzuckerspiegels wird mittels eines GLUT-2-Transporters Glucose in die β -Zellen aufgenommen. Durch die steigende Oxidation der Glucose entsteht vermehrt ATP, welches den ATP-abhängigen K-Kanal verschließt. Dies hat wiederum eine Depolarisation der Zellmembran zur Folge. Dadurch werden spannungsabhängige Ca-Kanäle geöffnet und das extrazelluläre Ca strömt in die Zelle ein und aktiviert den Exozytoseprozess. (**Mutschler et al. Arzneimittelwirkungen. 9.Auflage Stuttgart 2008;339-402**).

Ein Gesunder speichert ca. 150-250 I.E. Insulin im Pankreas. Pro Tag werden davon zwischen 20 und 40 I.E. ins Blut abgegeben. (**Karow T. Lang R., 2003**).

Die Insulinwirkung wird über Insulinrezeptoren vermittelt. Die Rezeptordichte reguliert sich über die Menge an angebotenenem Insulin:

Durch ein andauerndes Insulinüberangebot verringert sich die Rezeptoranzahl (Downregulation \approx Insulinresistenz) auf Rezeptorebene.

Durch einen längeren Insulinmangel steigt die Rezeptoranzahl an (Upregulation).

2.2 Diabetes mellitus als pathophysiologische Störung

2.2.1 Definition des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine chronische Störung des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsels aufgrund eines Insulinmangels oder verminderter Insulinwirksamkeit.

Mit dem Begriff des Diabetes mellitus wird eine Gruppe metabolischer Erkrankungen bezeichnet, die phänotypisch mit einer Hyperglykämie einhergehen. Hyperglykämie wurde als eine Nüchtern-Plasma-Glukosekonzentration >280 mg/dl definiert (FPG). FPG >400 mg/ml auf mehr als eine Episode wurde als schwere Hyperglykämie definiert (**Karow T. Lang R., 2003**).

Die unterschiedlichen Formen des Diabetes mellitus werden jeweils durch ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Disposition, Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten hervorgerufen. An der Entstehung der Hyperglykämie kann abhängig von der Ätiologie eine gestörte Insulinsekretion, Glukoseverwertung oder gestörte Glukoseproduktion beteiligt sein.

Die für den Diabetes mellitus typische metabolische Störung führt zu sekundären pathophysiologischen Veränderungen zahlreicher Organsysteme, welche für den Betroffenen und für das Gesundheitssystem eine enorme Belastung darstellen.

2.2.2 Formen des Diabetes mellitus

1. Typ 1 (insulinabhängiger) Diabetes
2. Typ-2-Diabetes: rechtzeitige Insulingabe, wenn Diät und orale Antidiabetika nicht (mehr) zu einer guten Einstellung führen.
3. Gestationsdiabetes, wenn Diät allein nicht zu Normoglykämie führt. OADs sind kontraindiziert!

4. Typ-2-Diabetes mellitus in Stresssituationen mit erhöhtem Insulinbedarf oder Umsatz: vorübergehende Insulintherapie bei schweren Infektionen, Operationen, Glucocortikoidtherapie, schweren katabolen Zuständen.

5. Diabetische Ketoazidose, hyperosmolares Koma

Die beiden Hauptkategorien des Diabetes mellitus sind Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

Tabelle 1: Unterschied zwischen Diabetes Typ 1 und Diabetes Typ 2

	Typ I	Typ II
Synonyme	IDDM Juveniler Diabetes mellitus	NIDDM Altersdiabetes
Manifestationsalter (Mittelwerte)	15 - 24 Jahre	Über 40 Jahre
Körperbau	asthenisch	adipös
β-Zellen	< 10%	Normal bis gering
Plasmainsulin	Niedrig bis fehlend	Primär normal bis ↑, später selten ↓
Stoffwechsel	-labil, Neigung zu Ketosen -insulinempfindlich	-stabil, Neigung zu Dyslipoproteinämie -insulinresistent
Insulintherapie	erforderlich	Nur bei Erschöpfung der β-Zellen

(Karow T., Lang R., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2003:518)

Der Diabetes mellitus Typ1A entwickelt sich nach einer autoimmunologischen Zerstörung der β-Zellen, mit nachfolgendem absolutem Insulinmangel.

Beim Diabetes mellitus Typ1B besteht neben dem Insulinmangel auch eine Ketoseneigung. Bei diesen Patienten lassen sich keine immunologischen Marker eines Autoimmunprozesses nachweisen, und die Mechanismen der β-Zellzerstörung sind bislang nicht geklärt. Die Gruppe der idiopathischen Typ-1B-Diabetiker ist klein.

Viele dieser Patienten stammen aus afroamerikanischen oder asiatischen Ländern. Diabetes manifestiert sich hauptsächlich bei Jugendlichen mit Untergewicht, Polydipsie, Polyurie und Müdigkeit. In der Regel sind diese Patienten schlank.

Der Diabetes mellitus Typ 2 umfasst eine Gruppe von heterogenen Erkrankungen, die durch unterschiedliche ausgeprägte Insulinresistenz, eine gestörte Insulinsekretion und eine vermehrte Glucoseproduktion gekennzeichnet sind. Die Krankheit manifestiert sich langsam und schleichend und wird oft erst durch Folgeerkrankungen auffällig. Die häufigen Begleiterkrankungen sind Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und degenerative Gefäßerkrankungen. Typ -2-Diabetiker sind meist übergewichtig.

Bei vorhandener genetischer Disposition können Adipositas und Hyperalimentation durch eine erhöhte Insulinsekretion zur Downregulation der Insulinrezeptoren an den Erfolgsorganen führen (Insulinresistenz). Die dadurch verminderte Insulinwirkung führt zu erhöhtem Insulinbedarf. So entsteht ein Teufelskreis zwischen Hyperinsulinismus, Downregulation der Insulinrezeptoren und Insulinresistenz. Sind die Kompensationsmechanismen erschöpft, treten Hyperglykämien und ein NIDDM auf (**Karow T. Lang R., 2003**).

Tabelle 2: Zielgrößen bei Diabetes mellitus

Glukose (nach DDG 1999)	Nüchtern	<100 mg/dl
	Postprandial (1-2h)	<160 mg/dl
	Vor dem Schlafengehen	110-140 mg/dl
	HbA1c	<6,5%
RR-Werte	generell	<140 (130)/85 mmHg
Lipide	Cholesterin	<200mg/dl
	TG	<150 mg/dl

(Mutschler et al. Arzneimittelwirkungen. Stuttgart 2008;339-402)

Die Prävalenz manifester Diabetiker ist altersabhängig. Im mittleren Lebensalter (unter 50 Jahre) finden sich 1-2% Diabetiker, im höheren Alter (über 60 Jahre) ca. 10%, im hohen Alter (über 70 Jahre) bis zu 20%. Davon können mehr als 90% dem Typ-2-Diabetiker und ca. 5-10% dem Typ-1-Diabetiker zugeordnet werden.

In den USA entwickeln bereits 4% der jugendlichen Adipösen einen Typ-2-Diabetes. In Grönland findet sich bei den traditionellen Bewohnern, den Inuit selten Diabetes, bei den Pima-Indianern in den USA hingegen häufig (**McKeigue 2003**).

2.3 Therapie des Diabetes mellitus

2.3.1 Insulintherapie

Bei Typ-1-Diabetikern besteht daher eine absolute Indikation zur Insulintherapie, ergänzt durch eine Ernährungsbehandlung, wobei fast ausschließlich Humaninsulin und biosynthetisch hergestellte Humaninsulinanaloga verwendet werden.

Konventionelle Insulintherapie: starre Insulingaben=> starres Essverhalten

-typischerweise Gabe von Kombinationsinsulin (oder freien Mischungen): zumeist 1/3 als Normalinsulin und 2/3 als Intermediärinsulin

-seltener reine Gabe von Intermediärinsulin

Intensivierte konventionelle Insulintherapie: variables Spritzverhalten ≈ Basis-Bolus-Prinzip: mit Gabe von Normalinsulin vor den Hauptmahlzeiten (Bolus) und Verzögerungsinsulin spät abends(ev. früh morgens) zur Deckung des basalen Insulinbedarfs, der von den Mahlzeiten unabgänglich ist. Die Dosis der Bolusgaben wird zu den einzelnen Mahlzeiten, je nach Appetit, Tageszeit, Blutzuckerspiegel und zu erwartender körperlicher Belastung durch den Patienten selbst angepasst. Voraussetzung ist Blutzuckerselbstkontrolle eines gut geschulten Patienten (**Karow T, Lang R., 2003**).

Tabelle 3 Insulinpräparate

		Initialwirkung	Wirkungsmaximum	Wirkungsdauer
Kurz- wirksame Insuline	Normalinsulin s.c	(15-) 30min	1-3 Std	5-8 Std
	i.v	5-7 min	10-30 min	20 min
	Insulin-Analoga: Insulin lispro Insulin aspart	(sofort)bis15m (sofort)bis15m	1 Std 1 Std	2-5 Std 2-5 Std
Verzög- erungs- insuline	Intermediärinsuline	(30-) 45-90 min	4-10 Std	10-20 Std
	Langzeitinsuline	2-4 Std	7-20 Std	Bis 28-36 Std
	Insulin-Analoga: Insulin-glargin	2-4 Std		>24 Std
	Kombinations- insuline Mit NPH-Anteil	30 min	3-8 Std	Bis 14-20 Std

**Karow T. Lang R., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
2003:529**

Pharmakodynamische Effekte der Insulintherapie:

Wirkungen des Insulins

1. Membraneffekt:

- Förderung des Transports von Glucose, Aminosäuren und Kalium in die Muskel- und Fettzellen.
- Kalium (und andere Ionen) in Leber, Muskel- und Gewebzellen

2. Metabolische Effekte:

- Förderung der anabolen Stoffwechselprozesse (Glykogensynthese in Leber, Lipidsynthese in den Fettzellen, Proteinsynthese in der Muskulatur)
- Hemmung der katabolen Stoffwechselprozesse (Glykogenolyse, Gluconeogenese, Lipolyse, Proteolyse).

Nebenwirkungen der Insulintherapie:

-Hypoglykämien (häufigste Nebenwirkung). Eine Hypoglykämie besteht bei Symptomen wie Tachykardie, Hunger, Zittern, Unruhe, neurologische Ausfällen) und/oder einer Blutzuckerkonzentration von <63 mg/dl. Schwere Hypoglykämie wurde als eine Episode definiert, die Injektion von Glukagon, Glukosesubstitution oder Hilfe von einer anderen Person benötigen. Diese Episode führt zu Koma.

-Gewichtzunahme durch gesteigerten anabolen Stoffwechsel („Insulinmast“)

-Sensibilisierung/allergische Reaktionen: Gefahr allergischer Reaktionen durch insulinbindende Antikörper. Häufiger sind allergische Reaktionen durch Konservierungsstoffe (m-Cresol, Phenol)

-Lipodystrophie des subkutanen Fettgewebes an der Injektionsstelle: Lipoatrophie oder Lipohypertrophie

-Gefahr der Hypokaliämie bei der Insulintherapie des hyperglykämischen Schocks: Insulin fördert die Glucose- und K-Aufnahme in die Zelle.

-ferne Nebenwirkungen: Na-Retention (Insulinödeme), Dyslipoproteinämie, Stimulation des Sympathikus, Arteriosklerose. **(Karow T., Lang R., 2003)**

Bei Typ-2-Diabetikern stellen eine Ernährungsberatung und die Anleitung zu ausreichender körperlicher Betätigung die Basis jeglicher Therapie dar. Bei Übergewichtigen wird ein normales Körpergewicht angestrebt. Wenn auf diese Weise keine befriedigenden Ergebnisse in der Kohlenhydrat-Stoffwechseleinstellung erreicht werden, ist die Indikation für eine zusätzliche medikamentöse Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin gegeben.

Orale Antidiabetika

Orale Antidiabetika werden nur bei Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angewendet.

Tabelle 4: Vergleich zwischen Insulin und oralen Antidiabetika - kurze Übersicht

	Insulin	Sulfonyl- Harnstoffe	Insulin- Sensitizer	Biguanide	Acarbose
Hypoglykämie	++	+	+	-----	-----
Hyperinsulinämie	++	+	+	-----	-----
KG-Zunahme	+	+	+	-----	-----
Gastrointestinale Beschwerden	—	(+)	(+)	++	++(Diarrhoe)
teratogen	---	+	?	?	?
Sonstiges	Lipodys- Trophie Ödeme, Mikroan- giopathien	z.T. bakterio- statisch	Hepato- toxisch	Laktat- acidose	
Blutzuckersenkung	+++	++	+++	+	+

(Karow T., Lang R., **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2003:520**)

2.4 Besonderheiten pulmonaler Applikation

Seit 1970 suchen die Forscher nach Möglichkeiten Arzneimittel über die Lunge applizieren zu können (**Wigley et al., 1971**). Die Gabe über den pulmonalen Weg erleichtert dem Patienten die Einnahme und somit die Einhaltung der ärztlichen Anweisung, denn es könnte eine Injektion entfallen (z. B. bei bestehender Nadelphobie).

Eine gute Lungenfunktion ist eine wichtige Voraussetzung für die Behandlung mit inhalativen Insulinen. Um die Möglichkeit und die Problematik einer Insulinaufnahme nach Inhalation beurteilen zu können, müssen Aufbau und Aufgaben der Lungen betrachtet werden. Die Vorteile der Lunge als Resorptionsorgan finden sich in der großen Oberfläche (80m²-120m²), in den dünnen einzelligen Alveolenmembranen, in der starken Durchblutung der Lungenkapillaren, der weitgehenden Gleichmäßigkeit des flüssigen Surfactant-Films auf der Alveolenoberfläche, der Abwesenheit von gastrointestinalen Verdauungsenzymen, und Umgehung des First-Pass-Effekts der Leber. Wird ein Wirkstoff über die Lunge appliziert, kann dessen Bioverfügbarkeit

besser sein, als bei Verabreichung der gleichen Dosis desselben Wirkstoffes über einen anderen Applikationsweg (z.B. als Tabletten oder Injektion). Es gestaltet sich jedoch schwierig, die zu resorbierenden Substanzen in eine geeignete Formulierung und in ein entsprechendes System zu verpacken, damit sie tief in die Lunge eindringen und in das Blutkreislaufsystem übertreten können.

Der Grund liegt in der Filterwirkung des respiratorischen Systems. Die oropharyngealer Region und der Bronchialbaum stellen sich als eine Reihe von Filtern dar, deren Funktion darin besteht, dass die Penetration von Umwelt-Aerosolen-Partikelchen in die Lunge verhindert und die alveolare Oberfläche sauber gehalten wird. Der Respirationstrakt verzweigt sich von der Trachea cirka 22 Mal über größere bis hin zu kleineren Bronchien und endet in über 400 Millionen Alveolen, von denen die meisten in Bündeln zu etwa 200 am Ende eines Bronchiolus terminalis „hängen“. In diesen Alveolen, die einen Durchmesser zwischen 0,1 und 0,3 mm haben, findet der Gasaustausch statt. Neben der Hauptfunktion, der Atmung, hat die Lunge auch metabolische Aufgaben. Die größeren Alveolen produzieren einen flüssigen Oberflächenfaktor (Surfactant), einen Protein-Phospholipidkomplex, der die Alveolaroberfläche auskleidet. Das Ablagerungsverhalten von Aerosol-Partikel in den Atemwegen hängt von physikalischen (Eigenschaften der Partikel), chemischen (Eigenschaften des Arzneimittels) und physiologischen (Atemmuster, Lungenkrankheiten) Faktoren ab. **(Scheuch et al. 2007, Siekmeier et al. 2005)**. Zahlreiche Studien untersuchten die Verabreichung der Arzneistoffe durch verschiedene Inhalationstechniken zur Behandlung von extrapulmonalen (d.h. systemischen) Erkrankungen. Dabei wurde festgestellt, dass aufgrund der großen alveolaren Oberfläche und der geringen Dicke des alveolaren Epitheliums die Arzneimittel schneller absorbiert werden. Nach der Ablagerung der Partikelchen an der alveolaren Oberfläche verhindert eine Reihe von Mechanismen die Absorption von inhalativen Arzneimitteln. Im Prinzip hängt die Absorptionskinetik der inhalierten Stoffe in der Lungenperipherie von ihrem Molekulargewicht (kleine Moleküle werden schneller absorbiert als größere), pH-Wert, elektrischer Ladung, Löslichkeit und von der Stabilität des Einatmens der Substanz ab.

