

Användning av långverkande insulinanaloger - Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarnas enskilda manuskript.
Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Langtidsvirkende insulinanaloger – toksikologi

Edel Holene

Bakgrunn

Langtidsvirkende insulinanaloger er legemidler fremstilt ved hjelp av bioteknologi (bioteknologiske legemidler) og faller inn under det engelske begrepet "biotechnology-derived pharmaceuticals" (1). Preparatene Lantus, Aventis Pharma, (insulin glargin) og Levemir, Novo Nordisk, (insulin detemir) er langtidsvirkende insulinanaloger godkjent sentralt i EU.

Regulatoriske myndigheter i både EU, USA og Japan har utviklet regulatoriske standarder for bioteknologiske legemidler siden 1980-årene, da slike legemidler ble gitt markedsføringstillatelse for første gang. Standardene er sammenlignbare, og alle regionene har adoptert en fleksibel, "case-by-case", forskningsbasert tilnærming for prekliniske sikkerhetsstudier. Preklinisk sikkerhetsevaluering skal understøtte klinisk utvikling og markedsføringstillatelse av bioteknologiske legemidler (1). EU:s vitenskapelige komité for legemidler til mennesket (CPMP¹) har utgitt et dokument om forhold som bør tas i betraktning ved vurdering av henholdsvis karsinogent og mitogent potensiale (2) og for reproduksjonstoksiske effekter av insulinanaloger (3).

Karsinogent og mitogent potensiale (2)

Human insulin har i tillegg til metabolske effekter, en svak mitogen effekt. Fordi insulinpreparater brukes i en stor populasjon og kan innebære livslang bruk, må det karsinogene potensiale til nye insulinanaloger vurderes nøye.

Strukturelle endringer av insulinmolekylet kan øke den mitogene potensen og slik endre den metabolske-mitogene balansen. Dette er vist for B10-Asp insulinanalogen (hurtigvirkende bolusinsulin) som induserer mammatumor hos Sprague-Dawley (SD)-rotte, og som også *in vitro* har vist høyere mitogen aktivitet enn human insulin. Mekanismen(e) for det karsinogene og økte mitogene potensialet til B10-Asp insulin er ikke klarlagt, men involverer sannsynligvis økt aktivisering av insulinlignende vekstfaktor 1 (IGF-1) reseptoren og/eller avvikende signalisering via insulinreseptoren (IR). Insulin (hovedsakelig metabolsk effekt), IGF-1 (hovedsakelig mitogen effekt) og deres respektive reseptorer er strukturelt relatert. Per i dag kan man ikke med tilstrekkelig sikkerhet forutsi uønskede *in vivo*-effekter (mitogene) av insulinanaloger basert kun på struktur-aktivitetsforhold.

Alle nye insulinanaloger skal bl.a. derfor undersøkes både *in vitro* og *in vivo* med hensyn til mitogent og karsinogent potensial (2). I slike studier bør human insulin være referansesubstans og B10-Asp insulin positiv kontroll.

Mitogent potensial av insulinanalogen skal undersøkes i *in vitro*-systemer som skal være validert (sensitivitet, spesifisitet, reproduserbarhet osv) med hensyn til deteksjon av mitogene effekter av insulin, insulinanaloger og helst også IGF-1. Resultatene skal evalueres mht forandringer i mitogen vs. metabolsk potens og sammenlignes med normal human insulin og relevante positive kontroller.

Tradisjonelle karsinogenstudier (utføres i to arter, vanligvis mus og rotte, og varer hhv 1,5 år og 2 år) er vanligvis uegnet for bioteknologiske legemidler og er ikke påkrevd utført for slike legemidler (1). For insulinanaloger er det i tillegg (2) angitt at det er tilstrekkelig med et 6-mnd gjentatt dosestudie i SD-rotte og at markører for celleproliferasjon i organer hvor den spontane tumorinsidensen er kjent, *kan vurderes* inkludert. Det er ingen krav til hvilke markører for celleproliferasjon som skal anvendes, men bruk av BrdU² og/eller farging av nukleære antigen er foreslått.

For insulinanaloger anbefales det altså per i dag en *in vivo* celleproliferasjonstest som erstatning for tradisjonelle karsinogenstudier. Det bør bemerkes at det er liten erfaring med slike tester, og at det verken foreligger validerte testprotokoller eller validert bruk av markører i denne sammenhengen.

Reproduksjonstoksisitet

Selv om diabetiske rottemodeller er tilgjengelig er erfaringsgrunnlaget med slike modeller utilstrekkelig per i dag og kreves ikke brukt i reproduksjonstoksiske studier av insulinanaloger (3). Det skal anvendes sunne dyr selv om administrasjon av insulin til ikke-diabetiske, sunne dyr affiserer glukosehomeostasen og derfor kan gi teratogen effekt. Ved bruk av sunne dyr er blant annet valg av dosenivå vesentlig; den høyeste dosen bør akkurat maksimalt affisere glukosekonsentrasjonen slik at langvarig ufysiologisk hypoglykemi (overskridelse av reseptor-mettende dose), unngås. Det er forskjellig uttrykk av IGF-systemet hos gnagere og humane, derfor bør insulinanaloge-

nes potensielle affinitet og aktivitet for IGF-1 reseptoren og helst også for IGF-II reseptoren være kjent. Insulinanalogenes direkte embryotoksiske effekt bør i tillegg også undersøkes i *in vitro*-embryokulturer, men fordi farmakokinetiske forhold av insulin er av avgjørende relevans for embryotoksisk/teratogen effekt, kan ikke endelig vurdering bare baseres på slike data (3).

Preparater godkjent sentralt i EU

Både insulin glargin (Lantus) og insulin detemir (Levemir) har vist tilsvarende toksisitet som NPH³ human insulin i enkelt- og gjentatt dose toksisitetstudier, samt i reproduksjonstoksiske studier (4,5). Toksisiteten som ble sett, ble derfor vurdert til å være resultat av overdrevne farmakodynamiske effekter. Antistoffdannelsen hos dyr var stort sett lav, men det presiseres at dette ikke behøver å være prediktivt for humane.

