

Neuentwicklungen in der Insulintherapie

Auf dem Weg zum perfekten Insulin

Seit der Insulin-Entdeckung im Jahr 1921 hat die Insulingabe ihren festen Platz in der Therapie des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes. Und seit der Entdeckung gab es niemals Stillstand in der Weiterentwicklung des Insulins. Wir berichten über die aktuelle Forschung.

Für viele Menschen mit Diabetes ist die Insulingabe unverzichtbar und lebenserhaltend; von außen zugeführtes Insulin verhält sich anders als das bei Gesunden freigesetzte Insulin aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Dies anzupassen, ist man von Beginn der Insulintherapie an bestrebt.

Insulin von außen ist anders

Insulin wird normalerweise direkt aus den Betazellen in die Blutbahn freigesetzt. Wer Insulin von außen zuführt, macht dies meist mittels einer Injektion in das Fettgewebe unter der Haut (*subkutan*). Aus diesem Fettgewebe wird Insulin verzögert in die Blutbahn aufgenommen – daraus ergeben sich klinisch bedeutsame Besonderheiten. Beim Gesunden wird Insulin aus der Bauchspeicheldrüse direkt

abhängig von einem veränderten Blutzuckerwert freigesetzt:

Nichtdiabetiker: garantierte Werte von 60 bis 160!

Hohe Blutzuckerwerte stimulieren die Insulinfreisetzung, niedrige Blutzuckerwerte unterdrücken sie. Auch verschiedene Darmhormone (wie *GIP* oder *GLP-1*) beeinflussen die Insulinsekretion. Bei Menschen ohne Diabetes wird so der Blutzucker in engen Grenzen konstant gehalten, Unter- und Überzuckerungen werden vermieden; und auch, wenn man nichts isst, wird ständig ein Grundbedarf an Insulin freigesetzt (*Basalsekretion*) – Nüchternblutzuckerwerte werden so kontrolliert. Wenn man Nahrung aufnimmt, wird zusätzliches (*prandiales*) Insulin freigesetzt; die Glukoseproduktion der Leber wird

gehemmt – somit werden größere Blutzuckeranstiege nach dem Essen verhindert. Nichtdiabetiker haben eine Garantie: Die enge Kopplung der *basalen* und *prandialen* Insulinfreisetzung an die Blutzuckerkonzentration hält die Blutzuckerwerte nüchtern und nach dem Essen im Bereich von ca. 60 bis 160 mg/dl (3,3 bis 8,9 mmol/l, *Abb. 1*).

» Für die nächsten Jahre sind viele Neuentwicklungen in der Insulintherapie zu erwarten.

Aufnahme ist verzögert

Wird Insulin hingegen gespritzt, muss dieses zunächst aus dem subkutanen Fettgewebe in die Blutbahn aufgenommen werden. Danach wird das Insulin mit dem Blutstrom an die Zielzellen transportiert: in Leber-, Muskel- und Fettzellen. Nach der Injektion des Insulins liegen die einzelnen Insulinmoleküle zunächst in Form von 6er-Komplexen (*Hexameren*) aneinandergelockert im Gewebe vor; sehr langsam zerfallen diese in