Aerodynamisches Partikelverhalten, Atemmuster des Patienten, Zeit der Aerosol-Puls-Injektion in Kreislauf und Atmung, die Anatomie der Luftwege und die Morphometrie des Patienten stellen einige biophysikalischen Parameter dar, die die

regionalen Verhältnisse von Lungen und Arzneistoff bestimmen (**Siekmeier et al. 2005**).

2.4.1 Aerodynamisches Partikel-Verhalten

Partikel werden in der Luft durch verschiedene physikalische Mechanismen befördert. Die wesentlichen Mechanismen sind Diffusion durch die Brownsche Bewegung (Partikelgröße $<0,5\mu\text{m}$), Sedimentation durch die Gravitationskraft (Partikelgröße $>0,5\mu\text{m}$) und Impaktion (Partikelgröße $>3\mu\text{m}$). Alle drei Mechanismen bestimmen die Ablagerung der Partikel in der menschlichen Lunge. Moleküle, die schwerer als 40kDa sind, passieren die Alveolen mittels Transzytose. Die Absorption der Proteine ist umgekehrt proportional zur Molekülgröße und abhängig von der Proteinkonzentration. Nur Insulinmonomere (5,8 kDa) können aufgrund ihrer Hydrophilie die Epithelzellschicht mittels passiver Diffusion durchdringen und können deshalb schnell absorbiert werden (**Patton et al. 2004**). Das in die Lunge applizierte Insulin wird schneller absorbiert als injiziertes Insulin. In Abhängigkeit der Partikelgröße gelangen die Partikel in unterschiedliche Regionen der Lunge. Partikel ab $10\mu\text{m}$ oder kleiner gelangen in die Luftwege. Partikel zwischen 2 und $10\mu\text{m}$ werden in den Bronchien abgelagert. Man kann sehen, dass Partikel in der Größe unter $0,1\mu\text{m}$ nicht gut in der Lunge hinterlegt werden und ein hoher Anteil wird in der Regel ausgeatmet. Dies liegt daran, dass weder die Brownsche Bewegung noch Sedimentation in diesem Größenbereich sehr effizient sind. Für therapeutische Aerosole, die sind in der Regel $>1\mu\text{m}$ in der Größe, ist die Brownsche Bewegung nicht erheblich. Je größer die Teilchen, desto höher der Luftdurchsatz und desto effizienter ist die Ablagerung und in der Folge die Zahl der Partikel, die die Lungenperipherie erreicht (**Scheuch et al. 2007**).

2.4.2 Atemmuster des Patienten

Ein tiefes und langsames Atmungsmanöver gibt den eingeatmeten Teilchen viel mehr Zeit für die Hinterlegung durch Sedimentation und Diffusion. Daher erhöht langsame und tiefe Atmung die Ablagerung in der Lunge und vor allem in der Lungenperipherie, während eine schnelle und flache Atmung die Ablagerung von Teilchen in den extrathorakalen Atemwegen erhöht, durch die Impaction-Kräfte. Wie

viel Fremdstoff beim Einatmen in die Alveolen gelangt, hängt auch von der Intensität der Atmung ab. Das Verhältnis der Alveolaren zur Totraum-Belüftung (der Teil des Respirationstraktes, in dem kein Gasaustausch stattfinden kann) ist bei oberflächlicher Atmung deutlich schlechter als bei tiefer Atmung (**Scheuch et al. 2007**).

2.4.3 Aerosol-Bolus

Einatmen-Bolus-Technik wurde seit vielen Jahren in der Aerosol-Medizin eingesetzt. Ein Aerosol-Bolus (oder Puls) ist ein kleines Volumen von Aerosol-Sandwiches in reinem Luftverkehr. Mit dieser Technik kann die Aerosol-Partikel-Abscheidung in den verschiedenen Regionen der menschlichen Lunge erhöht werden. Das ist eine wichtige Voraussetzung für eine effiziente Therapie mit den Aerosolgeräten.

Ein großer Vorteil von Aerosol-Therapie besteht darin, dass sich in der Surfactantschicht keine Peptidasen (wie im Gastrointestinaltrakt) befinden. Die Lunge hat im Lauf der Evolution eine große immunologische Toleranz entwickelt, das heißt, dass relativ wenige Antigene gegen Fremdeiweiße entwickelt werden. Man weiß aus jahrelangen Studien, dass die Lunge das Einatmen von 30mg Fremdstoffen pro Tag über viele Jahre toleriert (**Corkery K. 2000**).

3 Methoden

Für die Arbeit wird die Methode einer Literaturrecherche gewählt.

3.1 *Literaturrecherchen*

In folgenden Quellen wurde nach relevanten Studien zu inhalativen Insulinen gesucht:

-Elektronische Datenbanken: Medline, Embase, PubMed, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Medscape, MedscapeCME, eMedicine, Drug Reference

-Verlagsdatenbanken von Springer, Thieme

-Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden bezüglich zusätzlicher potentiell relevanter Primärpublikationen durchsucht.

3.2 *Suche nach Zulassungsdokumenten und Studienberichten*

Auf den Internetseiten der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden (<http://www.emea.eu.int> und <http://www.fda.gov>) wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten zu Exubera gesucht, die Hinweise auf relevante Studien enthielten.

3.3 *Anfragen an die Firma Pfizer*

Meine Anfrage vom 12.01.2009 bezüglich Informationen zu Exubera wurde seitens der Firma Pfizer Austria abschlägig behandelt.

4 Ergebnisse

4.1 *Produktübersicht*

Einige Pharmaunternehmen entwickelten gemeinsam mit den Firmen, die sich mit Arzneimittelentwicklung beschäftigen, inhalative Insuline und Insulingeräte.

Tabelle 5: Produktübersicht der pulverisierten Insulin-Produkte

Entwicklungsfirmen und ihre Partner	Produkttypen und Inhalatoren	Trade name	Entwicklungsphase (Stand März 2008)
Nektar therapeutics Pfizer	Trockenes Pulver Passiver Inhalator	Exubera	Zulassung von FDA und EMEA 2006 Marktrückname 18.10.2007
Alkermes/Eli Lilly	Trockenes Pulver Passiver Inhalator	HIIP/AIR	Phase III
Pharmaceutical Discovery Corp., Mannkind	Mikropartikel des trockenen Pulvers; Passiver Inhalator	Technosphere	Phase III
Aradigm Novo Nordisk	Flüssiges Aerosol; Mikroprozessor-Kontrolle. Inhalator	AERx iDMS	Phase II/III
Aerogen	Flüssiges Aerosol; Passiver Inhalator	Aerodose	Phase II
Dura Pharmaceuticals	Trockenes Pulver; Elektromechanischer Inhalator	Spiros	In Entwicklung
Baxter Healthcare Corp.	Trockenes Pulver	Promaxx	Präklinisches Stadium
Microdose Technologies Elan Corp.	Trockenes Pulver	Microdose DPI	Präklinisches Stadium
BioSante	Überzogene	Bio-Air	Präklinisches

Pharmaceuticals	trockene Partikel		Stadium
-----------------	----------------------	--	---------

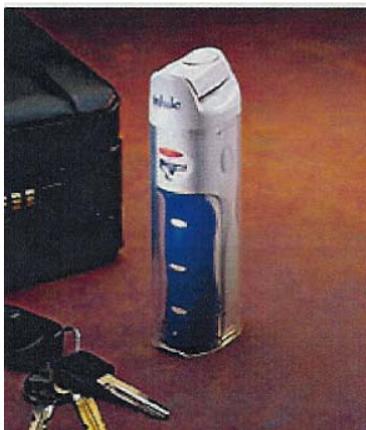
(Bastian 2008).

Alle Systeme liefern Normalinsulin als Pulver oder Aerosol in der flüssigen Form. Pulverisierte Formulierungen besitzen Stabilität bei Raumtemperatur, liefern mehr Insulin pro Einatemungsvolumen, sind weniger anfällig für mikrobielles Wachstum, während die flüssigen Aerosol-Formulierungen weniger für den Einfluss von externer Luftfeuchtigkeit anfällig sind. Allerdings ist die Höhe der Arzneistoff-Emission aus dem Gerät in der Regel wesentlich höher mit den trockenen Pulver-Inhalatoren als mit flüssigen Zerstäubern **(Patron et al. 1999).**

4.1.1 Exubera

ist bislang das einzige Produkt, die eine Zulassung durch die US FDA und der europäischen EMEA bekommen hat. Mit großem Medien-Echo brachte Firma Pfizer Anfang 2006 die Exubera auf den Markt, aber am 18.10.2007 hat Pfizer überraschend angekündigt, dass Exubera wieder vom Markt genommen wird. **(Pfizer Inc. Brief über Exubera für Anbieter im Gesundheitswesen.**

**www.pfizerpro.com/patient_education/exubera_dear_doktor_letter.pdf Zugriff
Dezember 2008)**



Exubera ist das am gründlichsten erforschte inhalative Insulin-Produkt. Es ist eine trockene Pulver-Formulierung, besteht aus recombinantem humanem Insulin (~ 60%) und Stabilisatoren und wird als 1mg und 3mg Blister angeboten. Die Bioverfügbarkeit von Exubera ist 9% und die biologische Wirksamkeit (Blutglucosesenkende Wirkung) ist 10-11% im Vergleich zum subkutan zu injizierenden Insulin **(Rave K. et al. 2005).**

4.1.2 *Humanes Inhalatives Insulin Pulver (HIIP) oder AIR*

Es handelt sich um ein trockenes Insulin-Produkt in Pulverform, das von Lilly/Alkermes entwickelt wurde. Die großen porösen Insulinpartikel mit geringer Dichte sind in einer biologisch abbaubaren Polymer-Matrix inkludiert. Diese Partikel haben die aerodynamischen Eigenschaften von kleinen Partikeln, aber die physikalischen Eigenschaften von großen Partikeln. Das bedeutet; dass AIR-Pulver keine Aggregationskonglomerate bildet, sich leicht zerstäuben lässt und beim Einatmen kein Tornado-Inside entsteht. Die AIR-Kapseln sind in zwei Dosen von 0,9mg und 2,6mg erhältlich, d.h. 2 oder 6 Einheiten des subkutanen Insulins.

Das Inhalationsgerät von Alkermes/Lilly ist viel kleiner als das Inhalationsgerät von Exubera. Dieses Gerät ist ein Einweg-Gerät und Patienten erhalten es nur einmal monatlich.



(Rave et al. 2005).

4.1.3 *AERx*

Das ist eine lösliche Formulierung des Insulins in inhalierbarer Form, entwickelt von den Firmen Novo Nordisc und Aradigm.



Bei diesem System wird gelöstes Insulin als Aerosol inhaliert. Das mit einem Akku betriebene Inhalationssystem - kleiner als eine Videokassette - produziert einen Sprühnebel aus 2 bis 3mm großen Tröpfchen. Das Gerät wird mit einem Trägerstreifen beladen, der in mehreren Minikammern insgesamt 100ml Insulinlösung oder 10IE

Insulin enthält. Dieses Insulin ist weitgehend identisch mit den Lösungen für die Injektion und muss bei längerer Lagerung gekühlt werden. Der Patient kann die erforderliche Dosis in Schritten von 1 I.E. einstellen. Während das Inhalieren zeigt das Gerät optisch an, wie tief und in welchem Tempo man atmen muss, und setzt nur dann Insulin frei, wenn die Atemtechnik stimmt. Ein integrierter Mikrochip speichert alle Informationen zu Inhalationszeiten und Atmungsmustern. Die Bioverfügbarkeit und biologische Wirksamkeit der AERx beträgt etwa 13% (**Brunner GA. et al. 2001**).

4.1.4 Technosphäre

Die Technosphäre-Insulinformulierung besteht aus einem trockenen inhalativen Insulin, das in die Trägerpartikel verpackt ist. Die pH-sensitiven Trägerpartikel lösen sich sofort im Lungengewebe, das Aerodynamik-Carriere-Partikel ermöglicht die Navigation in die tiefe Lunge und die gelösten Teilchen des Insulins verteilen sich rasch im alveolaren Raum (**Insulin Technosphere system, http://mannkindcorp.com/technosphere_insulin.aspx**).



Die Insulinformulierung Technosphere ist ein Monomer und liegt bereits in der bioaktiven Form vor, daher tritt die Resorption von Technosphäre-Insulin schneller und effizienter ein, als die anderen inhalativen Insulinprodukte in Hinblick auf die Zeit bis zum Spitzenwert der Insulin-Konzentration (13 min), die Zeit bis zur maximalen Wirkung (39 min) und Bioverfügbarkeit im Vergleich zu subkutanem (26%) und intravenösem Insulin (19%) (**Steiner et al. 2002**).

4.2 Inhalatives Insulin Exubera: erstes zugelassenes inhalatives Insulin

4.2.1 Herstellung

Seit 1996 entwickelte die Firmenkooperation Pfizer/Aventis mit dem amerikanischen Unternehmen Nektar ein pulverförmiges Insulin. Dieses Insulin wurde in Deutschland mittels *Escherichia coli* (K-12 Stamm) gentechnologisch hergestellt und in den USA für die inhalative Anwendung weiterverarbeitet.

Die Entwicklung von Exubera umfasste im Prinzip vier Entwicklungseinheiten:

1. Formulierungsentwicklung zur Stabilisierung des Insulins in einem Pulver, welches bei Raumtemperatur gelagert werden kann
2. Herstellung des Pulvers mittels Sprühtrocknung, um einheitliche Partikelgrößenverteilungen kleiner Partikel ($<10\mu\text{m}$) in einem kontrollierbaren und reproduzierbaren Prozess zu erhalten
3. Abfülltechnologie zur Gewährleistung einheitlicher und geringer Dosen
4. Entwicklung des Inhalators, um die gegebenenfalls unterschiedlichen erforderlichen Dosen und die Deposition in tiefen Lungenregionen zu sichern und die Anwendung zu erleichtern (**White et al. 2005**).

Das gelöste Insulin wurde unter Zusatz von Mannitol, Glycin, Natriumcitrat und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) sprühgetrocknet. Der Insulingehalt der Formulierung liegt bei über 90%. Durch ein patentiertes Verfahren erhält man sehr feine, amorphe, glasstabilisierte Partikel, die besonders haltbar sind und eine sehr gleichmäßige Größenverteilung (2 bis $4\mu\text{m}$) aufweisen. Die Korngröße ist definiert (Ein Partikel enthält etwa 300 Millionen Insulinmoleküle).

Sekundär- und Tertiärstruktur des Insulins bleiben erhalten. Das Pulver ist resistent gegen mikrobiellen Befall und bei Raumtemperatur physikalisch und chemisch gut haltbar, jedoch hygroskopisch. Das hygroskopische Pulver ist zum Schutz vor Feuchtigkeit und zur besseren Dosierbarkeit in Blister einzeln verpackt (**White et al. 2005; Annemarie Musch, 2007**).

Eine Blisterkarte enthält 6 perforierte Einzeldosis-Blister-Verpackungen (bestehend aus PVC/Aluminium). Die Blisterkarten befinden sich zusammen mit einem Trockenmittel in einer durchsichtigen Schale aus Kunststoff (PET), die von einem durchsichtigen Kunststoffdeckel (PET) verschlossen wird. Die Schale ist in einer Folienlaminathülle mit Trockenmittel eingesiegelt (**Zulassungstext EMEA, 2006**).

4.2.2 Dosierung

Jede Dosis (1 oder 3mg) befindet sich in einzelnen, vor Feuchtigkeit schützenden Blistern.

Exubera ist als 1mg- und 3mg-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich. Diese werden zur oralen Inhalation über die Lunge angewendet und dürfen nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät angewendet werden. Eine stufenlose Dosierung ist daher nicht möglich (**Zulassungstext EMEA, 2006**).

