

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!

**Evaluation der Nadellosen Injektionshilfe INJEX™
zur Applikation von Insulin**

basierend auf

**„Blutzucker- und Insulinkinetik bei nadelfreier Insulininjektion
versus Peninjektion“ (3)**

Erstellt von:

Priv.-Doz. Dr. Martin Pfohl

BG-Kliniken Bergmannsheil

Medizinische Universitätsklinik

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

Tel: ..49 - 234/302-6329

44789 Bochum

Fax: ..49 - 234/302-6403

Germany

E-mail: martin.pfohl@ruhr-uni-bochum.de

Zusammenfassung

Fragestellung: Seit einiger Zeit sind nadelfreie Insulininjektionssysteme auf dem Markt, die neben einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität eine ebenso zuverlässige Insulinapplikation wie herkömmliche Therapiesysteme bieten sollen. Die Blutzucker- und Insulinkinetik unter diesen Injektionssystemen ist bisher unzureichend untersucht.

Methode: Wir untersuchten bei 10 Patienten die Blutzucker- und Insulinkinetik über insgesamt 6 Stunden nach Insulinapplikation mittels eines nadelfreien Injektionssystems (INJEX™) und verglichen diese mit der jeweiligen Kinetik nach herkömmlicher Insulingabe via Pen. Zudem wurde die Patientenzufriedenheit bei beiden Therapiesystemen erfasst.

Ergebnisse: Zu allen Meßzeitpunkten fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutzucker- und Insulinkinetik zwischen den beiden Insulinapplikationssystemen. Die Vorbereitung, Patronenwechsel und Dosierung des nadelfreien Injektionssystems wurde im Durchschnitt als zufriedenstellend bewertet, sehr gut schnitt das System bei Schmerzarmut und Hautreaktion ab.

Schlussfolgerung: Mit dem nadelfreien Insulininjektionssystem INJEX™ lässt sich eine der Insulininjektion mittels Pen vergleichbare Blutzuckerkontrolle erreichen bei gleichzeitiger Schmerzreduktion und geringerer Hautirritation. Als Nachteil des Insulininjektionssystems wird die etwas aufwendigere Handhabung angesehen.

Einleitung

Die Insulintherapie ist die Behandlung der Wahl bei allen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und bei vielen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Trotz vieler Bemühungen, die Insulintherapie angenehmer und leichter durchführbar zu machen – wie beispielsweise die Entwicklung von Insulinpens und neuerdings inhalierbarem Insulin – stellt die derzeit übliche subkutane Injektion des Insulins für viele Diabetespatienten eine nicht unerhebliche Barriere dar. Dies verhindert bei vielen Patienten die angestrebte nahezu normoglykämische Stoffwechseleinstellung, insbesondere bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wird durch die Angst vor der Insulininjektion eine rechtzeitige Umstellung der Therapie auf Insulin häufig hinausgezögert oder verhindert.

Die intra- bzw. subkutane Applikation von Medikamenten mittels nadelloser Systeme, sogenannter Jet-Injektoren, wurde erstmals 1949 von Hingson beschrieben, und nach technischen Verbesserungen wurde in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts die subkutane Insulininjektion mittels Jetinjektoren in den USA etabliert. Aufgrund technischer Probleme und einer eingeschränkten Handhabbarkeit dieser Systeme fand die Jet-Injektion von Insulin damals keine weite Verbreitung, wird aber nach wie vor von einer Minderheit von Patienten genutzt. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Evaluation des Jet-Injektors INJEX™ für die Applikation von Insulin.

Materialien und Methoden

Histologische Voruntersuchung

In einer Voruntersuchung wurde die Verteilung eines Insulin-Tusche-Gemischs im subkutanen Fettgewebe an einem humanen Hautlappen geprüft. Hierzu wurde in einen im Rahmen einer abdominalen Fettschürzen-Resektion gewonnenen, frischen Hautlappen unter standardisierten Bedingungen 0.3 ml einer 1:1 Mischung von Insulin (Actrapid HM, Novo Nordisk) und Tusche

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!

mittels einer handelsüblichen Insulinspritze mit 8 mm Nadel (Becton Dickinsen) und mittels des nadelfreien Insulininjektionssystems INJEX™ injiziert. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum wurden im Bereich der Injektionsstellen Mikroschnitte angefertigt und gefärbt. Die Verteilung der Insulintusch-Mischung im subkutanen Fettgewebe wurde mikroskopisch beurteilt.