Under søknadsprosessen for både insulin glargin og insulin detemir var det oppmerksomhet og diskusjon i CPMP om mulig mitogent og/eller karsinogent potensial:

Insulin glargin viste x 12 høyere affinitet enn human insulin til IGF-1 reseptoren i en IGF-1 mitogenitetstest med osteosarcomceller. I tre av fire andre *in vitro*-forsøk viste derimot insulin glargin lavere mitogent potensial enn komparatorene B10-Asp insulin eller IGF-1. I tillegg ble det i standard karsinogenstudier hos gnagere ikke sett økning i mammatumores, hvilket hadde vært forventet om insulin glargin hadde et mitogent potensial (4). CPMP konkluderte derfor at insulin glargin ikke hadde høyere mitogent potensial enn human insulin (4).

Insulin detemir ble i diverse *in vitro*-forsøk vurdert til ikke å ha høyere mitogent potensial enn human insulin. Det ble diskutert hvorvidt den relativt høyere konsentrasjonen av insulin detemir på reseptornivå (x 6 human insulin i interstitiellvæske fra muskel- og fettvev) kunne utligne insulin detemir sin nedsatte affinitet ($\leq 0,25$ av human insulin) til insulin- og IGF-1 reseptorene og derfor likevel kunne gi økt mitogen aktivitet. Det ble motargumentert med at disse reseptorene bare gjenkjenner fri fraksjon av insulin detemir, og på grunn av høy proteinbinding var fri fraksjon av insulin detemir på reseptornivå anslått til x1,5 human insulinnivå. Ved å ta i betraktning konsentrasjonen av den frie fraksjonen (x1,5) og den nedsatte affiniteten (cirka 0,25), ble det konkludert med at høyere vevsnivå av insulin detemir ikke medfører høyere mitogen potens sammenlignet med human insulin (1,5 x 0,25 er mindre enn 1).

I motsetning til insulin glargin ble standard karsinogenstudier ikke utført med insulin detemir. Dette er som tidligere nevnt heller ikke påkrevd ved søknad om markedsføringstillatelse av en insulinanalog (2). Ved innlevering av søknad om markedsføringstillatelse var effekt av insulin detemir på celleproliferasjon *in vivo* evaluert retrospektivt på vev fra SD-rotter gått

i 3- og 6-mnd toksisitetsstudier. Den retrospektive 3-mnd studien viste høyere merkeindeks av PCNA⁴ og Ki-67⁵ i mammevev for insulin detemir sammenlignet med vehikkel kontroll, mens den retrospektive 6-mnd studien viste ingen forskjell. Det ble påpekt at sammenligning med human insulin manglet i disse studiene. Søker igangsatte nye, prospektive studier med insulin detemir som inkluderte komparatorene NPH human insulin, hurtigvirkende human insulin, B10-Asp insulin, samt østrogen+progesteron (positiv metodologisk kontroll); en 4-ukers studie og en 6-mnd studie. Markører for celleproliferasjon i mammakjertelepitel og leverceller i 4-uker studien var PCNA og Ki-67, og i 6-mnd studien PCNA, Ki-67 og BrdU.

Basert på resultatene fra den prospektive 4-uke studien samt den retrospektive 3-mnd studien konkluderte CPMP med at insulin detemir hadde en moderat prolifererende effekt på mammevev hos unge hunnrotter, men at størrelsen på denne effekten tilsvarte human insulin. Det ble derfor akseptert at resultatene fra den prospektive 6-mnd studien kunne bli levert etter at markedsføringstillatelse var utstedt. Denne studien ble så evaluert høsten 2004 og tidligere vurdering ble opprettholdt: detemir insulin inducerer proliferasjon i mammakjertel hos hunnrotter i tilsvarende grad som NPH insulin.

Konklusjon

Det mitogene og karsinogene potensialet til disse langtidsvirkende insulinanalogene har vært i fokus, men begge preparatene er vurdert til ikke å representere høyere risiko enn andre insulin (human insulin). Studiene som er levert ved søknad om markedsføringstillatelse følger de regulatoriske kravene som er satt per 2004.

Referanser

1. ICH Topic S6 Preclinical evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (juli 1977).
2. CPMP/SWP/372/01 Points to consider document on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of human insulin analogues (november 2001).
3. CPMP/SWP/2600/01 Points to consider on the need for assessment of reproductive toxicity of human insulin analogues (mars 2002).
4. EPAR Levemir (2004).
5. EPAR Lantus (2004).

(Footnotes)

¹ CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Product (Heter nã CHMP – Committee for medical products for human use)

² BrdU – 5-bromo-2-deoxyuridin; inkorporeres i DNA og markerer hovedsakelig celler i S-fasen av cellesyklus

³ NPH – Neutral Protamine Hagedorn

⁴ PCNA – Proliferating Cell Nuclear Antigen: kjerneprotein som uttrykkes i alle stadier av aktiv cellesyklus (G1, S, G2, M).

⁵ Ki-67 – kjerneprotein (nukleært antigen) som uttrykkes i alle stadier av aktiv cellesyklus, men svakt i tidlig fase av G1.

Long-acting insulin analogues in type 1 and type 2 diabetes

Pharmacokinetics and pharmacodynamics

Monica Edholm

Two long-acting insulin analogues, Lantus and Levemir, have been approved in the EU through the centralised procedure.

Lantus (1) contains the active ingredient insulin glargine. The human insulin molecule has been modified by elongation of the carboxy-terminus of the B-chain by two arginines and replacement of the C-terminal asparagine of the A-chain by glycine. These modifications result in a shift the isoelectric point from pH 5.4 of human insulin towards neutral pH, making the molecule less soluble at physiological pH. This results in a delay in the dissociation of the hexamer complexes into monomers after subcutaneous injection, and a prolonged absorption phase from the injection site.

Levemir (2) contains the active ingredient insulin detemir. In order to obtain a long-acting insulin product, the amino acid threonine in position B30 of the human insulin molecule has been removed and myristic fatty acid has been attached to the ϵ -amino group of amino acid lysine B29. The purpose of the molecular changes in insulin detemir is to achieve high affinity for human albumin as a way of prolonging the insulin effect.

