

Durch intradermale Applikation von Insulin Lispro mit einer Mikrokanüle wird eine schnellere Insulinresorption und -wirkung erreicht als per subkutaner Injektion

Hintergrund

Der Wunsch nach einer möglichst schmerzarmen Insulinzufuhr hat zur Entwicklung von Mikrokanülen („Microneedles“) geführt. Hierbei handelt es sich um Edelstahl-Kanülen mit einer Länge von weniger als 2 mm, die den Bereich der Lederhaut erreichen. Diese Hautschicht ist besser durchblutet als die Unterhautschicht, die per subkutaner Gabe erreicht wird. Mikrokanülen werden senkrecht injiziert, reduzieren die Schmerzen bei der Injektion und führen zu einer beschleunigten Wirkstoffaufnahme.

Zielsetzung der Studie

Vergleich der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Effekte von Insulin Lispro, das im euglykämischen Clamp-Versuch entweder intradermal (ID) mit Mikrokanülen verschiedener Größe bzw. subkutan (SC) verabreicht wurde

Studiendesign, Patienten und Methoden

- Randomisierte, offene Proof-of-Concept-Studie im Crossover-Design
- 10 gesunde männliche Freiwillige (Alter: 18–45 Jahre) erhielten den folgenden Behandlungsplan, wobei die einzelnen Behandlungsabschnitte durch Auswaschphasen von 3–20 Tagen Länge getrennt voneinander erfolgten:
 - Tage 1–3: 10 IUs Insulin Lispro mit Edelstahl-Mikrokanülen in 3 verschiedenen Längen (1,25, 1,50 und 1,75 mm) unter euglykämischen Bedingungen nach einer nächtlichen Nüchternphase
 - Tag 4: wiederholte intradermale Injektionen mit der 1,5 mm-Mikrokanüle zur Prüfung der intraindividuellen Variabilität

- Tag 5: subkutane Verabreichung von Insulin Lispro mit einer 8 mm-Nadel an alle Teilnehmer
- Sämtliche Injektionen wurden in den oberen äußeren Quadranten des Oberschenkels gegeben.

Ergebnisse

- Die intradermale Applikation mit einer Mikrokanüle hatte die folgenden Effekte:
 - Beschleunigte Resorption von Insulin Lispro gegenüber der subkutanen Injektion; Verkürzung der Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration (ID vs. SC: 36,0–46,4 vs. 64,3 min; $P < 0,05$)
 - Höhere fraktionelle Verfügbarkeit zu früheren Zeitpunkten post injectionem
 - Raschere Effekte auf die Glucoseaufnahme bei gleichzeitig kürzeren Zeiträumen bis zum Erreichen der maximalen und frühen halbmaximalen Glucose-Infusions-Raten (GIRs) (ID vs. SC: Zeitraum bis zur maximalen GIR 106–112 vs. 130 min, $P < 0,05$; frühe halbmaximale GIR 29–35 vs. 42 min)



Abbildung Eine 1,5 mm Edelstahl-Mikrokanüle (links) im Vergleich zu einem handelsüblichen Insulin-Pen (5 mm, BD Ultra Fine™ III) (Mitte) und einer handelsüblichen Insulin-Injektionsnadel (8 mm, BD Ultra Fine II) (rechts).