Studienpopulation

An der vorliegenden Untersuchung nahmen zehn Patienten mit Diabetes mellitus, davon acht mit Typ 2- und zwei mit Typ 1-Diabetes gemäß der ADA-Klassifikation teil. Alle Patienten wurden über die Zielsetzung und den Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt und erklärten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Alle Patienten waren während der Untersuchung hospitalisiert, sie befanden sich in einer stabilen Diabeteseinstellung. Die Patienten behielten ihre übliche Ernährung und Insulindosierung bei. Keiner der Patienten wies eine Lipomatrophie oder –dystrophie auf. Die weiteren Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

| | | | |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|------------------|
| Geschlecht (m/w) | 9 / 1 | HbA1c (%) | 8.5 ± 2.2 |
| Alter (Jahre) | 64.4 ± 15.4 | Neuropathie | 7 / 10 |
| Diabetes Typ 1 / 2 | 2 / 8 | Retinopathie | 3 / 10 |
| Diabetesdauer (Jahre) | 10.4 ± 14.8 | Nephropathie | 6 / 10 |
| BMI (kg/m²) | 27.1 ± 3.0 | Hypertonie | 7 / 10 |

Tabelle 1. Basischarakteristika der Studienpatienten

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!

Studienprotokoll und -durchführung

Die Untersuchung wurde als randomisierte Studie mit cross-over-Anordnung konzipiert. Jeder Patient erhielt an jeweils zwei mindestens drei Tage auseinanderliegenden Studientagen seine übliche Morgeninsulindosis (NPH- und Normalinsulin, mittlere Dosierung NPH-Insulin $17,6 \pm 10,0$ IE, Normalinsulin $9,0 \pm 3,7$ IE) entweder über einen handelsüblichen Insulinpen (Novopen III, NovoNordisk, Kopenhagen, Denmark) oder über den INJEX™ (Rösch AG, Berlin, Germany) in die Bauchhaut appliziert. Alle Insulininjektionen wurden durch eine im Umgang mit den Insulininjektionssystemen erfahrene Ärztin durchgeführt. Dreißig Minuten nach den Insulininjektionen erhielten die Patienten ihr übliches, aber an den Studientagen gleichermaßen standardisiertes Frühstück, das 30 bis 60 g Kohlenhydrate enthielt.

An einem weiteren Studientag wurden die Patienten im Umgang mit dem Jet-Injektor INJEX™ ausführlich geschult, die Injektionsvorbereitung und -durchführung mit physiologischer Kochsalzlösung geübt. Anschließend beurteilten die Patienten verschiedene Aspekte der INJEX™-Anwendung unter Verwendung der Schulnoten 1 (sehr gut) bis 6 (sehr schlecht).

Laborbestimmungen

Alle Laborbestimmungen wurden im Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils aus einer Venenverweilkanüle am Unterarm der Patienten, sämtliche Proben wurden nach der Entnahme auf Eis gekühlt und innerhalb von 60 Minuten im Labor weiterverarbeitet. Die Blutglukose wurde nach der Hexokinase-Methode gemessen, die Bestimmung der Insulinkonzentrationen im Serum erfolgte mittels Radioimmuno-Assay.

Statistische Analyse

Die Ergebnisse der kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!

angegeben. Die Blutzucker- und Insulinkonzentrationen wurden einer 2-Weg-Varianzanalyse unterzogen, zusätzlich wurden die Blutzucker- und Insulinkonzentrationen zu jedem einzelnen Zeitpunkt mittels t-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.05$ festgesetzt.

Ergebnisse

Histologische Voruntersuchung

Die Verteilung der Insulin-Tusche-Mischung nach Injektion mittels Insulinspritze und Injex TM ist in den Abbildungen 1 und 2 wiedergegeben. Bei beiden Injektionsarten läßt sich der größte Anteil der injizierten Insulin-Tusche-Mischung im subkutanen Fettgewebe nachweisen, ein kleiner Anteil aber auch intrakutan.