Eine 1mg-Blisterpackung des inhalativen Insulins entspricht ca. 3 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Eine 3mg-Blisterpackung inhalatives Insulin entspricht ca. 8 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Da die Maßeinheiten nicht in den üblichen internationalen Einheiten angegeben sind, sondern in Milligramm, hat dies komplizierte Umrechnungen zur Folge. Als ein Grund wird angegeben, dass nach Zerstäubung von 1 mg Exubera der Anteil der feinen Partikel unter 3,3 µm, deren Größe als optimal gilt für das Vordringen in die tiefen Lungenabschnitte, und die systematische Absorption verhältnismäßig höher ist als nach Zerstäubung von 3 mg. Ein fehlender 3 mg-Blister darf somit wegen der Gefahr der Hypoglykämie nicht durch drei 1mg-Blister ersetzt werden.

Die individuell nötige Dosis muss man bei jeder Ersteinstellung neu ermitteln, denn nicht bei jedem Patienten entspricht 1 mg inhaliertes Insulin genau 3 IE subkutan gespritztem Insulin.

Es gibt keine festen Regeln für die Insulindosierung. Es wird jedoch eine tägliche Anfangsdosis entsprechend der folgenden Formel empfohlen.

Körpergewicht (kg) x 0,15 mg/kg = tägliche Gesamtdosis (mg)

Auf 3 Gaben verteilt, jeweils vor einer Mahlzeit inhaliert.

Eine Dosisanpassung kann je nach Umfang der Mahlzeit, dem Nährwert, der Tageszeit (höherer Insulinbedarf am Morgen), dem Blutglukosewert vor der Mahlzeit, sowie nach oder vor körperlicher Betätigung erforderlich sein (**Zulassungstext EMEA, 2006**).

Exubera ist ungeeignet, wenn Anpassungen der Insulindosis in kleinen Schritten (weniger als 3 IE) erforderlich sind (z.B. bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht.).

4.2.3 Handhabung der Exubera



Exubera (INH) ist ein neuartiges inhalatives Insulin-Lieferung-System, das für prandiale Verwendung des Insulins bei Patienten mit Typ-1 und Typ-2-Diabetes entwickelt wurde.

Jede Dosis (1 oder 3 mg) befindet sich in einzelnen vor Feuchtigkeit schützenden Blistern. Die Blister sind in der Verpackung zwei Jahre haltbar, die Einzelblistern sind nach dem Öffnen der Schutzhülle 3 Monate haltbar. Diese Formulierung wird mit einem speziellen Inhalator appliziert, der nur mit Druckluft arbeitet. Das Gerät selbst ist deutlich größer als ein Asthmaspray. Der Inhalator hat im

Transportzustand etwa das Format einer kleineren Getränkedose, zur Benutzung zieht man ihn auf die doppelte Größe auseinander. Für jede Inhalation muss das Gerät frisch mit einer Portion befüllt werden. Für höhere Dosierungen braucht man mehrere Portionen und muss mehrfach inhalieren. Exubera- Einzeldosis-Blisterpackungen dürfen nur mit dem Inhalationsgerät verwendet werden. Jede Aktivierung des Geräts produziert winzige Teilchen (5 µm im Durchmesser, mit einem Durchschnitt von 3 µm) eines schnell wirkenden, trockenen Pulvers des Insulins. Die Insulindosis wird in einem 200 ml großen, durchsichtigen Zylinder zu einer „stehenden Wolke“ zerstäubt, die der Patient in einem oder mehreren tiefen Atemzügen einatmet. Es ist keine Koordination zwischen Auslösung und Einatmung notwendig. Nach jedem Atemzug sollte der Patient fünf Sekunden lang die Luft anhalten, damit die Wirkstoffpartikel in den Alveolen sedimentieren können. Das Insulin-Inhalationsgerät muss jährlich ausgetauscht werden. Handbetrieben, keine Batterien notwendig. Die Insulin-Freisetzungseinheit muss alle 2 Wochen ausgetauscht werden (**Zulassungstext EMEA, 2006**).

Vor Beginn der Behandlung mit Exubera ist eine Schulung notwendig. Patienten, die eine Behandlung mit Exubera beginnen, müssen ausführlich über den Gebrauch des Inhalationsgeräts unterrichtet werden. Die Patienten müssen das Insulin-Pulver über das Mundstück in einem langsamen und gleichmäßigen Atemzug inhalieren. Dann muss der Patient den Atem 5 Sekunden lang anhalten und anschließend ganz normal ausatmen. Es muss eine gleich bleibende Standard-Inhalationstechnik

angewendet werden, um eine optimale und immer gleichmäßige Wirkstoffaufnahme zu erreichen. So gelangt das Insulinpulver tief in die kleinen Lungenbläschen und von dort in den Blutkreislauf. Das meiste Insulin verbleibt allerdings in den Atemwegen und wird nicht ins Blut aufgenommen, es wird mit dem Bronchialschleim wieder in den Rachen befördert und in der Regel hinuntergeschluckt, beeinflusst den Blutzucker aber nicht, da es durch den Magensaft zerstört wird. Daher muss im Vergleich zum subkutan gespritzten Insulin eine größere Insulinmenge eingesetzt werden.

4.2.4 Übersicht über klinische Studien mit Exubera

- 1. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P. et al. 2005**
- 2. Quattrin., Belanger A., Bohannon NJ et al. 2004**
- 3. Skyler SC., Cefalu WT., Kourides IA. et al. 2001**
- 4. Skyler JS, Jovanovich L, Klioze S et al. 2007**
- 5. Heise T, Bott S, Tusek C. et al. 2005**
- 6. Rosenstock J, Zinman B. Murphy LJ et al. 2005**
- 7. De Fronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT et al. 2005**
- 8. Barnett AH, DreyerM, LangeP et al. 2006**
- 9. Barnett AH, DreyerM, LangeP et al. 2006**
- 10. Capelleri JC Cefalu WT, Rosenstock J et al. 2002**
- 11. Hollander PA, Blonde L, Rowe R. et al. 2004**

4.2.5 Übersicht über klinische Studien mit AIR

- 1. Garg S., Rosenstock J. Silverman BL et al. 2006**
- 2. Wolzt M., De la Pena, Berclaz JY, et al. 2008**
- 3. AERx (Hermannsen K, Ronnema T, Petersen AH et al. 2004)**

4.2.6 Übersicht über klinische Studien mit Technosphere

1. **Rosenstock J, Bergenstal R, De Fronzo RA. et al. 2008)**
2. **Boss AH, Evans SH, Ren H et al. 2006**

Obwohl die verschiedenen Produkte sich in Bezug auf Insulin-Inhalt, Struktur und Darreichungsform unterscheiden, werden sie gemeinsam diskutiert, da diese Unterschiede klinisch unbedeutend erscheinen. Die inhalativen Insuline wurden in allen Studien dreimal vor dem Essen verabreicht. Diese Studien waren unbedingt offene, und im Allgemeinen von kurzer Dauer, mit einem Follow-up von entweder 3 oder 6 Monaten.

a) Studienpool mit inhalativem Insulin Exubera

Exubera ist ein inhalatives Insulin-Produkt, eine trockene Pulverformulierung des rekombinanten humanen Insulins, kombiniert mit einem angepassten Einatmungssystem und stellt sich dadurch als eine Alternative zur subkutanen Insulin-Verabreichung dar. Exubera ist, nach Ansicht des Prüfers (**Skyler 2005**), „schnell wirkend mit einem schnelleren Wirkungseintritt als subkutanes Normalinsulin“ und so kann es als präprandiales Insulin eingesetzt werden. Die Phase-1- und Phase-2-Studien bei der Entwicklung des Programms verwenden eine 20% Insulin-Formulierung, während die Phase-3-Studien eine 60% Insulin-Formulierung verwenden. Das Inhalationsgerät wurde zwischen den Studien der Phase 2 und 3 geändert (**FDA, Clinical Studies for Exubera 2004**).

Alle Studien wiesen ein randomisiertes, kontrolliertes und offenes Parallelgruppendesign auf. In allen Studien wurde eine vierwöchige Run-in-Phase durchgeführt, in der jeweils die spätere Kontrollbehandlung (subkutane Insulintherapie) bei allen Patienten durchgeführt wurde. Die anschließende Therapiedauer nach Randomisierung betrug in allen Fällen 24 Wochen und eine zusätzliche Run-in-Phase von 4 Wochen. Die langfristige klinische Studie von J. Rosenstock dauerte 24 Monate.

Die Mehrheit der Studien wurde multizentrisch in den USA und Kanada durchgeführt, aber auch in Europa (Deutschland, Finnland, UK), Israel, Brasilien, Südafrika wurden monozentrische Studien veranstaltet.

Alle Studien untersuchten ein ambulantes Patientenkollektiv.

Klinische Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

Zwei 24-wöchige, offene, randomisierte, multizentrische Studien haben präprandiale INH-Verwaltung in Kombination mit langwirkendem subkutanem Insulin als Basal-Bolus-Schemata bei Patienten mit Typ-1-Diabetes verglichen. (**Quattrin 2004, Skyler 2005**).

Tabelle 6: Phase 3 offenes, randomisiertes Parallelgruppendesign, relevante abgeschlossene klinische Studien (Nach Quattrin 2004, Skyler 2005)

Studien (Studienzentren)	Inhalatives Insulin	SC Insulin	Behandlungsdauer
106 (33 USA, 8 Kanada) HbA1c-Bas. 6-11%	Preprandial TID+ Zur Nacht SC Ultralente 170 rand. 89%	SC –Insulin (BID) +NPH 165 rand. 92%	4 Wochen run-in: BID SC reg +NPH 24 Wochen randomisierte Behandlung
107 (33 USA, 8 Kanada) HbA1c-Bas. 6-11%	Preprandial TID+ NPH am AM und zur Schlafengehen 163 rand. 94%	SC reg. Insulin (TID) + NPH am AM und zur Schlafengehen 165 rand 92%	4 Wochen run-in: Preprandial SC reg +BID NPH ins 24 Wochen rand. Behandlung
1027 (USA, Kanada, Brasilien)	Preprandial TID+ QD o. BID Ultralente	BID o. TID reg. Ins +QD o. BID Ultralente o. NPH,	3 Wochen run-in mit kurzw. SC Ins., 12 W random.

Sicherheitsstudie Lungenfunktionstest	o. NPH, oder QD Insulin glargin 110 rand. 84%	o. QD Ins.glargin 116 rand 84%	Behandlung 12 W follow-up m. kurzwirks. SC Ins.
--	--	--	---

Phase-3-Studien 106 (**Quattrin, 2004**) und 107 (**Skyler, 2005**) sind ausreichend entwickelt und abgeschlossen. In der Studie von Quattrin wurden die Patienten auf eine Behandlung mit entweder preprandial INH plus Ultralente- Insulin zur Nacht (n=170) oder 2 -3mal täglich subkutane Injektionen von Normal- und NPH-Insulin (n=164) eingestellt.

Aufnahmekriterien für die Studien 106 und 107 waren:

- Diagnose von Typ-1-Diabetes, mehr als ein Jahr festgestellt
- Alter: von 12 bis 65 Jahre
- Stabile Insulinbehandlung (≥2 Injektionen pro Tag für die letzten zwei Monate)
- HbA1c 6-11%
- Screening (Woche -4) und vor Randomisierung (Woche -1) HbA1c von 6% bis 11% inklusive Fasten-Plasma-C-Peptid <0,2 pmol/ml
- BMI<30 kg/m²
- Willen zur Blutzucker-Selbstmessung

Ausschlusskriterien waren die folgenden:

- Behandlung mit Insulin-Pumpe-Therapie innerhalb von 2 Monats-Screenings
- Schwere Hypoglykämie in der Anamnese
- Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen: schlecht kontrolliertes Asthma bronchiale oder klinisch signifikante COPD
- Raucher innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening
- Abnorme Lungenfunktionstest in der Woche -3
- Signifikante respiratorische, renale, hepatische oder kardiale Erkrankung
- Hospitalisierung oder Notaufnahme-Behandlung aufgrund schlechter metabolischer Kontrolle innerhalb von sechs Monaten

Als primäres Zielkriterium für die Wirksamkeit ist die Senkung HbA1c vom Ausgangswert (Woche 0) bis Woche 24. Als sekundäre Zielkriterien gilt % FPG unter 7% und 8%, Körpergewichtsuntersuchung, prä- und postprandiale Glukosewerte, Blutlipide und ein gewisses Maß an Lebensqualität.

Patientendisposition

In die Studien wurden eingebunden:

Studie 106 (n = 273 erwachsene Patienten), Studie 107 (n = 208 Erwachsene).

Mehr als 90% Probanden haben die Studien abgeschlossen.

Es gibt keinen nennenswerten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Abschlussquoten.

Während der Run-in-Phase der beiden Studien erhielten alle Patienten SC + NPH-Insulin. Randomisierte Patienten in der Kontrollgruppe bekamen weiterhin subkutanes Insulin während des Studienverlaufs.

In Studie 106 bekamen die auf INH randomisierten Patienten zusätzlich Insulin Ultralente vor dem Schlafengehen. In der Studie 107 wurden die Behandlungsgruppen bezüglich kurzwirksames Insulin (Insulin lispro) und Verzögerungsinsulin (NPH BID) verglichen.

Eine kleine allgemeine Insulin-Dosiserhöhung in beiden Studien macht im Wesentlichen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die Unterschiede in der Behandlung mit dem kurzwirksamen Insulin und die unterschiedlichen Verhältnisse sind im Einklang mit dem, was für INH im Vergleich zu SC zu erwarten wäre. Die Dosis von INH steigt im Durchschnitt von Woche 1 bis Woche 12 und danach ist sie stabil. Eine Kontrolle der einzelnen Patienten ergab, dass die Dosis des INH ca. in der 10. Woche stabil ist.

Ergebnisse der Wirksamkeit

Die Basiswerte HbA1c und FPG wurden bei den Behandlungsgruppen jeder Studie verglichen und als Durchschnitt der Wochen -1 und 0 berechnet. (Tab.7)

Tabelle 7: Ergebnisse für HbA1c und FPG in den Studien 106 und 107 (nach Angaben der FDA-Statistik,2004)

	Studie 106			Studie 107		
	INH Mittel- werte (SD)	SC Mittelwerte (SD)	LSM diff 95% CI	INH Mittelwerte (SD)	SC Mittelwerte (SD)	LSM Diff 95%CI
HbA1c	N=136	N=132		N=103	N=103	
Basiswerte	7,9(0,9)	8,0(1,0)		7,8(0,9)	7,8(1,0)	
Veränderung der Basiswerte	- 0,25(0,8) (n=120)	-0,4(0,7) (n=123)	+0,1(- 0,1,+0,3)	-0,3(0,8) (n=97)	-0,2(0,8) (n=96)	-0,1(- 0,3 +0,1)
24 Wochen LOCF	-0,2(0,8)	-0,4(0,8)	+0,1 (0,04,+0,3)	-0,3(0,8)	-0,2(0,8)	-0,1(- 0,3 +0,1)
FPG	N=131	N=129		N=101	N=97	(p=0,18)
Basiswerte	191(61)	198(61)		178(69)	191(68)	
Veränderung der Basiswerte						
Woche12	-31(99)	-13(96)	-22(-42, -0,8)	-30(89) -25(97)	-11(85) +5(83)	-26(-50, -3)
Woche 24	-31(91)	-1(95)	-33(-54, -12)			-38(-63, -14)
Woche 24 LOCF	-29(95)	-7(100)	-27(-48,-7)	-21(98)	+5(89)	-35(-59, -12)

Negative Differenzwerte sind zugunsten INH

Die Konfidenzintervalle (CI) zeigen statistisch signifikante Unterschiede für die HbA1c-Werte. Die Ergebnisse der Studie 106 sind günstiger für SC, während im Gegenteil die Studie 107 günstigere Ergebnisse für INH zeigt. Die Unterschiede sind

nicht klinisch relevant. Die Ergebnisse für FPG zeigen deutlich größere Rückgänge in FPG bei INH als bei SC. Die Senkung der HbA1c-Ebene unter 7% und 8% wurde als sekundär relevantes Zielkriterium eingesetzt. Aufgrund dieser Studie wurde beschlossen, dass Patienten mit niedrigeren HbA1c-Werten (unter 7% und 8%) als Ausgangswert tendenziell niedrig bleiben als Patienten mit erhöhten Ausgangswerten (mehr als 8%). Weniger als die Hälfte der Patienten, die eine erhöhte HbA1c-Ebene als Ausgangswerte hatten, sind in der Lage, weniger HbA1c als 8% nach 24 Behandlungswochen zu erreichen.