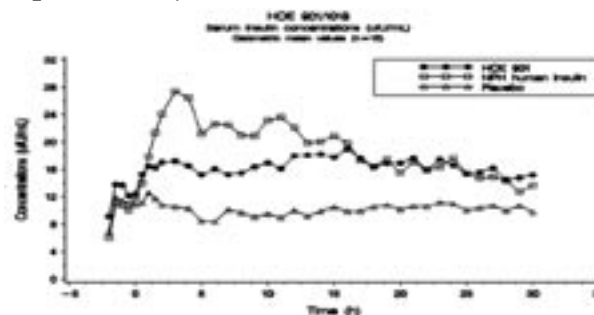
Pharmacokinetics

Lantus (insulin glargine)

The pharmacokinetic information regarding insulin glargine is limited. The pharmacokinetics of different doses has not been evaluated within one study and conclusions regarding dose proportionality cannot be drawn. In healthy subjects and diabetic patients, the serum concentration profiles for insulin indicated slower and much more prolonged absorption and lack of a peak after subcutaneous injection of insulin glargine in comparison with human NPH insulin (neutral protamin Hagedorn insulin) (Figure 1).

Absorption studies performed following subcutaneous injection of insulin glargine suggest prolonged absorption from the subcutaneous site. Although a slightly lower absorption rate was observed from the abdomen, compared with the arm and thigh, there were no clinically relevant differences in serum insulin levels after abdominal, deltoid or thigh administration of insulin glargine. After s.c. administration in the thigh maximum serum concentration (median, range) was reached after 11 (5–20) hours (3).

Figure 1. Serum insulin concentration (geometric mean) in healthy volunteers after a single subcutaneous injection of 0.3 IU/kg insulin glargine, NPH insulin or placebo (study 1018)



(Ref 3)

Insulin glargine is partly degraded at the site of injection, i.e. in the subcutaneous tissue. The first metabolite is formed by loss of both arginines at the carboxyl-terminus of the B-chain. Additional loss of the next amino acid, threonine, generates the second metabolite. Unchanged insulin glargine and degradation products are present in the plasma in similar quantities. Further degradation is assumed to be similar to that of endogenous insulin.

After intravenous administration, elimination half-lives were comparable for insulin glargine and regular human insulin.

The pharmacokinetics of insulin glargine have not been evaluated in special populations (e.g. patients with impaired renal or liver function), nor was the influence of gender, age or race investigated. In long-term clinical studies in patients, subgroup analyses based on age and gender did not indicate any difference in safety and efficacy between patients treated with insulin glargine and the entire study population. It is also expected that modifications to pharmacokinetics and pharmacodynamics occurring with insulin glargine in subjects with impaired renal or hepatic function will be similar to what is seen with human insulin. A warning concerning potentially diminished insulin requirements in renal impairment, in severe hepatic impairment and in the elderly is included in the SPC.

Levemir (insulin detemir)

The pharmacokinetic properties of insulin detemir have been studied in healthy subjects, subjects with type 1 diabetes, subjects with type 2 diabetes, children, elderly, subjects with renal impairment, and subjects with hepatic impairment. The pharmacokinetic

profile in type 1 diabetes patients is generally consistent with that in healthy subjects, while minor and clinically insignificant differences are found in subjects with type 2 diabetes.

Absorption and Bioavailability

Maximum plasma concentrations of detemir are reached about 6 to 8 hours after s.c. administration, with a slight tendency towards later t_{max} at higher doses (Figure 2). AUC and C_{max} increase proportionally with dose. Slightly more rapid absorption is observed following s.c. injection in the abdomen or deltoid, as compared with the thigh. Absolute bioavailability after s.c. administration is 64, 59 and 65 % following s.c. injection in the abdomen, thigh and deltoid, respectively. Rate and extent of absorption are increased following i.m. administration.

Distribution

In contrast to human insulin, detemir is highly protein-bound, 98–99 % which is reflected in the distributional parameters. The apparent volume of distribution is about 0.1 L/kg.

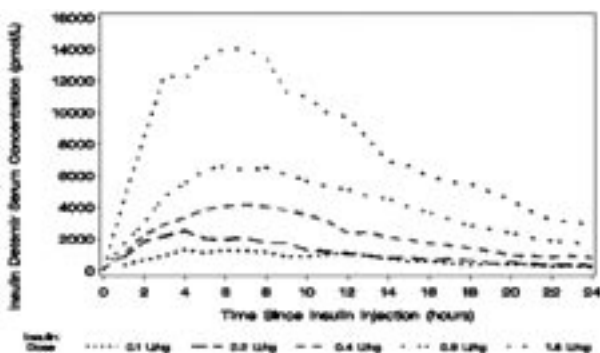
Metabolism and elimination

Insulin detemir metabolism is initiated with cleavage of the disulphide bridges between the A- and the B-chains, resulting in inactive metabolites of detemir that are then degraded further. After i.v. administration, clearance was lower (1.8 to 2.7 mL/min/kg across trials) than for human insulin (15.8 to 19.6 mL/min/kg across trials) and the initial half-life was longer, 19 to 25 min for insulin detemir (across trials) versus 2.4 min for human insulin. The half-life after s.c. administration was considerably longer, about 3 to 6 hours in healthy subjects and 5 to 7 hours in subjects with type 1 diabetes.

Special populations

There were no clinically relevant differences in pharmacokinetics between children (6 to 12 years), adolescents (13 to 17 years) and adults. Available data suggest that there are no clinically relevant differences in pharmacokinetics between elderly and young

Figure 2. Concentration time profile of insulin detemir in patients with type 1 diabetes.



(Ref 4)

subjects or between subjects with renal or hepatic impairment and healthy subjects.

A study showed that, while it is possible to self-mix insulin detemir and insulin aspart before injection, the concentration-time curves of the individual insulin preparations are altered by mixing, as compared with separate injections. A warning on this issue has been included in the SPC.

No direct cross-over comparison has been made of the pharmacokinetic profile of insulin glargine and insulin detemir, although PK was evaluated in the study by Heise, referred to below (5). A direct comparison of serum concentration is not meaningful due to the differences in assays, protein binding and affinity to insulin and IGF-I receptors. For both insulin analogues, as for other insulin products, there were slight differences in absorption rate from different injection sites. After intravenous injection insulin glargine displays similar half-life as human insulin, while insulin detemir has a longer half-life. A comparison of the form of the concentration time profiles after s.c. administration (Figures 1 and 2) suggests a slightly more protracted profile for insulin glargine than for insulin detemir. This is supported by the somewhat later median t_{max} reported for insulin glargine (about 11 hours, ref 3) compared with insulin detemir (6 to 8 hours). However, conclusions regarding any differences in pharmacokinetic profiles between insulin glargine and insulin detemir cannot be made.