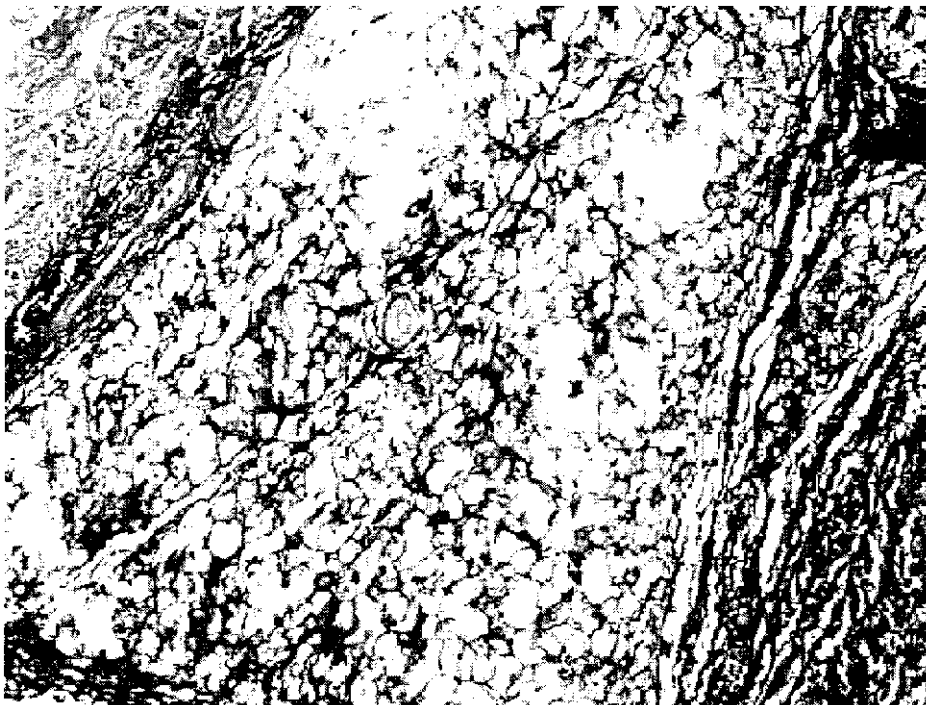


Abbildung 1

Verteilung einer Insulin-Tusche-Mischung im subkutanen Fettgewebe nach Injektion mit einer 8mm-Insulinspritze

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!



Abbildung 2

Verteilung einer Insulin-Tusche-Mischung im subkutanen Fettgewebe nach Injektion mit INJEX™

Klinische Studien

Blutzuckerkonzentrationen

Die Blutzuckerkonzentrationen nach Insulininjektion und Nahrungsaufnahme unterschieden sich zwischen der Injektion mittels Insulinpen und INJEX™ nicht signifikant. Der Verlauf von Mittelwerten und Standardabweichungen ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

| | Blutzucker (mg/dl) | | p |
|----------|--------------------|--------------|------|
| | Insulinpen | Injex TM | |
| - 30 min | 124,8 ± 42,9 | 132,4 ± 63,2 | 0,75 |
| 0 min | 134,3 ± 46,6 | 139,5 ± 71,8 | 0,85 |
| 15 min | 137,0 ± 53,0 | 137,5 ± 61,5 | 0,98 |
| 30 min | 135,8 ± 50,5 | 132,5 ± 62,4 | 0,89 |
| 60 min | 159,4 ± 46,4 | 155,4 ± 53,3 | 0,85 |
| 120 min | 187,1 ± 46,8 | 168,9 ± 73,7 | 0,51 |
| 180 min | 187,2 ± 52,2 | 157,1 ± 66,3 | 0,27 |
| 240 min | 142,0 ± 34,2 | 137,6 ± 57,8 | 0,83 |
| 300 min | 138,9 ± 48,3 | 135,3 ± 51,9 | 0,87 |
| 360 min | 145,6 ± 57,6 | 139,4 ± 41,6 | 0,78 |
| 480 min | 143,8 ± 58,4 | 127,7 ± 40,2 | 0,48 |

Tabelle 2

Blutzuckerkonzentrationen vor und nach Insulininjektion mittels Insulinpen (Novopen III) oder INJEX™ bei jeweils 10 Patienten mit insulintherapiertem Diabetes mellitus. Weder in der 2-Weg-Varianzanalyse noch zu den einzelnen Zeitpunkten traten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Injektionsformen auf.

Insulinplasmakonzentrationen

Die Insulinplasmakonzentrationen nach Insulininjektion und Nahrungsaufnahme unterschieden sich zwischen der Injektion mittels Insulinpen und INJEX™ ebenfalls nicht signifikant. Der Verlauf von Mittelwerten und Standardabweichungen ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