Klinische Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Es wurden 6 klinische Phase-3-Studien bei Typ-2-Diabetikern durchgeführt: 108, 109, 110, 1001, 1002 und eine Langzeitstudie (mind. 2 Jahre) von J. Rosenstock. Vier Studien (108, 109, 110, Rosenstock-Studie) wurden in Nordamerika, zwei Studien (1001 und 1002) wurden in Europa, Brasilien, Israel, Südafrika durchgeführt. Alle Studien sind multizentrisch.

Die Patienten in allen Studien wurden gebeten, den ADA- Ernährungsempfehlungen zu folgen und dreimal wöchentlich moderate Übungen zu machen. Die Blutzuckerwerte sollten viermal täglich gemessen und protokolliert werden.

Die Einschlusskriterien waren:

- Typ-2-Diabetes mellitus, der wenigstens ein Jahr bestand
- Alter 35 - 77 Jahre
- Stabile Insulinbehandlung (2 - 3 Injektionen pro Tag für die letzten zwei Monate)
- keine orale Antidiabetika (nur für die Studien Hollander und Rosenstock)
- Screening- und Prä-Randomisierungs-HbA1c 6-11%
- nüchtern Plasma C-Peptid >0,2 pmol/ml)
- BMI ≤ 35 kg/m²
- Compliance zur Blutzucker-Selbstmessung und zum Studienprotokoll

Die Ausschlusskriterien waren die gleichen wie bei Diabetiker Typ-1

Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit

Mehrere klinische Studien zeigten, dass INH konsequent den Blutzuckerspiegel bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes entweder in Kombination mit langwirksamen Insulinen oder OAD senkt, auch bei Patienten, die eine ausreichende glykämische Kontrolle unter vorheriger OAD-Therapie nicht erreichen konnten.

INH plus Verzögerungsinsuline

Studie 108 (Hollander, 2005) war eine wirkstoffkontrollierte Studie bei T2DM-Patienten, die vorher subkutanes Insulin bekommen hatten. Das primäre Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass die Wirkung der Exubera nicht weniger als die Wirkung von subkutanem Insulin ist. Sekundäre relevante Ziele waren die Senkung der Hypoglykämieraten (gesamte und schwere), weitere unerwünschte Ereignisse vermeiden, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit bei den Patienten.

Das Studiendesign ist gleich wie das Studiendesign bei Typ-1-Diabetikern: randomisiert, parallel, offen.

Studiendauer: 24 Wochen (nach generellen FDA-Empfehlungen).

Therapieziel: Blutglukosekonzentration vor den Mahlzeiten 80-140 mg/dl (4,4 - 7,8 mmol/L), zur Nacht: 100 - 160 mg/dl (5,6 - 8,9mmol/L)

Die Patienten wurden für 6 Monate der Behandlung auf präprandial INH plus, zum Schlafengehen, Insulin ultralente (n = 149) oder auf ein herkömmliches SC Insulin-Regime randomisiert, die Kontrollgruppe (n = 150) wurde auf basales Humaninsulin und NPH-Insulin randomisiert.

In dieser Studie war die durchschnittliche Senkung der HbA1c-Werte unter INH-Behandlung stärker ausgeprägt, als unter SC-Insulinen (0,7% vs 0,6%, Tabelle). Eine deutlich stärkere Abnahme der mittleren FPG wurde mit dem INH-haltigen Regime erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungen beträgt -16 mg/dl (95% CI, -27 mg/dl bis -5 mg/dl). Die angepasste mittlere Differenz in der PPG-Konzentration war auch numerisch zugunsten der INH.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse bei Studie 108 (Hollander,2005)

	INH (TID) (n = 146)	SC (BID) (n = 149)	INH-SC Diff. (95% CI)	p-Werte
HbA1c				
Basiswerte	8,1(1,1)	8,2(1,1)	-0,1(-0,3,+0,2)	0,45
Veränderung	-0,7(1,2)	-0,6(1,1)		
%<8%	76%	69%	OR 1,4(0,9	0,19
BSL<8%	92%(65/71)	88%(61/69)	2,4)	
BSI>8%	61%(46/75)	53%(42/80)		
FPG				
Basiswerte	152(37)	159(45)		
Veränderung	-20(55)	-9(52)	-16(-26,-5)	0,004

Negative Differenzen sind zugunsten INH

INH plus OAD

Studien 109, 110, 1001, 1002 sind nicht-relevante Phase-3-Studien

Tabelle 9: Nicht relevante Phase-3-Studien-Übersicht (nach FDA-Angaben)

Publikation Studien- nummer	Studien- design	Diabetes- Typ	Behandlungs- gruppen	Primäres Zielkriterium	Aus- schluss- grund
Rosenstock 109 (USA und Canada 52)	RCT, parallel offen	Typ2, unzurei- chende Einstel- lung unter OAD	1.Exubera Monotherapie 2.Exubera+ OAD aus der Vor- behandlung 3.OAD aus der Vorbe- handlung	Änderung des HbA1c	Vergleich nicht relevant (Exubera versus OAD)
De Fronzo 110	RCT, parallel	Typ2, unzurei-	1. Exubera Monotherapie	Anteil Patienten	Vergleich nicht

(USA 40)	offen	chende Einstel- lung unter Diät/Be- wegung	2. OAD (Rosigli- tazon)	mit HbA1c<8%	relevant (Exubera versus OAD); keine “OAD- Versager”
Weiss 1001 (Europa, Skand., UK, Israel, Brasilien, Südafrika 73)	RCT, parallel offen	Typ 2, unzurei- chende Einstel- lung unter Sulfonyl- harnstoff	1.Exubera +OAD (Sulfonyl- harnstoff) 2.OAD (Metformin+ Sulfonylharn- stoff	Änderung des HbA1c/ Verträglich- keit	Vergleich nicht relevant (Exubera versus OAD)
Weiss 1002	RCT, parallel offen	Typ 2, unzurei- chende Einstel- lung unter Metfor- min	1.Exubera + OAD (Metformin) 2.OAD (Glibenklamid +Metformin)	Änderung der HbA1c- Verträglich- keit	Vergleich nicht relevant (Exubera versus OAD)

Studie 109:(Rosenstock, 2005) Die Wirksamkeit von INH wurde in Kombination mit der Dual-OAD-Therapie bewertet. In dieser 12-wöchigen, randomisierten parallelen Studie wurden die Patienten (n = 309) nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung entweder mit preprandialer INH-Ergänzung der vorhandenen OA-Therapie (n = 103), preprandial INH als Monotherapie (n = 104), oder mit OAD aus der Vorbehandlung (n = 99) randomisiert.

Basale HbA1c-Werte waren 9,2%, 9,3% und 9,3%, entsprechend jeder Behandlungsgruppe. Aus den Studienergebnissen sieht man, dass der größere Behandlungserfolg bei derjenigen Gruppe war, wo man eine kombinierte Therapie bekam. **(Rosenstock, 2005).**

Der Mittelwert von HbA1c sank um 1,9 Prozentpunkte in der Gruppe mit INH + OAD, um 1,4 Prozentpunkte in der Gruppe INH-Monotherapie und um 0,2 Prozentpunkte in der Gruppe der Dual-OAD-Therapie.

Tabelle 10: Studie 109: Wirksamkeitsergebnisse in der 12. Behandlungswoche. Mittelwerte, SDs und LSM-Differenz (Rosenstock, 2005)

	INH (n = 102)	OA (n = 96)	INH+OA (n = 100)
HbA1c			
Basalwerte	9,3 (0,9)	9,3 (1,0)	9,2 (1,0)
Differenz	-1,5(1,0)	-0,3 (0,9)	-1,9 (0,9)
Diff vs INH+OAD (95% CI)	-0,5 (-0,7, -0,3)	-1,7 (-1,9, -1,5)	
%<8% erreichte HbA1c-Werte	56%	19%	86%
FPG			
Basalwerte	203 (43)	203 (44)	195 (49)
Differenz	-26 (58)	-1,7(41)	-49(50)
Behandl. Diff vs INH+OAD (95% CI)	-28 (-41, -16)	-53 (-65, -40)	

Negative Differenzen sind zugunsten INH+OAD-Kombination

Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, war bei der Kombination INH +OAD eine bessere Wirksamkeit zu beobachten.

Studie 110 (DeFronzo, 2005). In dieser 12-wöchigen, randomisierten, parallelen Studie wurden die Patienten, die nicht HbA1c-Werte <8% durch Diät und Bewegung erreichen konnten, binnen 3 Monaten entweder mit Rosiglitazon (4 mg x BID = höchste effektive Dosis) oder mit INH in Verbindung mit einer Diät und Bewegung behandelt. Die Besonderheit dieser Studie gegenüber allen anderen Studien besteht darin, dass als ihr primäres Zielkriterium der Anteil an Patienten mit HbA1c<8% eingesetzt wurde. Die Wirksamkeits-Ergebnisse zeigten erhebliche Auswirkungen der INH auf die HbA1c-Werte im Vergleich zu Rosiglitazon (-2,3% gegenüber -1,4%), und deutlich mehrere Patienten erreichten das Studien-Zielkriterium (83% INH-Patienten gegenüber 58% Rosiglitazon-Patienten).

Tabelle 11: Studie 110 Wirksamkeitsergebnisse (DeFronzo,2005)

	INH(n = 75)	ROSI (n = 67)	INH-ROSI diff (95% CI)	p-Werte
HbA1c				
Basalwerte	9,5 (1,1)	9,4 (0,9)		
Differenzen	-2,3 (1,1)	-1,4(1,2)	-0,9(-1,2, -0,5)	<0,0001
%<8% erreichte Patienten	83%	58%	OR3,4(1,6, 7,4)	0,0014
FPG				
Basalwerte	208 (56)	199(50)		
Differenzen	-64 (57)	-56 (42)	-2,6(-16,+11)	0,71

Negative Differenzen sind zugunsten INH

Studien 1001 und 1002.

In diesen randomisierten, kontrollierten Studien von **Weiss** und Kollegen wurden die Patienten mit einem Sulfonylharnstoff behandelt (Studie 1001) oder mit einem Metformin (Studie 1002). Nach der Randomisierung wurde OAD zusätzlich zu INH zugefügt: Metformin in der Studie 1001 und Glibenklamid in der Studie 1002. In beiden Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in FPG- und HbA1c-Werten zwischen den Behandlungsgruppen gesehen.

Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse der Studien 1001 und 1002 (nach FDA-Angaben)

Studie 1001				
	INH (n = 214)	MET (n = 196)	INH-MET Diff (95%CI)	p-Werte
HbA1c				
Basalwerte	9,7(1,1)	9,7(1,2)		
Differenzen	-2,1(1,1)	-1,9(1,2)	-0,2(0,4, -0,04)	0,02
%<8% EP	64%	58%	OR1,3(0,9, 1,9)	0,22
FPG				
Baseline	220(55)	219(55)		
Differenzen	-48(55)	-50(55)	+2,4(-6, +11)	0,56
Studie 1002				
	INH (n = 234)	GLIB(n = 222)	INH-GLIB Diff (95% CI)	p-Werte
HbA1c				
Baseline	9,5(1,1)	9,6(1,1)		
Differenzen	-2,1(1,2)	-2,1(1,1)	-0,2(-0,4, +0,01)	0,13
%<8% EP	77%	73%	OR 0,8(0,5, 1,2)	0,28
FPG				
Baseline	203(56)	216(54)		
Differenzen	-42(54)	-53(54)	+2(-6, +10)	0,59

Negative Differenz ist zugunsten INH

Die 2-jährige Studie (Rosenstock et al.,2008). Die Besonderheit dieser Studie besteht darin, dass sehr große Aufmerksamkeit auf die Lungenfunktion gerichtet wurde. Ausschlusskriterien wurden auch, außer der üblichen Ausschlusskriterien für Typ-2-Diabetes-mellitus--Studien: abnormale Lungenfunktionstest (FEV1s)<70%,

Kohlenmonoxidverbreitungskapazität (DLco) >120% oder <70%, gesamte Lungenkapazität >130% oder <70%, mehr als 6 Monate Rauchen.

Der Lungenfunktionstest wurde auf Screening einmal wöchentlich über 3 Wochen vor der Randomisierung begonnen, danach wurde einmal pro drei Monaten kontrolliert (im 3., 6., 9., 12., 15., 18., 21., 24. Monat). In dieser Studie wurden sehr sensible und präzise validierte Methoden zur Lungenfunktionsbewertung verwendet.

Eine kleine Reduktion der FEV1 wurde in beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Der Vergleich der mittleren annualisierten Veränderungsraten der FEV1-Basalwerten mit den FEV1-Werten im 24. Monat zeigte, dass die FEV1-Wertunterschiede nur bis zum 3. Monat entstanden, danach wurde keine Veränderung beobachtet, und nach dem Behandlungsende ist es zur vollständigen Genesung gekommen. Der Mechanismus dieser Auswirkung ist unbekannt geblieben. Die durchschnittlichen jährlichen Veränderungsraten von 0 bis zu 24 Monaten waren $-0,069 \pm 0,006$ L/Jahr in der EXU-Gruppe und $0,061 \pm 0,006$ L/Jahr in der SC-Behandlungsgruppe. Die mittlere Differenz der Behandlungsgruppen beträgt $-0,007$ L/Jahr (90% CI $-0,02$ L bis $0,006$). Vom 3. bis zum 24. Monat waren die entsprechenden Zahlen $-0,058 \pm 0,007$ und $-0,058 \pm 0,006$ L/Jahr in EXU- und SC-Behandelten Gruppen.

In den jährlichen Veränderungsraten in DLco wurde kein signifikanter Unterschied in beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Die primären und sekundären Zielkriterien sind dieselben wie bei anderen Typ-2-Diabetes-Studien.

Wirksamkeitsergebnisse sind in der Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 13 Veränderung in HbA1c, FPG, Insulindosis, Körpergewicht: von basalen Werten bis zur 24. Woche

	EXU Insulin	Subkutanes Ins.
n	314	303
HbA1c		
Basiswerte	7,66± 1,12	7,77± 1,11
2J LOCF	7,33± 1,31	7,32± 1,22
Veränderung der Basiswerte	-0,33±1,04	-0,45± 1,13
Differenz	0,09(-0,04 bis 0,23)	
FPG (mg/dl)		
Basiswerte	151,2±44,6	148,2± 46,1
2J LOCF	135,6±53,4	147,1± 61,3
Veränderung der Basiswerte	-15,67±57,31	-1,06± 68,04
Differenz	-12,4(-19,7 bis -5,0)	
Gesamte Insulintagesdosis		
Kurzwirkendes Insulin(IE)		
Basiswerte	27,4±19,6	26,9±16,0
2 Jahre	15,8±10,2	34,6±21,8
Mittel-/langwirkendes Insulin		
Basiswerte	43,2±22,2	44,0±22,9
2 Jahre	46,4±28,5	50,0±29,1
Körpergewicht		
Basiswerte	87,1±14,8	88,4±15,4
2J LOCF	88,8±15,3	91,4±16,2
Veränderung der Basiswerte	1,7±4,7	3,0±5,2
Differenz	-1,3(-1,9 bis -0,7)	

(nach Rosenstock et al., 2008)

Die glykämische Kontrolle war nachhaltig und vergleichbar in beiden Gruppen. Obwohl die beobachteten Mittelwerte von FPG mit den FPG-Basalwerten vergleichbar waren, war die Abnahme der FPG bei EXU konsequent größer als bei subkutan verabreichtem Insulin zu allen späteren Zeitpunkten (Tab.2). Die Inzidenz von blutzuckersenkenden Ereignissen ist im Laufe der Zeit zurückgegangen, und war etwas geringer mit EXU als mit SC, mit einer 22% Risikoreduktion (Risiko-Verhältnis 0,78[90% CI 0,75-0,80])

Es wurden größere Kürzungen auf der FPG-Ebene und deutlich weniger Gewichtszunahme bei der Therapie mit EXU über 2 Jahre beobachtet als bei der Therapie mit subkutan verabreichtem Insulin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 2 Jahre prandiale EXU-Therapie einen kleinen nichtprogressiven Unterschied in der FEV1 und eine vergleichbare nachhaltige Verbesserung bei den HbA1C- und FPG-Werten zeigte als die Therapie mit subkutan verabreichtem Insulin. (**Rosenstock et al. 2008**).