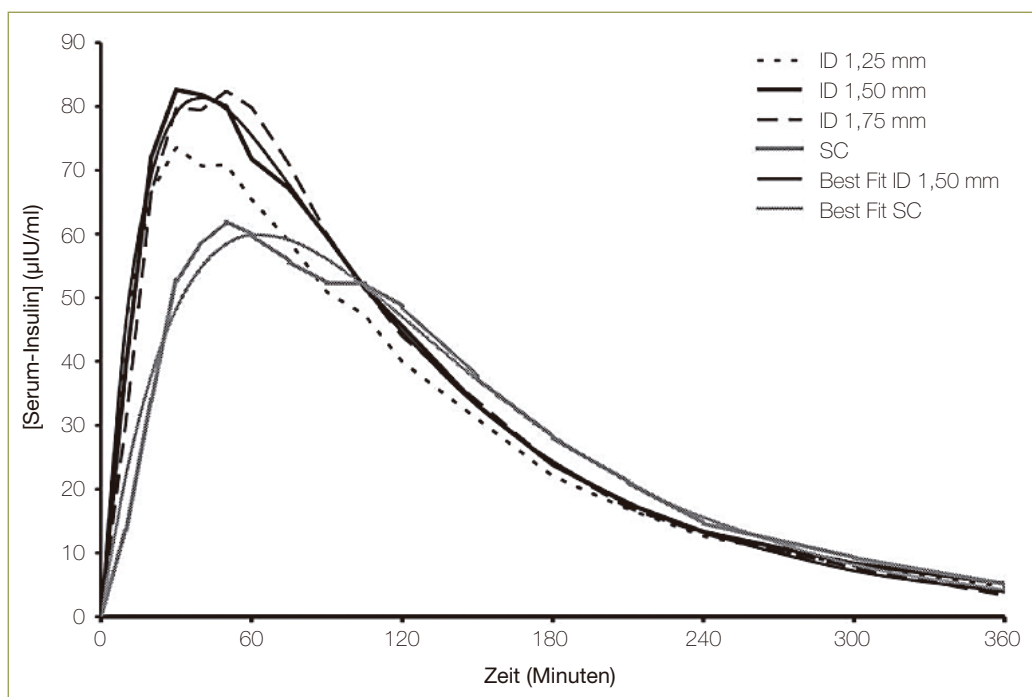


Abbildung Durchschnittliche systemische Insulinspiegel im Serum und Zeit bis zur Wirkstoffaufnahme nach intradermaler (ID) Verabreichung per Mikrokanüle und nach subkutaner (SC) Gabe von Insulin Lispro. Die Daten der beiden Behandlungstage mit intradermaler Injektion mit den 1,5-mm-Mikrokanülen wurden gepoolt. Die geglätteten Kurven sind Best-Fit-Kurven für die Daten der Applikation mit der 1,5-mm-Kanüle und der subkutanen Verabreichung.

- Vergrößerte AUC für die frühe GIR
- Raschere Beendigung der Insulinwirkung (kürzere Zeitdauer bis zur späten halbmaximalen GIR: 271–287 vs. 309 min)
- Bezüglich der relativen gesamten Bioverfügbarkeit von Insulin (AUC bis 360 min und AUC unendlich) bestanden zwischen den beiden Verabreichungswegen keine signifikanten Unterschiede.
- Bei der intradermalen Applikation zeigten die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter als Funktion der Nadellänge gewisse Schwankungen, was möglicherweise auf interindividuelle Unterschiede in Bezug auf Anatomie, Physiologie und die biologischen Funktionen im Gefäßbett der Haut oder kleinere Unterschiede in der Injektionstechnik zurückzuführen ist. So waren zwar die Zeiträume bis zum Erreichen der maximalen Insulinaktivität bei allen Kanülenlängen verkürzt, doch zeigten nur die kurzen Längen eine Verstärkung des Insulin-Früheffekts (GIR AUC von 10–120 min und GIR AUC von 10–60 min für die Längen 1,25 und 1,5 mm). Dagegen war die frühzeitigere Beendigung der Insulinwirkung bei den längeren Mikrokanülen (1,5 und 1,75 mm) deutlicher erkennbar.
- Die veränderte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der Insulinaufnahme, die bei intradermaler Gabe festgestellt wurde, deutet darauf hin, dass die Aufnahme und Verteilung über einen anderen Mechanismus erfolgt als per subkutaner Verabreichung. So muss noch geklärt werden, welcher Anteil den Lymphgefäßen dabei zukommt.
- Die intradermale Verabreichung von Insulin Lispro war im Allgemeinen gut verträglich und es wurde über keinerlei Schmerzen bei der Injektion berichtet. Jedoch traten an den Injektionsstellen in einzelnen Fällen vorübergehend und lokalisiert Quaddeln und Rötungen auf.

Schlussfolgerungen

Die intradermale Verabreichung von Insulin Lispro mit einer Mikrokanüle bewirkt gegenüber

diaviP

Premium-News

der subkutanen Verabreichung ein rascheres Einsetzen und Abklingen der metabolischen Insulin-Effekte, so dass die physiologische Insulinsekretion besser imitiert wird. Zudem erwies sie sich als gut verträglich.

Durch die relativ schmerzfreie Applikation könnten Vorbehalte gegenüber der Insulintherapie verringert und die Patientencompliance insgesamt verbessert werden.

Zusammenfassung basierend auf dem Originalartikel:

Intradermal Microneedle Delivery of Insulin Lispro Achieves Faster Insulin Absorption and Insulin Action than Subcutaneous Injection

R.J. Pettis, B. Ginsberg, L. Hirsch, D. Sutter, S. Keith, E. McVey, N.G. Harvey, M. Hompesch, L. Nosek, C. Kapitza, L. Heinemann
Diabetes Technology & Therapeutics
2011; 13(4): 435–442.

Obwohl der Inhalt dieser Publikation von Elsevier Professional Education mit größter Sorgfalt zusammengestellt wurde, können der Verlag und seine Erfüllungsgehilfen keine Verantwortung oder Haftung für die Aktualität der Informationen, Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder in der Übersetzung oder für mögliche Konsequenzen übernehmen. Vor Verschreiben eines Produktes ist die jeweils gültige Fachinformation zu Rate zu ziehen. Mit freundlicher Unterstützung der Berlin-Chemie AG.



© 2011
Elsevier Professional Education,
München