| | Insulinplasmakonzentration (mIU/l) | | p |
|----------|------------------------------------|-------------|------|
| | Insulinpen | Injex TM | |
| - 30 min | 23,2 ± 13,2 | 22,6 ± 7,9 | 0,90 |
| 0 min | 26,7 ± 16,7 | 30,9 ± 12,4 | 0,53 |
| 15 min | 42,7 ± 25,4 | 48,1 ± 18,5 | 0,59 |
| 30 min | 46,6 ± 24,9 | 61,2 ± 39,7 | 0,33 |
| 60 min | 58,7 ± 37,6 | 61,9 ± 28,7 | 0,83 |
| 120 min | 64,7 ± 38,4 | 65,2 ± 36,1 | 0,97 |
| 180 min | 57,7 ± 23,3 | 55,4 ± 27,5 | 0,84 |
| 240 min | 48,8 ± 24,4 | 53,2 ± 21,5 | 0,67 |
| 300 min | 54,7 ± 42,0 | 57,0 ± 38,9 | 0,90 |
| 360 min | 47,0 ± 29,5 | 49,1 ± 30,9 | 0,87 |
| 480 min | 41,0 ± 18,9 | 34,3 ± 12,2 | 0,35 |

Tabelle 2

Plasmainsulinkonzentrationen vor und nach Insulininjektion mittels Insulinpen (Novopen III) oder INJEX™ bei jeweils 10 Patienten mit insulintherapiertem Diabetes mellitus. Weder in der 2-Weg-Varianzanalyse noch zu den einzelnen Zeitpunkten traten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Injektionsformen auf.

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!

Patientenakzeptanz

Alle 10 Patienten wurden am Ende des zweiten Studientages mittels eines standardisierten Fragebogens nach ihrem Eindruck des nadelfreien Insulininjektionssystems INJEX™ befragt. Die einzelnen Fragen lauteten wie folgt:

1. Wie beurteilen Sie die Vorbereitung der Insulininjektion mittels INJEX™ ?
2. Wie beurteilen Sie die Genauigkeit der Insulindosierung ?
3. Wie beurteilen Sie die Hautverträglichkeit ?
4. Wie beurteilen Sie den Schmerz bei der Injektion ?
5. Wie sicher beurteilen Sie die Injektion ?
6. Wie beurteilen Sie die Injektion mittels Injex TM im Vergleich zur Peninjektion ?
7. Würden Sie den INJEX™ in Zukunft benutzen wollen ?

Die einzelnen Fragen sollten anhand einer Notenskala von 1 = sehr gut bis 6 = ungenügend (klassische Schulnotenskala) beurteilt werden. Bei den Vergleichsfragen wurde 3,5 als unentschieden zwischen Pen und INJEX™ gewertet, Benotung in Richtung 1 als "bevorzuge eher INJEX™ und in Richtung 6 als "bevorzuge eher Pen" gewertet.

Die Ergebnisse der Befragung sind in Abbildung 3 wiedergegeben.

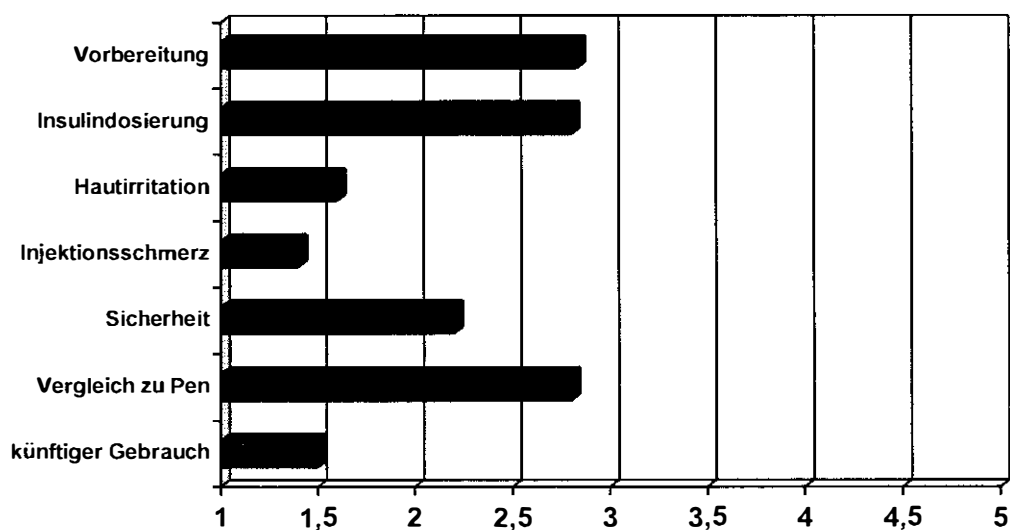


Abbildung 3.

Ergebnisse der Patientenbefragung zur Einschätzung des Injex TM (n=10) (Schulnoten von 1 = sehr gut bis 6 = ungenügend).