Pharmacodynamics

The pharmacodynamic behaviour of both insulin glargine and insulin detemir has been evaluated in comparison to human NPH insulin in euglycaemic clamp studies in healthy volunteers or in patients with type 1 diabetes. As insulin sensitivity/resistance differs between subjects/study populations, possibilities to make comparisons across studies are limited. No direct cross-over comparison has been made of the pharmacodynamic profile of insulin glargine and insulin detemir.

Intravenous administration in healthy volunteers of equimolar doses of *insulin glargine* and human insulin yielded comparable time-effect profiles and showed that insulin glargine had similar effects as human insulin on hepatic glucose production and glucose turnover. This indicates that insulin glargine and human insulin have equal efficacy on target tissues when given in equimolar doses. After subcutaneous injection in healthy volunteers, the onset of action of insulin glargine was slower than with human NPH insulin and insulin glargine had a longer duration of action. After repeated subcutaneous injections in healthy subjects, the median time-effect profile of insulin glargine showed lower intra-subject variability than Ultralong (human ultralente insulin), a long-acting insulin. The median time-effect profile after s.c. injection of insulin glargine in subjects with

type 1 diabetes mellitus also indicated that insulin glargine displays a more sustained glucose lowering activity over 24 hours, compared with NPH insulin, which shows a distinct peak in activity.

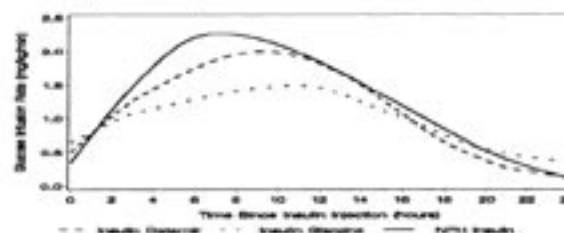
Binding of *insulin detemir* to the insulin and IGF-I receptors is about 20–30 % of that of human insulin. The pharmacodynamic response assessed in euglycaemic clamp studies is approximately proportional to dose within the therapeutic dose range. The time-effect profile of detemir at steady state was comparable to the profile of NPH insulin. There was no significant difference in the glucose-lowering effect during each 12-hour interval or over 24 hours as AUC GIR (area under the glucose infusion rate curve) was comparable for insulin detemir and NPH insulin. No differences in fluctuation were found. Based on interpolation, the duration of action at equipotent doses of detemir and NPH insulin was estimated to be about 4 hours longer for insulin detemir.

The within-subject pharmacodynamic variability of insulin detemir, insulin glargine and NPH insulin (Insulatard) was studied in a parallel-group euglycaemic clamp study in 54 patients with Type 1 diabetes after single dose s.c. administration of 0.4 IU/kg in the thigh on four separate occasions (5). A summary of the pharmacodynamic endpoints and the intra-subject variability is given in Table I. The intra-individual variability was significantly lower for insulin detemir than for NPH insulin and insulin glargine. Although no statistical evaluation of the difference in variability between insulin glargine and NPH insulin was presented in this publication, it seems as the intra-subject variability is lower also for insulin glargine than for NPH insulin.

A comparison of the mean glucose infusion rate profiles in this parallel-group study suggested that the profile of insulin detemir is between that of insulin glargine and NPH insulin, with insulin glargine demonstrating the flattest profile (Figure 3).

This is also supported by the pharmacodynamic parameter estimates, which are highest for NPH insulin, lowest for insuline glargine and in-between for insulin detemir (Table I). Based on the mean and SD for GIR_{max} , it can be estimated that 95 % of the patients would have a GIR_{max} in the range of 1.3–3.3

Figure 3. Glucose Infusion Rate (mg/kg/min) after administration of insulin detemir, insulin glargine or NPH insulin in type 1 diabetes patients



(Ref 4)

for insulin detemir, 0.6–5.8 for NPH insulin and 0.6–3.0 mg/kg/min for insulin glargine. The metabolic activity was ongoing after 24 h in 24 % of the clamps performed with insulin detemir, 14 % for NPH insulin and 39 % for insulin glargine. Also the individual comparisons with NPH insulin in other studies suggest a larger difference in pharmacodynamic profiles between insulin glargine and NPH insulin than between insulin detemir and NPH insulin. In the study referred to above (5) it was noted that there were large differences in pharmacodynamic profile between different subjects, but for all three products considerably less variability within subjects, indicating individual patterns of insulin absorption and action. Thus, as stated above, conclusions regarding similarity or differences in pharmacodynamic profiles between insulin glargine and insulin detemir cannot be made with certainty, as no direct within-subject comparison between these compounds has been made.

References

1. Lantus European Public Assessment Report (Rev 4) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Lantus/Lantus.htm>
2. Levemir European Public Assessment Report (Rev 1) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>
3. Documentation available in applicant's submission dossier for Lantus
4. Documentation available in applicant's submission dossier for Levemir
5. Heise T, Nosek L, Ronn B, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004;53:1614-20.

Table I. Pharmacodynamics in patients with type 1 diabetes (n=16–18).

Parameter	Mean±SD			CV (%)		
	Insulin detemir	NPH insulin	Insulin glargine	Insulin detemir	NPH insulin	Insulin glargine
GIR-AUC (0–12h) (mg/kg)	1130±312	1280±559	886±325	27	59	46
GIR-AUC (0–24h) (mg/kg)	1703±490	1923±765	1474±498	27	68	48
GIR-AUC (2–24h) (mg/kg)	1609±459	1831±744	1377±482	27	77	66
GIR_{max} (mg/kg/min)	2.3±0.5	2.7±1.1	1.8±0.6	23	46	36

Kliniske effekter av langtidsvirkende insulinanaloger

Kåre I. Birkeland

Ved behandling av diabetes er god blodsukkerkontroll viktig for å redusere symptomer på hyperglykemi og for å hindre utvikling av diabetiske senkomplikasjoner. Epidemiologiske studier viser at forekomsten av mikrovaskulære komplikasjoner øker med 25 % og makrovaskulære komplikasjoner med 15 % for hvert %-poeng økning i nivået av HbA_{1c}. Klinisk kontrollerte forsøk ved type 1 (1) og ved type 2 (2,3) diabetes har bekreftet de epidemiologiske studiene når det gjelder beskyttelse mot mikrovaskulære komplikasjoner, mens endelig bevis for at god blodsukkerbehandling reduserer kardiovaskulære hendelser fortsatt mangler.