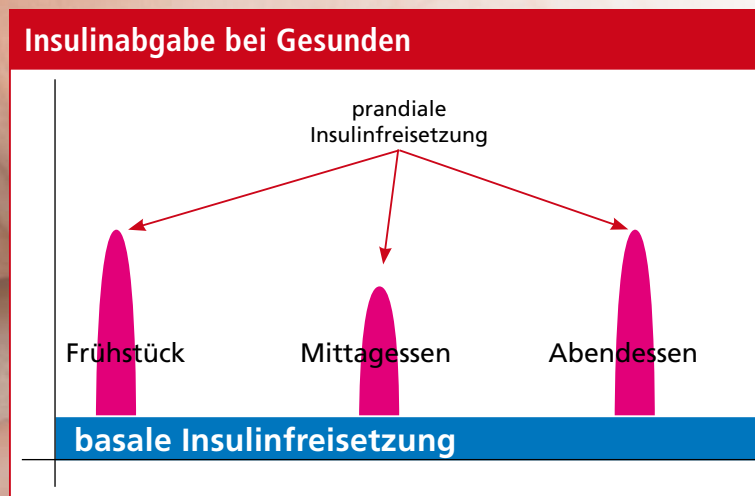


Abb. 1: Bei Gesunden wird ständig ein Grundbedarf an Insulin freigesetzt („basales“ Insulin) – aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Und bei Nahrungsaufnahme strömt zusätzliches Insulin („prandiales“ Insulin) in die Blutbahn.

Die Wünsche an das Insulin	
Verzögerungsinsuline (Nüchterninsuline)	Prandiale Insuline (Mahlzeiteninsuline)
langsame subkutane Aufnahme	schnelle subkutane Aufnahme
lange Wirkdauer	kurze Wirkdauer
flaches Wirkprofil	steiles Wirkprofil
geringe Variabilität der Aufnahme ins Blut	geringe Variabilität der Aufnahme ins Blut

Tab. 1: Wunschkriterien an subkutan verabreichte Insuline zur basalen und prandialen Insulinversorgung.

einzelne Insulinmoleküle, die anschließend in die Blutbahn aufgenommen werden können (Abb. 2). Die Hexamerbildung und der langsame Zerfall dieser Hexamere ist der wesentliche zeitverzögernde Effekt in der Aufnahme des Insulins aus dem subkutanen Gewebe!

mahlzeitenunabhängigen Insulinbedarf (*Basal- oder Verzögerungsinsuline*). Aufgrund ihrer Resorptionseigenschaften haben diese Insuline eine Reihe von Nachteilen, die eine normnahe Blutzuckereinstellung häufig schwierig oder unmöglich machen.

Insulin aspart, NovoRapid; Insulin glulisin, Apidra). Diese Insuline haben bei vielen Patienten zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Blutzuckereinstellung geführt – und trotzdem bleiben die Möglichkeiten durch eine subkutane Insulingabe mit diesen Präparaten weit entfernt von einer normnahen Blutzuckereinstellung. Viele Entwicklungen neuer Insuline versuchen daher, die *Insulinbehandlung* zu optimieren und die Lücke zu einer natürlichen Insulinfreisetzung aus den Betazellen weiter zu minimieren.

Verzögerungsinsuline: die Neuigkeiten

Ein neues Insulinanalogon wurde in Europa zur Therapie des Typ-1- und Typ-2-Diabetes zugelassen: *Insulin degludec* mit dem Medikamentennamen *Tresiba*; in Deutschland ist dieses Verzögerungsinsulin noch nicht verfügbar.

Neues „Insulin degludec“

Dieses Verzögerungsinsulin wird noch langsamer aus dem subkutanen Gewebe in die Blutbahn aufgenommen als die bereits im Handel befindlichen Verzögerungsinsulinanaloga *Lantus* und *Levemir* – und zwar durch eine geringfügige Veränderung der Primärstruktur und eine Ankopplung des Insulinmoleküls an eine Fettsäure. Nach Aufnahme des Insulins in die Blutbahn wird dieses an das Bluteiweiß *Albumin* gebunden und nur langsam an Leber-, Muskel- und Fettzellen abgegeben; durch die gleichmäßige und langsame Freisetzung aus dem Gewebe sowie die Bindung an das Albumin wirkt das neue Insulin lange und gleichmäßig. Viele Studien zeigen eine effektive Senkung des Nüchternblutzuckerwerts. In diesen Studien