4.2.7 Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des inhalativen Insulins

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von INH wurden in einer offenen, randomisierten Crossover-Studie bewertet. Die 17 gesunden männlichen Probanden wurden nach folgendem Schema in zufälliger Reihenfolge behandelt: Einatmen INH 6 mg, 18 IE Insulin lispro SC oder 19 IE Normalinsulin SC. Glucose-Infusionsrate (GIR) und Insulin-Serumspiegel wurden im nachfolgenden 10-Stunden-Zeitraum mit den Zeit-Wirkung-Profilen der einzelnen Insulin-Formulierungen verglichen.

Pharmakokinetik. INH zeigte eine deutlich schnellere maximale Konzentration T_{max} als das subkutan verabreichte Insulin (55 min gegenüber 148 min, p-Wert ist <0,001) (**Rave et al. 2005, Boss et al. 2006**). Die durchschnittliche maximale Insulin-Serumspiegel-Konzentration entspricht bei INH und Normalinsulin SC 66,9µU/ml versus 61,0 µU/ml. Im Vergleich zu Normalinsulin wurde die relative Verfügbarkeit von 18% INH während der ersten Stunde nach der Verabreichung erreicht, und 9% über den gesamten 10-Stunden-Zeitraum der Studie, was eine rasche Zunahme der Insulin- Serumspiegel-Konzentration während dieser Zeit zeigt. Die Studienergebnisse wurden in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 14: Pharmakokinetische Daten von inhalierbarem Insulin. Ergebnisse der Studie mit 17 gesunden Freiwilligen (Vergleich mit SC Humaninsulin, angegeben sind Mittelwerte) (Rave,2004)

Insulin-Messparameter	A:INH-Insulin(6 mg)	B:Human insulin 18IE	Verhältnis, Differenz*	90%-KI*	p-Wert°
Maximaler Insulin-Serumspiegel (Cmax) [$\mu\text{U/ml}$] §	66,9	61,0	110%(A/B)	86 bis 139	n.s.
Zeit bis zum Erreichen des maximalen Serumspiegels (Tmax) [min]*	55	148	-93(A-B)	-132 bis -54	<0,001
AUC-Insulin (0-60) [$\mu\text{U/ml}^{-1}/\text{min}^{-1}$]§	2745	1650	166%(A/B)	120 bis 229	<0,05
AUC-Insulin(0-180) [$\mu\text{U/ml}^{-1}/\text{min}^{-1}$]§	8390	7560	111%(A/B)	90 bis 137	n.s.
AUC-Insulin(0-600) [$\mu\text{U/ml}^{-1}/\text{min}^{-1}$]§	14000	17700	79%(A/B)	67 bis 92	<0,05

*Arithmetischer Mittelwert; § Geometrischer Mittelwert, Median. °Einseitig für TmaxAUC-Insulin0-60, zweiseitig für alle anderen AUC = Area under the curve; GIR = Glucose-Infusionsrate (um Blutzucker-Spiegel konstant zu halten); n.s. = nicht signifikant

Die Pharmakokinetik von INH konnte in der durchgeführten Studie nicht vollständig bewertet werden, da Personen mit Lungenerkrankungen, wie z.B. leichten bis mittelschwerem Asthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), aus dieser Studie ausgeschlossen wurden.

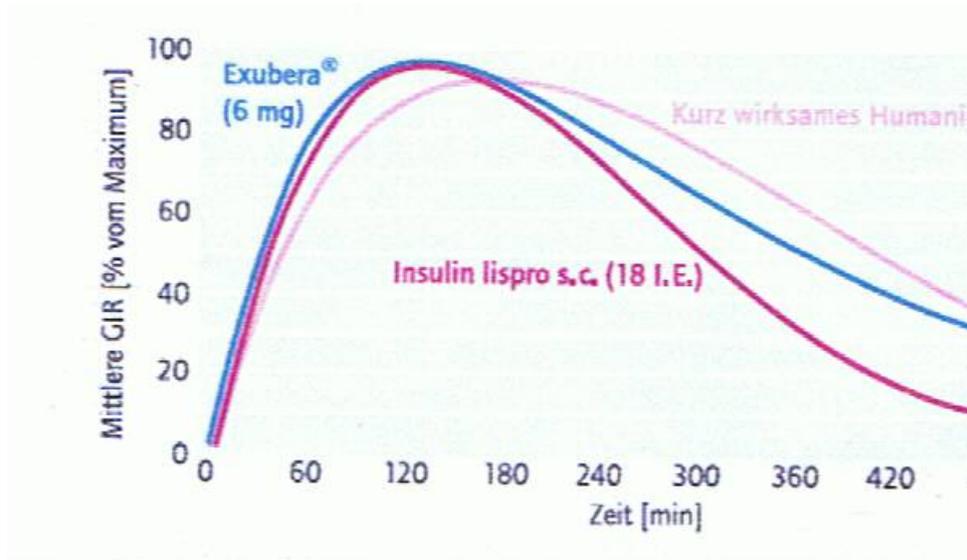
Pharmakodynamik

In Übereinstimmung mit den pharmakokinetischen Studienergebnissen zeigte INH einen deutlich schnelleren Wirkungseintritt als SC Insulin und Insulin lispro SC - innerhalb von etwa 10 bis 20 Minuten nach INH-Insulingabe. INH brauchte eine kürzere durchschnittliche Zeit für die halbmaximale Wirkung: 32 Minuten gegenüber 48 Minuten ($P < 0,001$) bzw. 41 Minuten ($p < 0,05$). Die durchschnittliche Zeit der maximalen Wirkung von INH war vergleichbar mit jener von Insulin lispro (143 Minuten versus 137 Minuten), aber kürzer als die des regelmäßigen Insulins (193 Minuten, $p < 0,01$).

Die durchschnittliche Dauer der metabolischen Aktivität (Zeit bis Ende des halbmaximalen Effekts) von INH betrug 387 Minuten, deutlich länger als die von Insulin lispro (313 Minuten, $p < 0,01$), und ist mit Humaninsulin vergleichbar (415 Minuten) (**Rave et al. 2005; Boss et al. 2006**).

Das inhalative Insulin hat einen schnelleren Wirkungseintritt als subkutan verabreichtes Humaninsulin oder Insulin lispro, und zeigt keine große pharmakokinetische Variabilität, auch bei adipösen Patienten. Diese Merkmale deuten darauf hin, dass INH sich gut eignet für prandial Insulin-Supplementierung bei Patienten mit Diabetes.

Abbildung 1: Wirkungseintritt nach Insulin-Inhalation (6 mg) im Vergleich zur subkutanen Injektion eines kurzwirksamen Insulinanalogons und von Humaninsulin (jeweils 18 IE)-gemessen an der mittleren Glucose-Infusionsrate (GIR) (benötigt, um Blutzucker-Spiegel konstant zu halten), im Verhältnis zur Maximalen bezogen auf die Zeit (nach Rave et al. 2004)



4.2.8 Ergebnisse der Therapieziele:

Wirksamkeit

Blutzuckerkontrolle

Die Studien, die auf den Vergleich des inhalativen Insulins mit subkutan verabreichtem Insulin beruhen, berichteten über einen kleinen Rückgang der HbA1c-Werte zwischen 0,1% bis 0,9% während der Follow-up-Periode in beiden Patientengruppen. (Skyler et al. 2005 ; Quattrin et al. 2004; Skyler et al. 2001 ; Skyler et al. 2007 ; Heise et al. 2005; Barnett et al. 2006). Das Ausmaß der Verbesserung war im Durchschnitt ähnlich, sowohl bei INH-Patientengruppen als auch bei SC-Patientengruppen. Die Unterschiede in der Verbesserung der glykämischen Kontrolle sind nicht höher als die vorgegebenen 0,4 % der HbA1c-Ebene zugunsten des subkutanen Insulins in der Studie. Eine Meta-Analyse von sechs Studien über Exubera zeigte einen kleinen aber wichtigen Unterschied zugunsten des inhalativen Insulins (durchschnittlicher Unterschied in der

HbA1c: 0,09%; 95% Konfidenzintervalle CI (**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2004; Ceglia et al. 2006**).

Die klinische Wirksamkeit von Exubera scheint ähnlich bei Patienten mit Typ-1 oder Typ-2 Diabetes, aber mit im Durchschnitt etwas höheren Dosen bei den letzteren. Eine Reihe von Studien berichteten, dass die Ergebnisse bei Behandlung mit inhalativem Insulin erheblich niedrigere Nüchtern-Blutzuckerspiegel-Werte zeigten als bei Behandlung mit subkutanem Insulin: Die absolute Differenz beträgt 1,0 mmol/L zugunsten des inhalativen Insulins (**Skyler et al. 2005; Quattrin et al. 2004; Garg et al. 2006; Hermansen et al. 2004**).

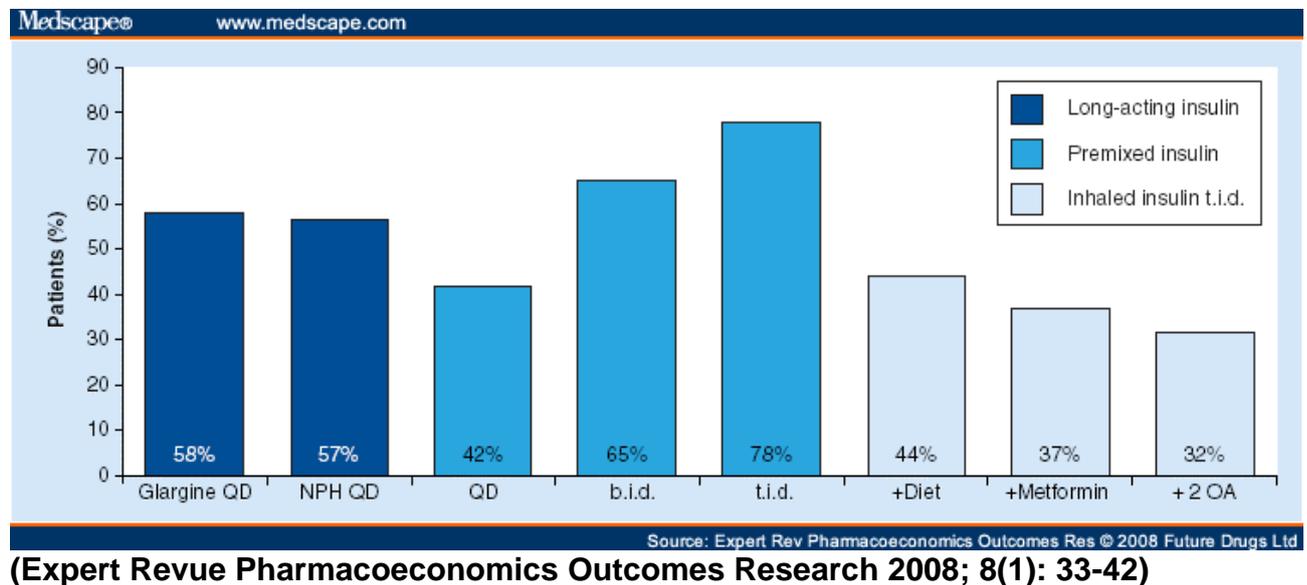
Exubera ist das einzige Produkt, dessen Wirkung mit oralen Antidiabetika verglichen wurde. Exubera wurde präprandial - 10 Minuten vor dem Essen - als Monotherapie (**De Fronzo et al. 2005**) entweder mit einem (**Barnett et al. 2006**) oder zwei (**Rosenstock et al. 2005**) oralen Präparaten für 12 - 24 Wochen verabreicht. Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass gute (HbA1c<7%) oder angemessene (<8%) HbA1c-Werte bei entsprechend 17 - 44% und 56 - 86% der Patienten liegen. Darüber hinaus ist Exubera genau so gut wirksam wie Metformin (**Barnett et al. 2006**) Sulfonylharnstoff (Glibenklamid) (**Barnett et al. 2006**) oder Rosiglitazon (**De Fronzo et al. 2005**).

Die Daten aus diesen Studien sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da mehrere Aspekte der Studie bevorzugt ein positives Ergebnis für inhalatives Insulin entwerfen. Dazu gehören die Beschränkungen bei Einschluss- und Ausschlusskriterien für Patienten, besonders für die Patienten mit einer schlechten Ausgangssituation der glykämischen Kontrolle (HbA1c 9-9,9%) (**Barnett et al. 2006**), die Fortsetzung der Vorstudie der OAD- Medikation bei der Vergleichsgruppe der Patienten und die Anwendung der OAD während der Follow-up-Periode war viel zu kurz, um die volle Wirksamkeit im Vergleich mit Exubera zu untersuchen, insbesondere bei Rosiglitazon. (**De Fronzo et al. 2005**).

Trotz dieser Mängel scheint Exubera gute glykämische Kontrolle zu erreichen, besonders bei denjenigen Patienten, die entweder mit Diät oder mit oralen Antidiabetika niedrige HbA1c-Werte erreichen können. Im Vergleich dazu scheint die Aufnahme eines subkutanen langwirkenden Insulins oder eines gemischten subkutanen Insulins zusammen mit OAD in der Optimierung der glykämischen Kontrolle etwas besser zu sein (**Abbildung 2**).

Ein Kopf-an-Kopf-Vergleich des inhalativen Insulins vor dem Essen zur einmaligen Anwendung des subkutanen Verzögerungsinsulins pro Tag wurde nicht durchgeführt.

Abbildung 2: Prozentsatz der Patienten, welche die HbA1c-Ebene auf oder unter 7% haben, durch Anwendung verschiedener Insulinformulierungen. Subkutanes Insulin wurde immer mit einem oder zwei OAD verabreicht.



(Expert Revue Pharmacoeconomics Outcomes Research 2008; 8(1): 33-42)

Hypoglykämie

Die Hypoglykämie zählt zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit inhalativem Insulin. Hypoglykämie tritt auf, wenn die verabreichte Insulindosis im Vergleich zum Insulinbedarf relativ zu hoch ist. Die Studien zeigen, dass die Risiken der Hypoglykämie-Entwicklung durch inhalatives oder subkutanes Insulin bei Typ-1- oder Typ-2-Diabetiker vergleichbar sind (Ceglia et al. 2006).

Exubera: von diesem inhalativen Insulin wurde über geringere (Skyler et al. 2005 ; Quattrin et al. 2004; Skyler et al. 2007; Hollander et al. 2004), ähnlichen (Skyler et al. 2001; Skyler et al. 2007) oder höhere (Norwood P et al. 2007) Hypoglykämie- Raten berichtet. In der Studie von Quattrin und Kollegen betrug das Auftreten von Hypoglykämie 8,6 bei Patienten mit INH-Regime gegenüber 9,0 Ereignissen pro Monat mit dem SC-Insulin-Regime (relatives Risiko RR ist 0,96). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Skyler und Kollegen erhalten (9,3 Ereignisse pro Patientenmonat bei INH-Regime im Vergleich mit 9,9 Ereignissen pro Monat bei Patienten mit dem SC-Insulin-Regime (relatives Risiko RR ist 0,89). In der

Studie von Hollander und Kollegen mit einem Vergleich INH Insulin zu SC Insulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes betrug die Inzidenz einer Hypoglykämie 1,4 Ereignisse/Patientenmonat mit INH Insulin-Regime gegenüber 1,6 Ereignissen/Patientenmonat mit dem SC Insulin-Regime (relatives Risiko ist 0,89).

Daten über schwere Hypoglykämie wurden in Studienberichten gefunden: zwei Studien berichten über niedrigere Hypoglykämieraten (**Norwood et al. 2007**; **Hollander et al. 2004**) und eine Studie berichtet über eine höhere Hypoglykämierate mit Exubera im Vergleich zu subkutanem Insulin. (**Quattrin et al. 2004**).

In einer Phase-3-Studie mit Typ-1-Diabetikern traten bei einer insgesamt niedrigeren Hypoglykämie-Rate zugunsten der Insulin-Inhalation im Vergleich zur subkutanen Insulin-Therapie signifikant häufiger schwere Hypoglykämien bei der Insulin-Inhalation auf.

Hypoglykämie insgesamt: 9,3 Episoden pro Patientenmonat (Inhalation) versus 9,9 Episoden pro Patientenmonat (subkutane Injektion); relatives Risiko (RR) 0,94; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 0,91-0,97

Schwere Hypoglykämie: 6,5 Episoden pro 100 Patientenmonate (Inhalation) versus 3,3 Episoden pro 100 Patientenmonate (subkutane Injektion); RR 2,00; 95%-KI 1,28 - 3,12, und es zeigte sich kein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. (**Skyler et al. 2007**) Das Risiko für schwere Hypoglykämien ist möglicherweise bei Patienten, die Insulin zur Inhalation erhalten, größer als bei Patienten, die Insulin subkutan injizieren.