Beurteilung und Zusammenfassung

Die nadellose Insulininjektion mittels eines Jet-Injektors wurde erstmals 1949 beschrieben und ist in den USA seit mehr als 20 Jahren etabliert. Mit dem hier untersuchten Jet-Injektor INJEX™ ließ sich in der histologischen Untersuchung eine zuverlässige Verteilung des injizierten Insulins weit überwiegend im subkutanen Fettgewebe nachweisen, so daß auch unter klinischen Bedingungen eine zuverlässige Insulinresorption zu erwarten ist. In den von uns anschließend durchgeführten klinischen Untersuchungen an 10 insulintherapierten Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes ließ sich bei der Gabe von NPH- und Normalinsulin kein signifikanter oder klinisch bedeutsamer Unterschied in den Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen über einen Zeitraum von 8 Stunden nach der Insulininjektion mittels INJEX™ im Vergleich zur konventionel-

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!

len Injektion mittels eines Insulinpens (Novopen III) nachweisen. Ähnlich wie in früheren Untersuchungen war allenfalls ein diskret früherer Plasmainsulinpeak nach 30 min nach der INJEX™-Injektion zu verzeichnen, der jedoch nicht signifikant war und auch keinen nennenswerten Effekt auf den Blutglukoseverlauf hatte. In der Beurteilung durch die Patienten wurde der INJEX™ im Vergleich zum Novopen III bezüglich der Injektionsvorbereitung und der Insulindosierung mit gut bis befriedigend beurteilt, als sehr gut bis gut wurden die geringe Hautirritation und der geringe Injektionsschmerz angesehen.

Zusammenfassend wird damit die Insulininjektion mittels INJEX™ bei Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes als sicher und zuverlässig beurteilt.

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Pfohl

Internist, Endokrinologie (Diabetologe DDG)

Literatur

1. Cherubini V, Guazzarotti L, Bartolotta E. The metabolic and psychological assessment of 40 adolescents with type-1 diabetes during 6 months of intensified insulin therapy using the pen injector or the traditional syringe. *Pediatr Med Chir* 1991; 13:67-71.
2. Denne JR, Andrews KL, Lees DV, Mook W. A survey of patient preference for insulin jet injectors versus needle and syringe. *Diabetes Educ* 1992; 18:223-227.
3. Ehren M., Lieder O., Engelbert S., Schatz H., Pfohl M. Blutzucker- und Insulinkinetik bei nadelfreier Insulininjektion versus Peninjektion. *Diab Stoffw* 2001;
4. Halle JP, Lambert J, Lindmayer I, Menassa K, Coutu F, Moghrabi A, et al. Twice-daily mixed regular and NPH insulin injections with new jet injector versus conventional syringes: pharmacokinetics of insulin absorption. *Diabetes Care* 1986; 9:279-282.
5. Jovanovic-Peterson L, Sparks S, Palmer JP, Peterson CM. Jet-injected insulin is associated with decreased antibody production and postprandial glucose variability when compared with needle-injected insulin in gestational diabetic women. *Diabetes Care* 1993; 16:1479-1484.
6. Kerum G, Profozic V, Granic M, Skrabalo Z. Blood glucose and free insulin levels after the administration of insulin by conventional syringe or jet injector in insulin treated type 2 diabetics. *Horm Metab Res* 1987; 19:422-425.
7. Logwin S, Conget I, Jansa M, Vidal M, Nicolau C, Gomis R. Human insulin-induced lipolysis. Successful treatment using a jet-injection device. *Diabetes Care* 1996; 19:255-256.
8. Malone JJ, Lowitt S, Grove NP, Shah SC. Comparison of insulin levels after injection by jet stream and disposable insulin syringe. *Diabetes Care* 1986; 9:637-640.
9. Pehling GB, Gerich JE. Comparison of plasma insulin profiles after subcutaneous administration of insulin by jet spray and conventional needle injection in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:751-754.
10. Rayman G, Walker R, Day JL. Patient experience with a jet injector. *Diabet Med* 1989;

Vertraulich! Nur zum internen Gebrauch!

6:274-276.

11. Robert JJ, Jos J. Injections without needles in the treatment of insulin-dependent diabetes. *Ann Pcdiatr (Paris)* 1991; 38:225-228.
12. Schneider U, Birnbacher R, Schober E. Painfulness of needle and jet injection in children with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1994; 153:409-410.
13. Taylor R, Home PD, Alberti KG. Plasma free insulin profiles after administration of insulin by jet and conventional syringe injection. *Diabetes Care* 1981; 4:377-379.