Insulin: vom Gewebe ins Blut

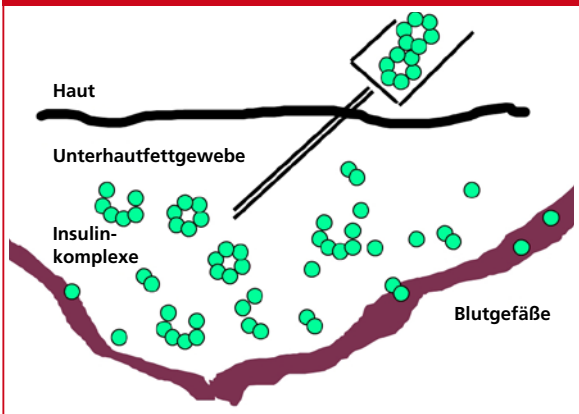


Abb. 2: Aufnahme von Insulin aus dem subkutanen Gewebe in die Blutbahn. Insuline liegen nach Injektion als 6er-Komplexe vor. Erst nach Zerfall dieser Komplexe können die Insulinmoleküle in die Blutbahn aufgenommen werden.

Starke Schwankungen

Die Aufnahme des injizierten Insulins kann erheblich schwanken – je nach *Injektionsort*, lokaler *Durchblutung* und *körperlicher Aktivität*. Vor allem kann dies zu massiven Veränderungen in den Aufnahmeeigenschaften des Insulins führen – bei derselben Person und von Tag zu Tag! Täglich schwankende Insulinkonzentrationen sind die Folge – und teils auch zunächst unerklärliche Blutzuckerschwankungen. In jedem Fall erfolgt die Insulinaufnahme unabhängig von den tatsächlich vorliegenden Blutzuckerwerten – und dies kann wiederum mit Unter- und Überzuckerungen einhergehen.

Zwei Insulinarten ...

Im Wesentlichen werden derzeit zwei verschiedene Insulinarten in der Diabetestherapie eingesetzt: schnellwirkende Insuline zu den Mahlzeiten (*prandiale Insuline*) und langwirkende Insuline für den

Wünsche ans Insulin

Man wünscht sich von einem basalen Insulin ein langsames Anfluten mit einer langen und möglichst konstanten Wirkdauer; prandiale Insuline sollen möglichst schnell anfluten und kurz wirken (*Tabelle 1*). Für beide Insulinarten soll die Variabilität der Insulinaufnahme (*-absorption*) aus dem subkutanen Gewebe möglichst gering sein, um eine stabile Blutzuckereinstellung zu gewährleisten.

Eigenschaften modifizieren

Seit Jahrzehnten wird versucht, die Eigenschaften der Insulinpräparate zu modifizieren – und zwar so, dass die Aufnahme aus dem subkutanen Gewebe und dessen Wirkung möglichst der natürlichen Insulinfreisetzung aus der Betazelle entspricht.

Verzögerungsinsuline werden verlangsamt aus dem subkutanen Gewebe aufgenommen. Dies erreicht man, indem man Insulin an andere Moleküle koppelt (*NPH-Insulin, Zink-Insulin, Surfing-Insulin*) – oder indem man die Primärstruktur der Insuline verändert (*Insulin glargin, Lantus; Insulin detemir, Levemir*).

Im Gegensatz hierzu wurde bei der Entwicklung neuer **Mahlzeiten-Insuline** eine beschleunigte Aufnahme aus dem subkutanen Gewebe erreicht, indem man die Primärstruktur des Insulins verändert. Hierdurch sind die schnellen Insulinanaloga entstanden (*Insulin lispro, Humalog oder Liprolog;*



Neue Basalinsuline lassen erwarten, dass die Blutzuckerwerte am Morgen besser sind – ohne dass das Risiko für nächtliche Unterzuckerungen steigt.