Das Risiko einer Hypoglykämie bei Anwendung von AERx (**Hermanssen et al. 2004**), AIR (**Garg et al. 2006**) und Technosphere **Boss et al. 2006**) ist ähnlich der Anwendung von subkutanem Insulin, obwohl die Patienten, denen AIR zugeordnet wurde, über etwas höhere Inzidenz von nächtlicher Hypoglykämie berichteten. (**Garg et al. 2006**).

Hypoglykämische Episoden bei Typ-2- Diabetes sind öfter beim Einsatz von inhalativen Insulin als bei der Einnahme der oralen Antidiabetika eingetreten. Eine

Meta-Analyse der Studien mit Exubera berechnet ein dreifach erhöhtes Risiko einer schweren Hypoglykämie mit inhalativem Insulin als mit OAD. **(Ceglia et al. 2006)**. Bei Rauchern ist eine erhebliche Gefährdung durch die Anwendung von Exubera nicht auszuschließen, weil Rauchen einen deutlichen steigernden Einfluss auf die Insulinaufnahme aus den Atemwegen hat, mit der Gefahr schwerer Unterzuckerungen.

Körpergewicht

Viele Studien zeigten, dass das Körpergewicht derjenigen Patienten, die auf inhalatives Insulin randomisiert wurden, tendenziell weniger gestiegen ist, als bei denjenigen, die auf subkutanes Insulin-Regime randomisiert wurden, auch wenn statistische Signifikanz nur in zwei Studien erreicht wurde. In der Studie 108 **(Hollander et al. 2004)** bei Typ-2-Diabetes-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von den 6 Monaten wurde festgestellt, dass die Patienten, die subkutanes Insulin bekommen haben, durchschnittlich 1,4 kg Körpergewicht zugenommen haben. In der anderen Studie der Patienten mit Typ-1-Diabetes, die auf inhalatives Insulin Exubera während eines dreimonatlichen Zeitraums randomisiert wurden, verlieren die Patienten durchschnittlich 0,4 kg im Vergleich zu den Patienten, die subkutanes Insulin bekommen haben - diese Gruppe hat durchschnittlich 0,9 kg zugenommen. **(Boss et al. 2006)**. Für diese Ergebnisse gibt es keine genaue Erklärung. Die Forscher vermuten, dass mehrere Faktoren zusammenspielen könnten: entweder der Rückgang der HbA1c, die Zahl der Hypoglykämie-raten oder die Insulin-Dosierung.

Sicherheit

Lungenfunktion

Zahlreiche klinische Studien zeigten, dass INH kleine Veränderungen in der Lungenfunktion (forced expiratory volume in 1 Sekunde [FEV1s] und Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität [DLco]) entwickelt. Diese Veränderungen sind

nichtprogressiv, reversibel und stehen nicht in Zusammenhang mit klinischen Veränderungen (**DeFronzo et al. 2005, Cefalu et al. 2005, Skyler et al. 2005, Rosenstock et al. 2007**). Lungenfunktion-Tests haben eine etwas stärkere FEV1- und DLco-Verringerung bei der INH-Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergeben. Die Unterschiede wurden in den ersten 3 - 6 Monaten der randomisierten Behandlung festgestellt. Im Laufe der Zeit wurden keine weiteren Fortschritte der FEV1- und DLco-Abnahme beobachtet. Nach der Beendigung der Behandlung mit inhalativem Insulin ist es zur vollständigen Genesung gekommen. In einer Studie bei Typ-2-Diabetikern ist die Differenz in FEV1 und DLco zwischen der inhalativen Insulin-Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe in den Wochen 24 bis 104 sogar schrittweise zurückgegangen, und war 12 Wochen nach dem Absetzen nicht mehr erkennbar (**Rosenstock et al. 2007**). Die Reversibilität der Veränderung der Lungenfunktion nach einer Langzeitbehandlung wurde bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht untersucht.

Die FDA hat Leitlinien, dass die Lungenfunktion vor dem Beginn der inhalativen Insulintherapie gemessen werden soll, und nach den ersten sechs Therapiemonaten muss die Lungenfunktion überprüft werden. Abhängig vom Ergebnis dieser Kontrolluntersuchung muss die Lungenfunktion in jährlichen Abständen oder schon nach drei Monaten erneut gemessen werden. Verschlechtert sich der gemessene FEV1-Wert um mehr als 20%, muss die Behandlung mit Exubera beendet werden.

Nach Vorgabe der Zulassungsbehörden ist inhalatives Insulin für die folgenden Gruppen nicht geeignet:

- Menschen mit schwerem Asthma
- Menschen mit einer schweren chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wie Emphysem oder chronische Bronchitis
- Raucherinnen und Raucher
- Ex-Raucherinnen und Ex-Raucher, die innerhalb der vorhergehenden sechs Monate noch geraucht haben.

Husten

Inhalatives Insulin wird in der Regel gut vertragen, aber das Husten, welches sich nach inhalativer Verabreichung entwickelte, zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen. Leichtes bis mittelschweres Husten wurde unmittelbar nach der INH-Inhalation bei etwa 21% - 31% der Patienten beobachtet, aber die Inzidenz und Prävalenz von Husten im Allgemeinen ist im Laufe der Zeit zurückgegangen, und nur wenige Patienten haben die Therapie wegen Husten abgebrochen. Kurzatmigkeit war auch stärker in den INH-Gruppen als in den Kontrollgruppen. Beide Nebenwirkungen führten in 1% der Fälle zur Behandlungsabsetzung (**Barnett et al. 2005, Hollander et al. 2005, Quattrin et al. 2004, Cefalu et al. 2005, Skyler et al. 2005**).

Rauchen

Die Anwendung von inhalativem Insulin bei Rauchern hat eine stärkere Senkung der Blutzuckerwerte gezeigt. Man nimmt an, dass das Rauchen die Durchlässigkeit der alveolaren Kapillar-Barriere erhöht. Um die Auswirkungen der Raucherentwöhnung auf die INH-Absorption zu untersuchen, wurden in einer Studie rauchende (n = 38) und nichtrauchende Probanden verglichen (n = 30) (**Fontaine et al. 2008**). Die Raucher zeigten eine 5-fach höhere Insulin-Konzentration, eine 3-fach höhere Insulin-Exposition und einen schnelleren Anstieg der Insulin-Peak-Konzentration im Vergleich mit nichtrauchenden Probanden (31 Minuten gegenüber 53 Minuten bei Nichtrauchern). Drei Wochen nach dem Rauchen senkten die Insulin-Peak-Konzentration und die gesamte Insulin-Exposition auf 49% und 59% entsprechend dem Gehalt. Nach 13 Wochen sind die Änderungen in der INH-Absorption, die durch Rauchen entwickelt wurden, teilweise rückgängig gemacht worden (**Fontaine et al. 2008**).

Insulinbindende Antikörper

Die Therapie mit Insulin (und da macht auch inhalatives Insulin keine Ausnahme) ist mit einem Anstieg der Insulin-Antikörper verbunden. Insulin-Antikörper sind INH strukturell identisch (vor allem Immunglobulin G [IgG]) und können während der Behandlung mit allen Insulinen entstehen. In klinischen Studien traten Insulin-Antikörper häufiger auf und die Durchschnittswerte der Insulin-Antikörper waren bei Patienten, die von subkutanen Normalinsulin auf inhalatives Insulin Exubera umgestellt worden waren, höher als bei den Patienten, die subkutanes Insulin weiterhin bekommen haben. Gepoolte Daten aus Studien über Exubera ergaben eine Relevanz des Insulins vor therapeutischer Exposition. Bei Typ-1-Patienten waren die Insulin-Antikörperspiegel höher (3% bis 31%) als bei Typ-2-Patienten (3% bis 13%) und sind in beiden Patientengruppen innerhalb von 6 bis 12 Behandlungsmonaten auf dem gleichen Niveau geblieben. Aus diesem Grund wurden zusätzlich intensivierete Studien durchgeführt, die die klinische Relevanz dieses Anstiegs untersuchten. Langzeitstudien zeigten einen schnellen Rückgang des Insulin-Antikörper-Titers nach INH-Absetzung. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht geklärt. Bisher wurde kein Zusammenhang zwischen Insulin-Antikörper-Konzentration und HbA1c-, FPG-, PPG-Werten, Inzidenz einer Hypoglykämie, Insulin-Dosis oder Serum-Konzentration, Häufigkeit von Allergien und/oder respiratorischen Nebenwirkungen oder Lungenfunktion festgestellt. **(Heise et al. 2005).**

Die Verwendung von AERx oder anderen inhalativen Insulinprodukten wurde mit einem Überschuss der ähnlichen Insulin-Antikörper-Reaktionen begleitet.

(Hermannsen et al. 2006).

4.2.9 Unerwünschte Nebenwirkungen

Tabelle 15: Unerwünschte Wirkungen der Insulin-Inhalation (basierend auf den Daten von mehr als 1970 Patienten, die in den Studien behandelt wurden **(nach Fachinformation Exubera, Stand 2006)**)

	Sehr häufig (bei >1/10 Patienten)	Häufig (bei >1/100 Und <1/10 Patienten)	Gelegentlich (bei >1/1000 und <1/100 Patienten)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten	Dyspnoe, vermehrtes Sputum, Irritationen im Halsraum, trockener Hals	Nasenbluten Bronchospasmus, pfeifender Atem, Veränderungen der Stimme, pharyngolaryngeale Schmerzen Beschwerden an den Tonsillen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Trockener Mund
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pharyngitis
Stoffwechsel – und Ernährungsstörung	Hypoglykämien		

Potentiell schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die gefäßerweiternden und wachstumsfördernden Eigenschaften des Insulins könnten bei prädisponierten Patienten, die mit inhalativen Insulinen behandelt worden waren, ein Lungenödem oder einen Tumor entwickeln. Nach FDA-Mitteilung

zu Exubera vom 9. April 2008, im Rahmen eines klinischen Studienprogramms, das nach Exubera-Vermarktungsstopp weiterlief, bei sechs von 4740 mit Exubera behandelten Patienten wurde Lungenkrebs diagnostiziert; in der Kontrollgruppe (n = 4292), die nicht mit dem inhalativen Insulin behandelt worden war, entwickelte nur ein Patient ein Lungenkarzinom. Bei allen betroffenen Patienten handelte es sich um ehemalige Raucher. Obwohl diese Zahlen klein sind, könnte dies ein deutliches Risikosignal bedeuten (**Arzneitelegramm, zu finden unter <http://www.pfizer.com> Reuters Health Information, 9. Apr. 2008**).

4.3 Andere inhalative Insulin-Systeme

Die klinische Wirksamkeit der anderen inhalativen Insulinprodukte ist mit der klinischen Wirksamkeit von Exubera vergleichbar - das haben Studien mit AIR, AEXs, Insulin Technosphere (Mannkind) belegt. Die Produkteigenschaften wurden im Kapitel „Produktübersicht“ beschrieben; in diesem Kapitel möchte ich die klinische Wirksamkeit näher betrachten.

Die klinischen Studien zeigten, dass Technosphere Insulin (TI) eine sehr rasche Resorption im Vergleich zu C_{max} hat (**Rave et al. 2000**); während subkutanes Normalinsulin zeigte, dass es nach dem Einatmen rasch in die Blutbahn resorbiert und die Spitzenwerte innerhalb von 12 bis 14 Minuten erreicht wurden. Als Folge dieses Eintritts wird die meiste blutzuckersenkende Wirkung von TI innerhalb der ersten drei Stunden nach der Darreichung erreicht. Das pharmakokinetische Profil des Technosphere-Insulins ist der Anfangsphase der Insulinfreisetzung sehr ähnlich und hat Potential zu einer signifikanten Verbesserung der PPG-Schwankungen. Diese Studie zeigte, dass die PPG-Schwankungen mit TI nach einer Mahlzeit weniger waren als mit Technosphere Pulver. Technosphere Insulin und Technosphere Pulver wurden in dieser Studie gut vertragen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von TI wurde in einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (**Rosenstock et al. 2008**) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht.

Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass eine deutliche Senkung der HbA1c-Werte (0,7%) als klinisch bedeutsam eingestuft wurde, vor allem in Anbetracht der leicht

erhöhten HbA1c-Ausgangswerte (8,0 % für die TI-Gruppe und 7,8% für die Placebo-Gruppe). TI verbessert deutlich HbA1c gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (mittlere Veränderung des Ausgangswerts -0,72% gegenüber -0,31%, $P = 0,0016$). PPG-Werte: 56% mit TI, 43% mit Placebo. Während der Studie wurde keine schwere Hypoglykämie in der TI-Gruppe beobachtet. Die Inzidenz von Hypoglykämie war zwischen den Gruppen vergleichbar. Trotz der Verbesserung der Hypoglykämiekontrolle wurden keine klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse beobachtet, zum Beispiel keine Gewichtszunahme in der TI-Gruppe im Vergleich mit den Patienten aus der Placebo-Gruppe.

Technosphere Insulin und Technosphere Pulver hatten keine klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die kurzfristige Lungenfunktion. Die Lungenfunktion wurde durch Spirometrie nach 12 Wochen der Exposition gemessen. Es wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen in der Lungenfunktion (FEV1s, DLco und das gesamte alveolare Volumen sind unverändert geblieben) beobachtet, und es ist keine Induktion von Insulin-Antikörpern in der TI-Gruppe während der 12-wöchigen Studie eingetreten.

Technosphere ist ein neues Insulinsystem mit einem einzigartigen pharmakokinetischen Profil im Vergleich mit allen verfügbaren Insulinen. Patienten mit Typ-2-Diabetes könnten davon profitieren, da die Wirkung der Technosphere dem physiologischen Insulin ähnelt.

Diese erste Proof-of-Concept-Studie zeigte, dass Technosphere Insulin gut verträglich ist, erheblich die HbA1c-Ebene reduziert und PPG-Schwankungen bei Typ-2-Diabetikern stabilisiert (**Rosenstock et al. 2008**).

Humanes inhalatives Insulinpuder (HIIP) AIR der Firma Eli Lilly/Alkermes hatte einen ähnlich raschen Beginn und deutlich längere Wirkungsdauer als subkutan verabreichtes Insulin lispro. Das hat eine offene, randomisierte, einwöchige klinische Crossover-Studie bei gesunden Probanden ($n = 20$) festgestellt (**Rave et al. 2005**). Diese Studie von Rave et al. (2005) ist die Grundlage für die Kennzeichnung, dass eine 2,6 mg-Kapsel AIR Insulin den 6 IE entspricht. Die pharmakokinetischen und glukodynamischen Reaktionen bei gesunden Probanden, die 12 IE Insulin bekamen, zeigten, dass in Gegenwart von AIR diese Reaktionen schneller eintraten als bei Probanden, die SC Insulin lispro bekamen. Es ist ungewiss geblieben, ob dieser

Unterschied zwischen den Studien an gesunden Probanden systemisch oder ein Zufall ist.

Eine weitere Studie mit AIR (**Rosenstock et al., 2007**) wurde durchgeführt, um die pharmakologischen und glukodynamischen Reaktionen des inhalativen Insulins im Vergleich zu SC Insulin lispro an gesunden Probanden, Probanden mit mildem und moderatem Asthma zu untersuchen. Weiters wurde die Wirkung des inhalativen Insulins auf unterschiedlichen Asthmaschweregrad-Ebenen mit nichtrauchenden gesunden Probanden verglichen. Das Ziel dieser Studie war die Bewertung der pharmakologischen und glukodynamischen Eigenschaften des inhalativen Insulins AIR im Vergleich zu subkutan verabreichtem Insulin. Weitere Ziele sind die Untersuchung der Lungenfunktion und der Auswirkungen von Salbutamol als Zusatzbehandlungsmittel bei Verwendung von inhalativem Insulin AIR bei der Behandlung der Patienten mit moderatem Asthma.