Alle pasienter med type 1 diabetes og minst 20–30 % av pasientene med type 2 diabetes må behandles med insulin for å oppnå tilfredsstillende blodsukkerkontroll. I følge internasjonale anbefalinger er målet for god blodsukkerkontroll å oppnå HbA_{1c} mellom 6,5 og 7,5 %. I en studie fra norsk allmennpraksis fant man at gjennomsnittsverdien for HbA_{1c} for insulinbehandlede pasienter med type 1 diabetes var 8,1 % og for pasienter med type 2 diabetes 8,5 %, og under 50 % oppnådde behandlingsmålet satt til 7,5 % av Norsk Selskap for Allmennmedisin (4).

Insulinbehandling ved diabetes må sørge for å opprettholde tilfredsstillende insulinnivåer gjennom hele døgnet. Behandlingen skal erstatte manglende basal insulinproduksjon og bortfall av insulintoppene ved måltider. For å ivareta dette finnes en rekke ulike insulin typer tilgjengelig, med ulike farmakokinetiske egenskaper (Tabell I). Det karakteristiske er imidlertid at de oppgitte gjennomsnittsverdier for farmakokinetiske parametre ofte avviker fra erfaringene i klinisk praksis, særlig ved at inter- og intraindividuelle variasjoner i insulin virkningen er store.

NPH-insulin er ikke det perfekte basalinsulin

Mer enn 95 % av det basalinsulin som selges i Norge er NPH-insulin. Insulinaktiviteten er maksimal 3–5 timer etter injeksjon av NPH-insulin og varigheten er 14±3 timer. Det er flere problemer med å bruke NPH-insulin som basalinsulin:

- En uttalt "klokkeformet" virkningskurve hos mange pasienter. Det er særlig et problem ved injeksjon av NPH-insulin til natten. Pasientene får maksimal insulin virkning midt på natten og det kan hindre bruk av tilstrekkelig høye insulin doser til å kontrollere blodsukkeret på ettermiddagen, uten at pasientene får insulin følelse.
- Den relativt korte virketiden nødvendiggjør ofte to injeksjoner i døgnet av basalinsulin.

- NPH-insulin foreligger som suspensjon og må blandes svært godt før injeksjon.
- Det er betydelig dag-til-dag variasjon i virkningen etter injeksjon.

Disse faktorene bidrar til mangelfull blodsukkerkontroll hos mange pasienter, og har resultert i leting etter modifiserte insulin typer med bedre egenskaper for å dekke behovet for basalinsulin.

Insulin glargine

Insulin glargine (Lantus®, Aventis Pharma, i tidlige publikasjoner omtalt som HOE 901) er en genmodifisert human insulin analog hvor to endringer i den molekylære struktur har resultert i et medikament med langsom absorpsjon og lang virketid. To argininmolekyler er lagt til i den C-terminale ende av betakjeden, hvilket endrer det isoelektriske punkt fra pH 5,4 til pH 6,7. Videre er asparagin i posisjon A21 byttet ut med glycin for å stabilisere molekylet i løsning. Når løsningen med insulin glargine (pH 4) injiseres subkutant (pH 7,4) presipiterer insulinet og det absorberes langsomt. Selv om det er vanskelig å angi eksakt virketid for insulin glargine, fant man i en studie med euglykemisk glukose clamp hos friske at virkningen på blodsukkernivået etter en injeksjon av 0,4 enheter/kg økte de første fire timene for deretter å holde seg konstant i 30 timer(5).

Insulin detemir

Insulin detemir (Levemir®, Novo Nordisk) er også en genmodifisert human insulin analog hvor den terminale threonin i betakjeden er erstattet med en langkjedet fettsyre (myristinsyre). Det fører til at molekylet bindes til albumin og preparatet får en langsommere og mindre variabel absorpsjon fra underhuden. Viktigst synes imidlertid å være at det dannes et sirkulerende depot av albuminbundet insulin analog som ytterligere forlenger virketiden. Produsenten oppgir virketiden til å være 18–20 timer. I en sammenliknende studie mellom detemir, glargine og NPH-insulin fant man fortsatt insulinaktivitet 24 t etter injeksjon i 24 % av tilfellene med detemir, 39 % av tilfellene med glargine og 14 % av tilfellene med NPH-insulin (6). I den samme studien fant man lavest variasjonskoeffisient for insulin virkningen ved repeterte injeksjoner hos enkeltpasienter ved detemir, dernest fulgte glargine og høyest var variasjonen ved NPH-insulin. Under utprøvingen av insulin detemir ble det klart at det var langt mindre potent per insulinmolekyl enn humaninsulin. Derfor er konsentrasjonen økt vel fire ganger i preparatet som nå markedsføres – dvs at en enhet insulin detemir inneholder fire ganger så

mange modifiserte insulinmolekyler som det er insulinmolekyler i en enhet NPH-insulin. I en studie påviste man at totalkonsentrasjonen i serum av fritt og albuminbundet insulin detemir 5 t etter injeksjon var ca 10 ganger høyere enn konsentrasjonen av humant insulin (7).

Kliniske effekter – blodsukker og HbA_{1c} type 1 diabetes

Ni kliniske studier som er publisert i fulltekst format i tidsskrift med fagfelle-evaluering og som sammenlikner effekten av insulin glargine med NPH-insulin ved type 1 diabetes er vurdert (8–16) (Tabell II). Seks av studiene rapporterer samme effekt på HbA_{1c} av de to medikamentene, mens insulin glargine reduserte HbA_{1c} signifikant mer enn NPH-insulin i tre studier (13). I den ene av disse studiene ble to ulike insulin glargine preparater med ulikt sinkinnhold prøvd ut (henholdsvis 30 og 80 µg/mL), og HbA_{1c} var bare signifikant lavere enn for NPH-gruppen for det ene preparatet (12). I de to andre studiene som rapporterte bedre effekt av insulin glargine enn NPH-insulin var utgangsnivået for HbA_{1c} svært lavt, og NPH-insulin ble gitt 4 ganger daglig før inklusjon i studiene. Det kom ingen ytterligere reduksjon i HbA_{1c} gjennom studiene i gruppen som fortsatte med NPH-insulin fire ganger daglig, mens gruppene som fikk insulin glargine en gang daglig reduserte sin gjennomsnittlige HbA_{1c} (13,16). Fastende blodsukker var signifikant lavere i flere av studiene ved bruk av insulin glargine. Flere av studiene var av for kort varighet til at man kunne forvente signifikant effekt på HbA_{1c}.