Die sicherheitsrelevante Information von inhalativem Insulin bei Patienten mit Komorbidität im Zusammenhang mit eingeschränkter Lungenfunktion ist sehr begrenzt, da die Patienten aus den Studien ausgeschlossen wurden, die in der Anamnese Lungenkrankheiten hatten.

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigten, dass bei Patienten mit mildem und moderatem Asthma die gesamte Insulin-Exposition mit AIR Insulin deutlich reduziert wurde. Im Gegensatz dazu zeigten die Probanden, die mit SC Insulin lispro behandelt wurden, eine vergleichbare Exposition über die drei verschiedenen Behandlungsgruppen. Eine differenzierte Wirkung des Asthmaschweregrads auf die glukodynamische Reaktion wurde ebenfalls in dieser Studie beobachtet: Bei leicht asthmatischen Probanden war die glukodynamische Reaktion vergleichbar mit der Reaktion bei gesunden Probanden, die glukodynamische Reaktion bei Patienten mit mittelschwerem Asthma ohne Salbutamol- Vorbehandlung wurde signifikant reduziert. Im Gegensatz dazu ist die glukodynamische Reaktion auf die Behandlung mit dem Insulin lispro bei allen Patientengruppen unverändert geblieben

(Rosenstock et al. 2007)

Der Beginn und die Dauer der Wirkung von inhalativem Insulin AERx IDMS wurde mit Insulin aspart SC und humanem Normalinsulin SC in einer monozentrischen, offenen Crossover-Studie (**Petersen et al. 2008**) bei Patienten (n = 15) mit Typ-1-Diabetes untersucht. Ergebnisse aus dieser Studie zeigten, dass inhalatives Insulin

AERx iDMS eine ähnliche Wirkung hat wie SC Insulin aspart, aber der Wirkungseintritt erfolgt wesentlich schneller als bei subkutanem Insulin; die Wirkungsdauer ist jedoch gleich wie beim Normalinsulin. Die Patienten mit Typ-2-Diabetes (n = 107) erhalten NPH-Insulin abends, inhalatives Insulin AERx wurde vor den Mahlzeiten verabreicht (n = 54). Ergebnisse zeigten, dass die glykämische Kontrolle bei Patienten mit AERx mit den Kontrollwerten der Patienten, die SC bekamen, ähnlich ist. (n = 53; $7,84\% \pm 0,77\%$ gegenüber $7,76\% \pm 0,77\%$, P = 0,60) **(Hermansenn et al. 2007)**. Die FPG-Ebenen in der AERx iDMS- Gruppe waren deutlich niedriger als in der SC-Gruppe ($8,9 \pm 3,8$ mmol/l gegenüber $10,8 \pm 3,7$ mmol/L, P=0,01). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Bezug auf unerwünschte Ergebnisse einschließlich der Lungenfunktion. Die mittlere Gesamt-Insulin-Antikörper-Ebene in der AERx iDMS-Gruppe (6% bis 35%) blieb aber unverändert in der SC-Gruppe (10% bis 9%). Es gab keine Korrelation zwischen der Entwicklung der gesamten Insulin-Antikörper und Stoffwechselerkrankungen oder Insulin-Dosis.

4.4 Anwendung des inhalativen Insulins bei bestimmten Patientengruppen

4.4.1 Kinder und Senioren

Inhalatives Insulin wurde in erster Linie bei erwachsenen Diabetikern verwendet, obwohl bei einigen Studien Jugendliche eingeschrieben wurden. Die Ergebnisse der Studien 106 und 107 zeigten im Wesentlichen keinen Unterschied zwischen inhalativem und subkutanem Insulin bei Patienten unter 18 Jahren **(Skyler et al. 2005; Quattrin et al. 2004)**.

Tabelle 16: HbA1c-Ergebnisse für Kinder in den Studien 106 und 107 (Quattrin 2004, Skyler 2005)

	Studie 106			Studie 107		
	INH	SC	LSM diff 95% CI	INH	SC	LSM diff 95% CI
HbA1c	n = 33	n = 29		n = 59	n = 59	
Basiswerte	8,6 (1,0)	8,5 (0,8)		8,3(0,9)	8,3(0,9)	
Veränderung d. Basiswerte Woche 24 LOCF	0 (1,2)	- 0,3(0,7)	+0,3(-0,09, 0,7)	- 0,2(0,8)	0(1,1)	-0,2(-0,5, 0,1)

Es gibt keinen separaten Bericht über die Verwendung des inhalatives Insulins bei Kindern. Daraus folgt, dass inhalatives Insulin bei Patienten im Alter unter 18 Jahren nicht verwendet werden sollte.

Vorsicht ist auch geboten bei der Verwendung von inhalativem Insulin bei älteren Patienten (>75 Jahre), da sie in der Regel aus den klinischen Studien ausgewiesen worden waren und ihre Lungenfunktion möglicherweise niedrig sein könnte .

Über die Anwendung von inhalativen Insulinen bei Patienten >75 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

4.4.2 Schwangere

Die Anwendung des inhalativen Insulins ist, wegen der unbekanntenen Auswirkungen auf den Fötus, bei schwangeren Frauen verboten (**Fachinformation Exubera. Stand 2006**).

4.4.3 Lungenkranke

Die Verwendung von INH wird nicht für Patienten mit vorliegenden Lungenerkrankungen (z.B. Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung COPD) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit des INH in

dieser Population nicht nachgewiesen wurde, und es ist bei Patienten mit instabiler oder schlecht kontrollierter Lungenerkrankung kontraindiziert, aufgrund des hohen Potenzials der großen Unterschiede in der Lungenfunktion im Sinne der INH-Absorption und als Folge der Hypo- und Hyperglykämieentwicklung. Eine Studie mit nichtdiabetischen Probanden (**Wolzt et al. 2008**) zeigte, dass die Resorption von INH um 20% niedriger war, bei Patienten, die mildes Asthma haben (ohne Verwendung des Salbutamol als Bronchodilatator), im Vergleich zu Patienten ohne Asthma, die Absorption in nondiabetischen Probanden mit COPD ist etwa zweifach höher im Vergleich zu denen ohne COPD. Die Verwendung eines Bronchodilatators (Salbutamol) 30 Minuten vor der INH-Inhalation führte zu einer 25% bis 50% Erhöhung der Insulin-AUC und Cmax bei nichtdiabetischen Patienten mit leichtem (n = 36) und mäßigem (n = 31) Asthma. (**Wolzt et al. 2008**).

4.5 Bewertungen durch die Patientinnen und Patienten

In drei Studien wurde der Einfluss der Behandlungsart auf die Lebensqualität von Patienten beurteilt, wovon zwei Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und eine bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt wurden (**Quattrin et al., 2004**, **Hollander et al. 2004**, **Dumas et al., 2005**). In allen drei Studien wurde bei der Therapie mit inhalativen Insulinen eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen.

Eine Studie zur Patientenpräferenz (**Freemantle et al. 2005**) zeigte, dass inhalierbares Insulin die Akzeptanz der Insulintherapie durch die Patienten deutlich erhöhen kann.

In diese Studie wurden 779 Patienten mit Typ-2-Diabetes aufgenommen, die unter Diät bzw. unter oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen konnten. Nach Randomisierung wurden die Patienten zwei Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe der Patienten erhielt schriftliche Infomaterialien zu derzeit bestehenden Therapieoptionen (orale Antidiabetika und subkutanen Insulin), die zweite erhielt dieselben Materialien sowie zusätzliche Information zum inhalierbaren Insulin. Beide Gruppen wurden aufgefordert, ihre Präferenz bezüglich ihrer zukünftigen Diabetestherapie abzugeben. In der Gruppe mit der Option inhalierbares

Insulin entschieden sich 43,2% der Patienten, Insulintherapie zu beginnen, darunter entschieden sich 35,3 % für das inhalierbare Insulin. Im Gegensatz dazu entschieden sich in der Gruppe, für die nur subkutanes Insulin verfügbar war, nur 15,5% der Patienten, eine Therapie mit Insulin zu beginnen. Das heißt, die Patienten entscheiden sich dreimal häufiger für eine Insulintherapie, wenn inhalatives Insulin zur Verfügung steht. (**Freemantle et al. 2005**)

4.6 Finanzielle Aspekte

Das inhalative Insulin ist teurer als subkutanes humanes Insulin oder Insulin-Analoga. Exubera, derzeit nicht mehr verfügbar, hat sich als viermal so teuer erwiesen als Normalinsulin. Aufgrund des hohen Insulingehalts des Produkts und der ungewöhnlich langen Entwicklungszeit wird erwartet, dass die anderen Formulierungen von inhalierbarem Insulin einen vergleichbaren Preis haben werden.

Eine aktuelle Kosten-Nutzen-Studie berechnet, dass die jährlichen Kosten von Exubera pro Patient bei £ 7.800 - 11.500 (US \$ 16.000 – 23.500 für DM Typ 1, und 10.900 - 16.000 für DM Typ 2 entsprechend) liegen. Diese Kosten wurden nicht mehr kompensiert durch den voraussichtlichen finanziellen Gewinn von £ 60 - 120 (\$123 - 246, 83 - 167) pro Patient (**Black et al. 2007**).

48 IE täglich kosten:6,86 Euro pro Tag bei dreimal täglicher Inhalation von je 6 mg (zwei 3-mg-Blister) inhalierbarem Insulin Exubera. Damit ist inhalierbares Insulin wesentlich teurer als kurz wirksames Humaninsulin in Nachfüllpatronen eines Insulin-Pens (ACTRAPID bzw. INSULIN BB RATIOPHARM RAPID: 1,41 € bzw. 1,24 € für 48 I.E./Tag). (http://www.arzneitelegramm.de/html/2006_06/060653_01.html)

4.7 Rücknahme der inhalierbaren Insuline vom Markt

Nach 11 Jahren Entwicklung und kaum einem vollen Jahr des Umsatzes hat Firma Pfizer am 18. 10. 2007 bekannt gegeben, dass das inhalative Insulin-Produkt Exubera vom Markt genommen wird. Es war vor allem eine schlechte Nachricht für den Produkturheber und Pfizer-Partner Nektar Therapeutics, San Carlos, Kalifornien,

USA. Für die Firma Nektar bedeutete es, dass sie sich einen anderen Vermarktungspartner suchen musste **(IN brief. 2008)**

Exubera wurde im Jahre 2006 nach dem Schnellzulassungsverfahren von EMEA auf den europäischen Markt gebracht. Analytiker schätzten den jährlichen Umsatz auf 1 bis 4 Milliarden Dollar, aber das Produkt brachte nur einen Umsatz von 12 Millionen Dollar für die ersten 9 Monate von 2007 und kostete der Firma Pfizer 2,8 Milliarden Dollar für die zehnjährige Entwicklung und anschließende Vermarktung.

Der Marktanteil von Exubera lag jedoch nur unter einem Prozent. Ein Grund dafür waren die gravierenden Einschränkungen in der Anwendung. Exubera durfte weder bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen noch bei Rauchern bedenkenlos eingesetzt werden. Schon das Passivrauchen konnte die inhalierte Insulindosis beeinflussen **(Fountain et al. 2008)**. Andere Richtlinien haben die Existenz des inhalativen Insulins als Behandlungsoption einfach ignoriert. Die Ärzte und Patienten hatten keine Information, wie und unter welchen Bedingungen Exubera eingesetzt werden sollte.

Das Inhalationsgerät selbst wurde von mehreren Patienten als unbequem empfunden.

Die Unternehmen betrachteten Exubera als eine Art Pilot-Programm. Drei Firmen entwickelten inhalative Insuline: NovoNordisk mit Aradigm (AERx), Eli Lilly mit Alkermes (AIR), Mannkind (inhalatives Insulin mit Technosphere-Technologie). Jedes Unternehmen hat aus Exubera gelernt und hat sich für eine flexible Dosierung und kleinere Geräte entschieden.

Im April 2008 teilte die Firma Nektar mit, dass alle Exubera-Programme, die die Firma geführt hat, gestoppt werden und die Suche nach einem Vermarktungspartner beendet wird **(Arznei-Telegramm 10. April 2008)**.

Am 07. 03. 2008 hat die Firma Eli Lilly bekannt gegeben, dass sie das AIR-Insulinprogramm aufgibt. Dieses Programm war in Kooperation mit der Firma Alkermes ins Leben gerufen worden und bereits in die Phase III für klinische Zulassungsstudien eingetreten, in der auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet wird. Es wurde dabei betont, dass es keine medizinischen Gründe waren, sondern vor allem kommerzielle Überlegungen. Vielmehr wird diese Entscheidung mit der zunehmenden Unsicherheit bei den Rahmenbedingungen der Zulassung und mit

Kosten-Nutzenabwägungen im Vergleich zu bereits existierenden ähnlichen Therapien begründet.

Auch AEXs von der Firma NovoNordisk ist beendet worden. Das Entwicklungsprogramm wurde aus kommerziellen Gründen eingestellt (**IN brief. 2008**). Die dänische Gruppe hat erkannt, dass nach ihrer Ansicht AEXs keine zusätzlichen Vorteile gegenüber Exubera bietet, daher wurde die Weiterentwicklung als unwirtschaftlich eingestuft.

Die Firma Mannkind aus Valencia, Kalifornien, führt ihre Studienprogramme mit dem inhalativen Insulin Technosphere fort.
(http://mannkindcorp.com/technosphere_insulin.aspx)

5 Zusammenfassung: Pro und Kontra inhalative Insuline

Schon kurz nach der Einführung der Insulin-Therapie vor knapp 80 Jahren hat man eine Möglichkeit gesucht, die „Insulin-Spritze“ durch eine nicht-invasive Applikationsform zu ersetzen, und ist über viele Jahrzehnte an der technischen Umsetzung gescheitert. Seit Januar 2006 wurde in Europa das inhalative Insulin Exubera für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zugelassen. (**Fachinformation Exubera. Stand 2006**). Seit 18. 10. 2007 wurde Exubera zuerst in Europa, danach ab 01. 01 .2008 in den USA vom Markt genommen. Obwohl die Entwicklung dieses Präparats aufgrund des erstmaligen Einsatzes von Insulin in einer inhalierbaren Arzneimittelform zweifellos eine bedeutende Innovation darstellt, wurde Exubera von Anfang an kritisch gesehen und kontrovers diskutiert. Während die Befürworter die Möglichkeit einer verbesserten Compliance aufgrund der guten Insulin-Wirkung „ohne Spritze“ in den Vordergrund stellen, führen Exubera-Gegner mögliche Lungenfunktionsstörungen unter der Therapie, ein höheres Hypoglykämie-Risiko und nicht zuletzt die höheren Kosten an. Die Beurteilung des Kölner IQWiG- Instituts über Exubera war negativ und daher bei der Diabetestherapie nicht empfehlenswert. Der Hauptkritikpunkt der IQWiG-Forscher sind die ungenügend erforschten Langzeitr Risiken. (**IQWiG. April 2006**).

Ausgehend von der publizierten Datenlage, sind folgende Punkte für eine Beurteilung wichtig:

-Exubera wirkt wie eine Mischung aus rasch wirksamem Analog- und Altinsulin mit relativ schnellem Wirkungseintritt und vier- bis sechsstündiger Wirkungsdauer.

- Bezüglich der Senkung des HbA1c-Werts ist Exubera ebenfalls mit den bisher verwendeten subkutanen Insulinen vergleichbar. Eine erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien ist in manchen Studien beschrieben worden, dies lässt sich aber durchaus mit der Pharmakokinetik des Präparats erklären.

-Exubera führt bei gut 15% der Patienten zu pulmonalen Symptomen in Sinn von Reizhusten, aber auch im Mittel zu einer leichten Verschlechterung von Lungenfunktionsparametern wie der FEV1 und der Diffusionskapazität. Weitere Nachteile der inhalativen Verabreichung von Insulin sind die noch nicht ausreichend erforschten Auswirkungen auf Lunge und Atemwege. Exubera produziert eine kleine, aber konsequente FEV1-Abnahme (die Höhe der ausgeatmeten Luft in 1s) und der DLco (Diffusion- Kapazität der Lunge) innerhalb weniger Wochen nach Behandlungsanfang. Der Effekt ist nicht-progressiv und reversibel nach Behandlungsende. In den durchgeführten Studien wurde beschrieben, aber bisher nicht erwähnt, dass die Diabetiker vermutlich als Folge von mikroangiopathischen oder interstitiellen Veränderungen der Alveolen eine reduzierte FEV1 im Vergleich zu gesunden Patienten haben. Kritische Stimmen befürchten Ablagerungen an der Lunge, welche im Endstadium nach mehrjähriger Anwendung eventuell zu Lungenembolien oder erhöhten Lungenkrebsraten führen könnten. Die längste Beobachtungszeit liegt bei zwei Jahren, daher fehlen die langfristigen Studien über die Lungensicherheit.