Tilsvarende er det vurdert fem kliniske studier som har sammenliknet effekten av insulin detemir med NPH-insulin (7,17–20). I tre av studiene var effekten på HbA_{1c} den samme for de to medikamentene, mens insulin detemir reduserte HbA_{1c} signifikant mer enn NPH-insulin i to av studiene (henholdsvis med 0,18 og 0,22 %-poeng) (19,20). Også med insulin detemir var fastende blodsukker signifikant lavere enn med NPH-insulin i flere av studiene.

Type 2 diabetes

Det er vurdert seks kliniske studier publisert i fulltekst format i tidsskrift med fagfelle-evaluering som sammenlikner effekten av insulin glargine med NPH-insulin ved type 2 diabetes (21–26). En av disse studiene er publisert to ganger, først ved Yki-Jarvinen i 2000 som omtaler bare insulin-naive forsøkspersoner (21) og deretter av Massi-Benedetti i 2003 som omtaler hele studiepopulasjonen (24). Effekten på HbA_{1c} er lik for insulin glargine og NPH-insulin i alle studiene bortsett fra en, hvor insulin glargine reduserte HbA_{1c} signifikant mer enn NPH-insulin (22).

Det er foreløpig ikke publisert noen kliniske studier i fulltekst format i tidsskrift med fagfelle-evaluering som sammenlikner effekten av insulin detemir

med NPH-insulin ved type 2 diabetes. To studier er presentert i abstrakt form (27,28), og resultatene er vist i Tabell V, men vil ikke bli omtalt nærmere.

Hypoglykemi

Som det fremgår av Tabell II–V, er det en tendens i flere av studiene til noe færre hypoglykemier, særlig om natten, ved bruk av insulinanalog sammenliknet med NPH-insulin. Men funnet er ikke konstant gjennom alle studiene, og hyppigheten av angitte hypoglykemier varierer svært (fra 6 til 100 % tilfeller med hypoglykemi). Definisjonen av hypoglykemi varierer sterkt mellom de ulike studiene. Det understrekes at i Tabellene II–V er angitt effekt på totalt antall hypoglykemier og nattlige hypoglykemier. I flere av de publiserte arbeidene har man funnet færre hypoglykemier ved bruk av langtidsanalog enn ved bruk av NPH-insulin når kun hypoglykemier etter den initiale titreringsfasen (vanligvis 1–2 mnd) er registrert, eller når man kun har registrert symptomatiske hypoglykemier. I en studie var forekomsten av hypoglykemier signifikant økt i gruppene som fikk insulin glargine sammenliknet med NPH-insulin, selv om forfatterne konkluderer med at økningen ikke er klinisk betydningsfull (11).

Vektendringer

Vektøkning er vanlig når insulinbehandling startes eller intensiveres og det er av interesse hvorvidt det er forskjell i vektøkning mellom langtidsanalogene og NPH-insulin. For insulin glargine ved type 1 diabetes er vektendringer ikke rapportert for fire av studiene, fire av studiene rapporterer ingen forskjell mellom glargine og NPH-insulin og en studie rapporterer mindre vektøkning ved glargine. Ved type 2 diabetes er det ikke rapportert vektendringer i 4 studier, mens det er rapportert en vektreduksjon på 1,0 kg i glarginegruppen i den femte studien. I fire av fem studier med detemir ved type 1 diabetes (og i begge studiene med detemir ved type 2 diabetes) er det rapportert mindre vektøkning ved detemir enn ved NPH-insulin.

Andre effekter

I noen av studiene med insulin glargine rapporteres det om økt forekomst av smerte ved injeksjon med glargine enn med NPH-insulin. Ubehaget synes imidlertid å være moderat, og det ser ikke ut til at pasientene velger å slutte med medikamentet av denne grunn. Påvisning av insulin antistoffer etter start av insulinbehandling er vanlig. I en av studiene med insulin glargine fant man mindre utvikling av antistoffer i glargine-gruppen enn i NPH-gruppen (21).

Diskusjon

Man må anta at studiedesign og behandlingsalgoritmer betyr svært mye for hvorvidt et nytt insulinpreparat skal vise bedre effekt på blodsukkerkontroll

(HbA_{1c}) enn et sammenlikningspreparat. Registreringsstudiene har stort sett hatt et ”non-inferiority” design: Man ønsket å vise at analogen var like god som NPH-insulin. Når man setter basalinsulin om kvelden og trapper opp dosen etter morgenblodsukkeret, er det ikke uventet at man når samme behandlingsmål i de to gruppene. I de tidlige studiene var behandlingsmålene ikke særlig strenge og det gjenspeiles i oppnådd HbA_{1c}. Det har vært hevdet at man i klinisk praksis vil kunne oppnå lavere HbA_{1c} med analogene fordi doseøkningen ikke hindres av (nattlige) hypoglykemier i samme grad som ved NPH-insulin. Hvis dette er riktig, ville man ha forventet å se det samme i de kliniske studiene, men her observerte man altså lik HbA_{1c} i gruppene til tross for en forskjell i registrerte følger i flere av studiene.

Alle studiene er gjennomført ublindert, og det kan introdusere en feilkilde ved tolkningen av resultatene, særlig ved bedømmelse av subjektive endepunkter som symptomatiske hypoglykemier. Det er ikke usannsynlig at både pasienter og leger har en tendens til å vurdere det nye medikamentet bedre enn det gamle. Det er vanskelig å gjøre dobbeltblinde studier, ettersom NPH-insulin foreligger som suspensjon og tydelige adskiller seg visuelt fra begge analogene som foreligger som klare løsninger. Det skulle likevel være mulig å blinde studiene ved ”double dummy” teknikk, og det er litt overraskende at dette ikke er forsøkt.

Pasientpopulasjoner og studiedesign er heterogene og kan være vanskelige å sammenlikne fra studie til studie. Men det er også viktig at de nye medikamentene er studert i et bredt spekter av kliniske situasjoner ved den initiale utprøving.

Hypoglykemi er angitt svært forskjellig i de ulike publikasjonene, og det er til dels vanskelig å gjøre sammenlikninger mellom studiene. Noen omtaler alle hypoglykemier (summen av symptomatiske og ikke-symptomatiske), andre bare hypoglykemier som er bekreftet med blodsuktermåling under en viss grense (2,0/2,8/3,0/4,0 mmol/L), eller bare symptomatiske hypoglykemier. Videre angis noen ganger nattlige hypoglykemier, noen studier angir bare hypoglykemier som inntreffer etter at insulindosene er trappet opp til vedlikeholds nivå. Mange studier skiller mellom lette og alvorlige hypoglykemier, men varierer i definisjonene. Det er særlig vanskelig å bedømme ut fra publikasjonene hvilke analyser som er predefinert i protokollen før studien ble gjennomført. Man savner en kvantifisering av effekten av å redusere antallet hypoglykemier, på for eksempel deltakelse i arbeidslivet, pasientenes livskvalitet eller tilfredshet med behandlingen. I en studie av 517 pasienter med type 1 diabetes fant man signifikant økt tilfredshet med behandlingen og psykologisk velbefinnende ved behandling med insulin glargine sammenliknet med NPH-insulin (29). Men for de fleste av de vurderte livskvalitetsparametre i studien, inkludert ”perceived

frequency of hypoglycemia”, var det ingen forskjell mellom behandlingsgruppene.

Alle studiene er gjort med intermediære endepunkter. Det er nødvendig å gjennomføre studier med harde endepunkter (komplikasjonsstuder), men slike studier tar lang tid (>5 år) og er svært kostbare. Det er ikke å forvente at endepunktstudier foreligger på registreringstidspunktet, men sterkt ønskelig at de settes i gang raskt.

Alle studiene som er publisert hvor langtidsanalogene er sammenliknet med NPH-insulin har hatt fokus på gjennomsnittseffekter i hele pasientpopulasjonen som er studert. Det ville hatt betydelig interesse å identifisere subgrupper med spesielt god effekt av det enkelte preparat. Sannsynligvis er det slik at enkelte pasientgrupper vil ha særlig stor nytte av å skifte fra NPH-insulin til langtidsvirkende insulinanalog, men det er i svært liten grad undersøkt i de publiserte studiene.

Det er ikke gjennomført direkte sammenliknende studier mellom insulin glargine og insulin levemir. De farmakokinetiske data indikerer noe lengre varighet med insulin glargine, men tilgjengelige data for å vurdere dette er ufullstendige. Insulin glargine har vært på markedet i lengre tid og den kliniske erfaring med bruk av dette medikamentet er derfor større.

Det britiske National Institute of Clinical Excellence (NICE) vurderte insulin glargine i 2002 og konkluderte i sin rapport med at glargine anbefales som et behandlingsalternativ ved type 1 diabetes. Ved type 2 diabetes anbefales det ikke til rutinebruk, men kun ved spesielle behov som hyppige hypoglykemier og vansker med å sette mer enn én insulininjeksjon daglig (30). En oversiktsartikkel som nylig ble publisert i Läkartidningen var mer negativ i sine konklusjoner, hvor forfatterne hevdet at det ikke var noen påvisbare dokumenterte fordeler med insulin glargine sammenliknet med NPH-insulin (31).

Konklusjoner

Insulin glargine og insulin detemir brukt som basalinulin

- Gir stort sett den samme effekten på HbA_{1c} som bruk av NPH-insulin
- Gir stort sett det samme totale antall hypoglykemier som bruk av NPH-insulin
- Gir sannsynligvis en tendens til mindre nattlig hypoglykemi enn bruk av NPH-insulin
- Insulin detemir ser ut til å gi noe vektreduksjon sammenliknet med NPH-insulin

Det anbefales at analogene tas i bruk i behandlingen av diabetes hos pasienter hvor det anses særlig viktig å unngå nattlige hypoglykemier. Det bør også kunne prøves når behandlingsmålet ikke nås med insulinregimer basert på NPH-insulin som basalinsulin, fordi doseøkning hindres av hypoglykemi-tendens, og hos pasienter som plages av særlig uttalte blodsukkersvingninger. Insulin glargine og insulin detemir

Användning av långverkande insulinanaloger

Bakgrundsdocumentation

mir har en plass i behandlingen av diabetes først og fremst som et supplement til NPH-insulin, på grunn av foreløpig begrenset erfaring med langtidsbruk,

manglende studier med harde endepunkter og pris som ligger ca 80 % høyere.

Tabell I. Insulintyper på markedet i Norge (desember 2004)

Type insulin	Handelsnavn	Innsettende effect	Maksimal effekt	Virkningsvarighet
Hurtigvirkende insulinanalog	NovoRapid® Humalog®	10–20 min	½–2 timer	3–5 timer
Hurtigvirkende human insulin	Actrapid® Insuman Rapid® Humulin Regular®	½ time	1–3 timer	7–9 timer
Middels langtidsvirkende insulin	Insulatard® Insuman Basal® Humulin NPH®	1 ½ time	4–12 timer	12–20 timer
Langtidsvirkende insulin	Ultratard®	4 timer	8–24 timer	24–28 timer
Langtidsvirkende insulinanalog	Lantus® Levemir®	Ikke angitt	Ikke angitt 3–14 t	Inntil 24 t Inntil 24 t
Blandinger av hurtigvirkende og middels langtidsvirkende human insulin	Mixtard® 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50 Insuman Comb® 25	½ time	2–8 timer	Inntil 20 t
Blanding av hurtigvirkende og middels langtidsvirkende insulinanalog	NovoMix® 30 Humalog Mix® 25	10–20 min	1–4 timer	Inntil 20 t

Tabell II. Kliniske studier med insulin glargine ved type 1 diabetes

Første-forfatter (ref)	Studie-varighet (uker)	Antall i gruppene (analog/NPH)	HbA _{1c} (%) ved start	Effekt Δ -HbA _{1c} (%-poeng)	Δ -Hypoglykemia Totalt (%)	Δ -Hypoglykemia Natt (%)	Δ Vekt (kg)
Ratner 2000 (8) ¹	28	264/270	7,7	n.s.	n.s.	n.s.	ikke angitt
Raskin 2000 (9)	16	310/309	7,65	n.s.	n.s.	n.s.	-0,42
Schober 2002 (10) ²	26	174/175	8,48/8,81	n.s.	n.s.	n.s.	ikke angitt
Rosenstock 2000 (11)	4	82/86/88	7,8/7,9/8,0	n.s.	+5/+7	n.s.	n.s.
Pieber 2000 (12) ³	4	110/113/110	8,09/7,96/7,85	0,17/n.s.	n.s.	-19	ikke angitt
Rosetti 2003 (13) ⁴	12	17/17/17	6,8/7,0/6,9	-0,6/-0,4	-33/-37	-53/-44	ikke angitt
Murphy 2003 (14) ⁵	16+16	25	9,4/9,1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Hershon 2004 (15)	28	195/199	7,7/7,7	n.s.	-10	n.s.	n.s.
Porcellati 2004 (16)	52	61/60	7,1/7,1	-0,4	-45	-63	n.s.