-Ein weiteres Problem ist, dass inhalatives Insulin, mehr als subkutanes Insulin, an Insulin-Antikörperbildung beteiligt ist, besonders bei Patienten des Typ-1-Diabetes. Die Ergebnisse wurden zwar als nicht klinisch relevant beurteilt (**Heise et al. 2005**).

-Eine Anwendung bei Rauchern, pulmonal Vorerkrankten, sowie Schwangeren, Kindern und Jugendlichen ist nicht zugelassen (**Zulassungstext Exubera 2006**).

-Eine Therapie mit inhalativen Insulinen bei älteren Personen (>75) wurde aufgrund mangelnder Studienberichte nicht zugelassen.

-Ein Vorteil der inhalativen Anwendung soll vor allem die bessere Akzeptanz bei den Patienten sein. Bei Diabetes-Typ-1-Patienten ist dennoch eine Gabe von Langzeitinsulin erforderlich, d.h. aufgrund niedriger Bioverfügbarkeit entfällt das Spritzen von Insulin nicht vollständig. Ein weiterer Vorteil soll die reduzierte Rate an Spätkomplikationen des Diabetes sein, diese wird ermöglicht durch eine frühere Umstellung auf Insulin mit einer gleichzeitigen Weitergabe der oralen antidiabetischen Medikamente. Sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetiker könnten von den neuen Darreichungsformen profitieren.

-Ein Nachteil der inhalativen Anwendung allerdings ist, dass eine 10-fach höhere Menge von Insulin zugeführt werden muss, damit eine vergleichbare Wirkung erzielt wird. Da Insulin auch ein Wachstumshormon ist, besteht die Gefahr von Lungenkrebs. Unter Anwendung des inhalativen Insulins Exubera sind sechs Patienten an Lungenkrebs erkrankt (**Arznei-Telegramm Erhöhte Lungenkrebsrate unter inhalativem Insulin Exubera, 10. April 2008**).

- Die schlechte Dosierbarkeit und der unhandliche Inhalator können auch als Nachteile betrachtet werden. Eine 1-mg-Einzeldosisblisterpackung ergibt etwa dieselbe Dosis wie eine Injektion von 3 IE kurzwirksamen subkutanen Insulins und eine 3-mg-Dosis-Blisterpackung etwa dieselbe Dosis wie 8 IE kurzwirksamen subkutanen Insulins. Daher ist Exubera ungeeignet, wenn Anpassungen der Insulindosis in kleinen Schritten (weniger als 3 IE) erforderlich sind (z.B. bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht oder bei Kindern).

-Exubera wurde in den Studien zur Lebensqualität im Vergleich zu subkutanem Altinsulin bevorzugt. (**Freemantle et al. 2005**).

-Hohe Kosten: verteuert die Therapie auf das Fünffache (**Black C. et al. 2007**).

-Aufwändige Handhabung des Inhalationsgeräts mit gründlicher Schulung als Voraussetzung (**Fachinformation von Firma Pfizer**).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass inhalatives Insulin Exubera als pharmazeutische Innovation ist es grundsätzlich zu begrüßen, und es könnte als rasch wirksames Mahlzeitinsulin eingesetzt werden. Angesichts der Möglichkeit einer chronischen pulmonalen Toxizität, der hohen Kosten, des erhöhten Risikos an Lungenkrebs zu erkranken, der nicht auszuschließenden Wirkungsschwankung bei akuten pulmonalen Infekten und des Vorhandenseins einer bestens etablierten und sicheren subkutanen Therapiealternative wird Exubera derzeit nicht mehr eingesetzt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschied zwischen Diabetes Typ 1 und Diabetes Typ 2	8
Tabelle 2: Zielgrößen bei Diabetes mellitus	9
Tabelle 3 Insulinpräparate	11
Tabelle 4: Vergleich zwischen Insulin und oralen Antidiabetika - kurze Übersicht....	13
Tabelle 5: Produktübersicht der pulverisierten Insulin-Produkte	18
Tabelle 6: Phase 3 offenes, randomisiertes Parallelgruppendesign, relevante abgeschlossene klinische Studien (Nach Quattrin 2004, Skyler 2005).....	27
Tabelle 7: Ergebnisse für HbA1c und FPG in den Studien 106 und 107	30
Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse bei Studie 108 (Hollander).....	33
Tabelle 9: Nicht relevante Phase-3-Studien-Übersicht (nach FDA-Angaben)	33
Tabelle 10: Studie 109: Wirksamkeitsergebnisse in der 12. Behandlungswoche. Mittelwerte, SDs und LSM-Differenz.....	35
Tabelle 11: Studie 110 Wirksamkeitsergebnisse	37
Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse der Studien 1001 und 1002	37
Tabelle 13 Veränderung in HbA1c, FPG, Insulindosis, Körpergewicht: von basalen Werten bis zur 24. Woche	39
Tabelle 14: Pharmakokinetische Daten von inhalierbarem Insulin. Ergebnisse der Studie mit 17 gesunden Freiwilligen (Vergleich mit SC Humaninsulin, angegeben sind Mittelwerte)	41
Tabelle 15: Unerwünschte Wirkungen der Insulin-Inhalation (basierend auf den Daten von mehr als 1970 Patienten, die in den Studien behandelt wurden (nach Fachinformation Exubera, Stand 2006)	51
Tabelle 16: HbA1c-Ergebnisse für Kinder in den Studien 106 und 107 (Quattrin 2004, Skyler 2005)	55

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkungseintritt nach Insulin-Inhalation (6 mg) im Vergleich zur subkutanen Injektion eines kurzwirksamen Insulinanalogons und von Humaninsulin (jeweils 18 IE)-gemessen an der mittleren Glucose-Infusionsrate (GIR) (benötigt, um Blutzucker-Spiegel konstant zu halten), im Verhältnis zur Maximalen bezogen auf die Zeit (nach Rave et al. 2004) 43

Abbildung 2: Prozentsatz der Patienten, welche die HbA1c-Ebene auf oder unter 7% haben, durch Anwendung verschiedener Insulinformulierungen. Subkutanes Insulin wurde immer mit einem oder zwei OAD verabreicht. 45

Literaturverzeichnis

Arzneitelegramm, Pfizer Statement on Exubera Labelling Update in the United States, 9. April 2008

Arznei-Telegramm Erhöhte Lungenkrebsrate unter inhalativem Insulin Exubera, 10. April 2008

Barnett AH, Dreyer M, Lange P et al. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with Metformin as adjunctive therapy in patients with Type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1282-1287

Barnett AH, Dreyer M, Lange P et al. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with glibenclamide as adjunctive therapy in patients with Type 2 diabetes poorly controlled on a metformin. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1818-1825

Bastian E. de Galan, Can inhaled Insulin be used for the treatment of diabetes mellitus? *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.*, 2008; 02: 125

Black C, Cummins E, Royle P. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess* 2007; 33(11):1-26

Boss AH, Evans SH, Ren H et al. Superior post prandial glucose control in patients with Type 1 diabetes when using prandial technosphere insulin compared to Novo Log. *Diabetologia* 2006; 49, A114-A115(Abstract)

Brunner GA., Balent B., Ellmerer M. et al. Dose-response relation of liquid aerosol inhaled insulin in Type I diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44(3):305-308

Capelleri JC Cefalu WT, Rosenstock J et al. Treatment satisfaction in Type 2 diabetes: a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. Clin.Ther.2002; 24(4):552-564

Cefalu WT et al. Novel routes of insulin delivery for patients with type 1 or type 2 diabetes. Ann Med 2001; 33(9): 579-586

Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 2006; 145(9):665-675

Corkery K. RRT: Inhalable Drugs for Systemic Therapy. Respir. Care. Vol.45, Nr.7 (2000) 831-832

De Fronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with Type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. Diabetes Care 2005; 28(8), 1922-1928

Dumas R, England RD, Riese RJ et al., for the Exubera Phase III Study Group: Exubera is well tolerated and achieves tight glycemic control in patients with diabetes mellitus Diabetes 2005; 54: A87 Abstract

Expert Revue Pharmacoeconomics Outcomes Research 2008; 8(1): 33-42

Fachinformation Exubera. Stand 2006

(www.emea.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exubera/058806en.pdf)

Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D et al. Antibody response to inhaled insulin in patients with Type 1 or Type 2 diabetes. An analysis of initial Phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90(6):3287-3294)

Fontaine R, Milton A., Checcio T. et al. Acute passive cigarette smoke exposure and inhaled human insulin (Exubera) pharmacokinetics. British Journal of Clinical Pharmacology 2008; 65(6): 864-870

Freemantle N, Blonde L., Duhot D. et al. Availability of inhaled insulin therapy in patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 427-428

Gale, E.A.M, *Lancet* 2001; Vol. 357:321-324

Garg S., Rosenstock J. Silverman BL et al. Efficacy and safety of preprandial human insulin inhalation powder versus injectable insulin in patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(5):891-899)

Harris MI, Hadden WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose level in the U.S. population aged 20-74 years. *Diabetes Care* 2003; 36 (5):525

Heinemann, L., Pfützner, A., Heise, T. Insulin inhalieren statt spritzen? *Diabetes Stoffwechsel* 2001; Vol 10:225-269

Heise T, Bott S, Tusek C. et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2005; 28(9):2161-2169

Hermanssen K, Ronnema T, Petersen AH et al. Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx Insulin management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 162-167

Hollander PA, Blonde L, Rowe R. et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with Type 2 diabetes: results of a 6 month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2356-2362)

IQWiG. Inhalatives Insulin Exubera. Rapid Report 01. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. April 2006

Karow T. Lang R., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
2003:518

Mack GS., Pfizer dumps Exubera. Nature biotechnology 2007; 25(12):1331-1332

Mathieu C. Gale E.A.M, Inhaled insulin: gone with the wind? Diabetologia 2008; 51:
1-5

McKeigue PM., Ethnic variation in insulin resistance and risk of type 2 diabetes.
Human Press Inc., NY; aus: Lars Stechmesser, Dissertation Neue therapeutische
Methoden in der Behandlung Diabetes mellitus Typ 2; Med.Universität Wien,2007:
10-11

Mollema ED, Snoek FJ, Heine RJ et al. Phobia of self-injecting and self-testing in
insulin-treated diabetes patients: opportunities for screening. Diabet.Med.2001; 18(8)
671-674

Musch Annemarie, Stuttgart. Inhalierbares Insulin. Arzneimitteltherapie 2007;
25:168-174

Mutschler et al. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie,
9.Ausgabe, Stuttgart 2008;339-402

Norwood P, Cefalu W et al. Randomized study to characterize glycemic control and
short-term pulmonary funktion in patients with Type 1 diabetes receiving inhaled
human insulin (exubera). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92(6): 2211-2214

Patron JS, Bukar J., Nagarajan S., Inhaled insulin. Adv Drug Deliv.Rev. 1999; 35(3)
235-247

Patton JS., Fisburn C.S. et al. The lungs as a portal of entry for systemic drug
delivery. Proc. Am Thorac. Soc. 2004; 4(1):338-344

Quattrin T., Belanger A., Bohannon NJ et al. Efficacy and safety of inhaled insulin
(Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with Type 1
diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial Diabetes Care 2004;
27(11): 2622-2627

Rave KM, Heise T, Pfützner A. et al. Results of a dose-response study with a new pulmonary insulin formulation and inhaler Diabetes 2000; 49:A 75 [(Abstract 305-PP)

Rave K., Bott S., Heinemann L. et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. Diabetes Care 2005; 28(5):1077-1082

Rave K., Nosek L. et al. Dose-response of inhaled dry-powder insulin and dose equivalence to subcutaneous insulin. Diabetes Care 2005; 28(10):2400-2405

Rosenstock J, Zinman B. Murphy LJ et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in Type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Arch.Intern.Med. 2005; 143(8):549-558

Rosenstock at al., Two-Year Pulmonary Safety and Efficacy of Inhaled Human Insulin (Exubera) in Adult Patient With Type 2 Diabetes, Diabetes Care,2008;31(9):1723-1727

Rosenstock J, Bergenstal R, De Fronzo RA. et al. Efficacy and Safety of Technosphere Powder Placebo in Insulin-Naive Type 2 Diabetes suboptimally controlled with oral agents Diabetes Care 2008; 31 (11):2177-2182

Scheuch G., Siekmeier R., Novel approaches to enhance pulmonary delivery of proteins and peptides, Journal of physiology and pharmacology 2007; 58(5):615-625

Siekmeier R, Scheuch G., Systemische Therapie mit Aerosolen. Allgemeine Grundlagen zur pulmonalen Verabreichung von Makromolekülen zur systemischen Therapie. *Atemweg-Lungenkrankheiten* 2005; 31:374-386

Skyler SC., Cefalu WT., Kourides IA. et al. Efficacy of inhaled human insulin in Type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. Lancet 2001; 357(9253):331-335

Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P. et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin-regimen in Type 1 diabetic subjects: a 6 month, randomized, comparative trial. Diabetes Care 2005; 28(7):1630-1635

Skyler JS, Jovanovich L, Klioze S et al. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with Type 1 diabetes. Diabetes Care 2007; 30(3):579-585

Standl R, Stiegler H, Rebell B. Der Typ-II-Diabetes in der Praxis des niedergelassenen Arztes, Konzept einer zentrumgestützten Betreuung und Ergebnisse einer Stichprobenerhebung im Großraum München. Akt Endokr. Stoff 1990; 11:1057-1061

Steiner S., Pfützner A., Wilson BR et al., Technosphere/Insulin-proof of concept study with a new insulin formulation for pulmonary delivery. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2002; 110(1):17-21

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Statistical Review and Evaluation: Clinical Studies for Exubera: December 2004: 1-52

White S, Bennet DB, Cheu S. et al. Exubera: Pharmaceutical Development of a Novel Product for Pulmonary Delivery of Insulin. Diabetes Technology and Therapeutics 2005; 7(6): 896-906

Wigley F.M. et al., Insulin across respiratory mucosa by aerosol delivery. Diabetes 1971; 20:552-556

Wolzt M., De la Pena, Berclaz JY, et al AIR Inhaled Insulin versus Subcutaneous Insulin Diabetes Care 2008; 31(4): 735-739

Zulassungstext EMEA, 2006

Internetquellen:

http://www.arzneitelegramm.de/html/2006_06/060653_01.html

<http://www.pfizer.com>

http://mannkindcorp.com/technosphere_insulin.aspx

www.pfizerpro.com/patient_education/exubera_dear_doktor_letter.pdf

<http://www.fda.gov>

<http://www.emea.eu.int>

Lebenslauf

Name: Irina Panholzer
Geburtsdatum: 12.11.1964
Geburtsort: Otschakow, Ukraine
Adresse: Hessenstrasse 18/24, 4240 Freistadt
Tel. Mobil: +436644422303
E-Mail Adresse: iripan@mail.ru
Staatsangehörigkeit: Österreich
Familienstand: verheiratet
Ehemann: Panholzer Hermann

Schulbildung:

1972-1982 Allgemeine Polytechnische Mittelschule mit Matura (Chabarowsk, Russland)

Ausbildung:

1982-1987 Fernöstliche Medizinische Universität, (Chabarowsk, Russland)
Fach: Apothekenkunde
Pharmazeutisches Staatliches Institut mit Abschluss
„Diplom Magister der Pharmazie/Provizor“
Seit 2006 Nostrifizierung des Diploms in der Universität Wien

Beruflicher Werdegang:

1987-1994 Apothekerin in der Apotheke N 19, Magadan, Russland:
Leiterin der Fertigarzneimittelabteilung, Stellvertreterin des Apothekenleiters

1994-1997 Leiterin der Qualitätsabteilung, Pharmazeutische Fabrik, Nikolaew, Ukraine

1997-2001 Managerin der Marketingsabteilung der pharmazeutischen Großhandelsfirma „Medicom“, Nikolaew, Ukraine

Seit 10.2001- PKA in der Apotheke „zum goldenen Engel“, 4240 Freistadt, Oberösterreich