¹Signifikant færre hypoglykemia med bl.s. <2,0 mmol/L. ²Aldersgruppe 5–16 år. ³Bare forskjell i nattlige hypoglykemia mellom NPH-insulin gitt en gang daglig og glargine. ⁴Hypoglykemia målt som bl.s. <4,0 mmol/L med eller uten symptomer siste mnd. ⁵Ungdom, overkrysningsstudie. ⁶Hypoglykemia vurdert etter 1 mnd.

Tabell III. Kliniske studier med insulin detemir ved type 1 diabetes

Første-forfatter (ref)	Studie-varighet (uker)	Antall pas. i gruppene (analog/NPH)	HbA _{1c} (%) ved start	Effekt Δ -HbA _{1c} (%-poeng)	Δ -Hypoglykemia Totalt (%)	Δ -Hypoglykemia Natt (%)	Δ Vekt (kg)
Hermansen 2001 (7) ¹	6	57/56	7,9	n.s.	-17	n.s.	ikke angitt
Vague 2003 (18)	26	301/146	8,18/8,11	n.s.	-22	-34	-0,98
Russell-Jones 2004 (17)	26	465/235	8,35/8,35	n.s.	n.s.	-26	-0,54
Home 2004 (19) ²	16	137/139/132	8,55/8,74/8,52	-0,18	-25/-32	n.s./-53	-0,8/-0,6
Hermansen 2004(20) ³	18	298/297	8,48/8,29	-0,22	-21	-55	-1,01

¹Arealet under kurven for plasmaglukose er brukt som sammenlikning. Bare hypoglykemia siste uke er tatt med i sammenlikningen. ²Tre grupper: Insulin detemir morgen og sengetid, insulin detemir morgen og middag, NPH-insulin morgen og sengetid. Insulin aspart gitt til måltid i alle grupper. ³Insulin detemir + insulin aspart sammenliknet med NPH insulin + regulær human insulin

Användning av långverkande insulinanaloger

Bakgrundsdocumentation

Tabell IV. Kliniske studier med insulin glargine ved type 2 diabetes

Første-forfatter (ref)	Studievarighet (uker)	Antall pas. i gruppene (analog/NPH)	HbA _{1c} (%) ved start	Effekt Δ -HbA _{1c} (%-poeng)	Δ -Hypoglykemier Totalt (%)	Δ -Hypoglykemier Natt (%)	Δ Vekt (kg)
Yki-Jarvinen 2000 (21) ¹	52	422	9,1/8,9	n.s.	-10%	-14	n.s.
Fritsche 2003 (22) ²	26	234/229/237	9,1	-0,4	-15	-21/-15	n.s.
Riddle 2003 (23) ³	26	389/367	8,61/8,56	n.s.	-3,8	-2,9	n.s.
Massi-Benedetti 2003 (24)	52	293/285	9,0/8,9	n.s.	n.s.	-12	n.s.
Rosenstock 2001 (25) ⁴	28	259/259	8,6/8,5	n.s.	n.s.	-25	-1,0
HOE 901 SIG (26) ⁵	4	64/72/68	9,7/9,7/9,5	n.s.	n.s.	-12	n.s.

¹ Studien omfatter de insulin-naive pasientene i studien som er publisert i sin helhet av Massi-Benedetti 2003. ²NPH-insulin til natten ble sammenliknet med glargine gitt om morgenen eller til natten. Bare glargine gitt om morgenen reduserte HbA_{1c} mer NPH-insulin. ³Bare symptomatiske hypoglykemier er rapportert. ⁴Signifikant færre nattpølninger bare når man har analysert frekvensen etter 1 mnd i studien. ⁵Lantus zink 30 eller 80 sammenliknet med NPH-insulin.

Tabell V. Kliniske studier med insulin detemir ved type 2 diabetes. Ingen studier er publisert i fulltekst og derfor refereres to studier som bare er publisert med abstrakt.

Første-forfatter (ref)	Studievarighet (uker)	Antall pas. i gruppene analog/NPH	HbA _{1c} (%) ved start	Effekt Δ -HbA _{1c} (%-poeng)	Δ -Hypoglykemier Totalt (%)	Δ -Hypoglykemier Natt (%)	Δ Vekt (kg)
Haak 2003 (27)	26	465/235	8,35	+0,16	n.s.	-	-0,7
Hermansen 2003 (28)	24	237/238	8,61/8,51	n.s.	-47	-55	-1,6

Referanser

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977–86.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998;352:854–65.
4. Claudi T, Cooper J, Skogøy K, et al. Diabetsomsorg i norsk allmennpraksis. En tilstandsrapport fra Salten og deler av Rogaland. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 1997;25:3661–4.
5. Heinemann L, et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23(5):644–9.
6. Heise T, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(6):1614–20.
7. Hermansen K, et al. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24(2):296–301.
8. Ratner RE, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(5):639–43.
9. Raskin P, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1666–71.
10. Schober E, et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(4):369–76.
11. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* 2000;23(8):1137–42.
12. Pieber, T R, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(2):157–62.
13. Rossetti P, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003;26(5):1490–6.
14. Murphy NP, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26(3):799–804.
15. Hershon K S, Blevins TC. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2004;10(1):10–7.
16. Porcellati F, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004;21(11):1213–20.
17. Russell-Jones D, et al. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004;26(5):724–36.
18. Vague P, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26(3):590–6.
19. Home P, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004;27(5):1081–7.
20. Hermansen K, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47(4):622–9.
21. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130–6.
22. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(12):952–9.
23. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080–6.
24. Massi Benedetti M, et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35(3):189–96.
25. Rosenstock J, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24(4):631–6.
26. HOE 901 Study Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20(7):545–51.
27. Haak T, et al. Treatment with insulin detemir is associated with predictable fasting blood glucose levels and favourable weight development in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52 (Suppl 1):A120.
28. Hermansen K, et al. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47 (Suppl 1):A754.
29. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18(8):619–25.
30. NICE, Long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. www.nice.org.uk, 2002.
31. Linné AB, Liedholm H. Inga dokumenterade fördelar med Lantus jämfört med NPH-insulin. *Läkartidningen* 2004;101: 2402–7.