Foto: fotolia

schien die Gesamtrate an Unterzuckerungen im Vergleich zu Insulin glargin vergleichbar – aber die Rate **nächtlicher Unterzuckerungen** war mit Insulin degludec reduziert im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin. Die Studien lassen unter Therapie mit Insulin degludec eine bessere Anpassung der Nüchternblutzuckerwerte erhoffen – ohne eine Steigerung des Risikos für nächtliche Hypoglykämien. Und:

Viele Vorteile

Eine **bessere Dosierungssicherheit** des neuen Verzögerungsinsulins verspricht man sich durch die in den Studien gezeigte geringere Variabilität der Insulinaufnahme aus dem subkutanen Gewebe. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss unterschiedlicher Injektionszeiten mit Insulin degludec untersucht: Es zeigte sich, dass bei diesem sehr lang wirkenden Verzögerungsinsulin der **Injektionszeitpunkt wenig Einfluss** hat auf die Qualität der Blutzuckerkontrolle. Auch ein versehentliches Vergessen einer einzelnen Insulinin-

jektion scheint ohne wesentliche Verschlechterung der Stoffwechsellkontrolle einherzugehen. *Unklar ist, ob und wann dieses neue Insulin auch in Deutschland zur Diabetestherapie eingesetzt werden kann.*

Die „Pegylierung“

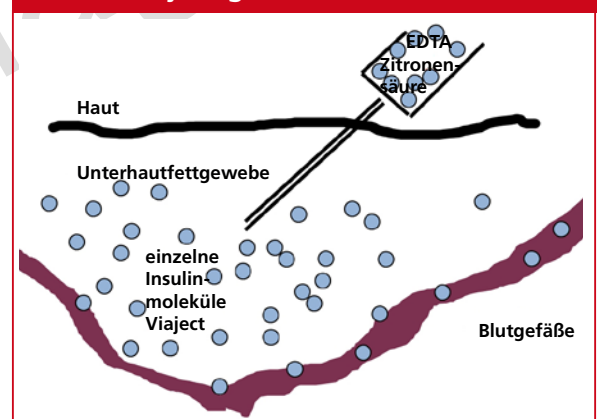
Die Aufnahme des Insulins aus dem subkutanen Gewebe kann auch durch die Kopplung des schnellwirksamen Insulinanalogons *Insulin lispro* an spezielle *Polyethylenglykole* verzögert werden: Das Verfahren der *Pegylierung* führt zu einer verzögerten Aufnahme, einer verlängerten Wirkung und einem langsameren Abbau von Substanzen. Erste Untersuchungen mit *pegyliertem Insulin lispro* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes lassen eine gute blutzuckersenkende Wirksamkeit dieser Substanz erkennen. In Studien wurde im Vergleich mit Insulin glargin eine vergleichbare Senkung der Nüchternblutzuckerwerte und des HbA_{1c}-Wertes beobachtet; ähnlich wie mit Insulin degludec scheint aber das Risi-

ko für Unterzuckerungen mit pegyliertem Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin verringert zu sein. Weitere Besonderheit: Eine Gewichtsreduktion wurde mit diesem neuen Verzögerungsinsulin beobachtet. Die Mechanismen hinter dieser Gewichtsreduktion erscheinen noch völlig unklar.

Hochkonzentriertes Insulin

Man weiß seit langem, dass die Konzentration eines Insulins in der Injektionsflüssigkeit das Resorptionsverhalten aus dem subkutanen Gewebe beeinflusst. In Deutschland wird Insulin mit einer Konzentration von **100 Einheiten pro Milliliter (U100)** verwendet. Eine höhere Konzentration des Insulins führt zu einer Verzögerung der Aufnahme des Insulins aus dem subkutanen Gewebe. So konnten Untersuchungen mit In-

Insulin Viaject geht schneller ins Blut



Insulin glargin in einer Konzentration von **300 Einheiten pro Milliliter (U300)** eine verlängerte Wirkung dieses Verzögerungsinsulins belegen. Studien, die auf dem europäischen Diabeteskongress (EASD) 2013 vorgestellt wurden, zeigten für Insulin glargin (U300) eine vergleichbare Blutzuckerreduktion – bei einer Verminderung des Unterzuckerungsrisikos im Vergleich zu Insulin glargin (U100).

In Tierexperimenten wurden Insu-

Abb. 3: Beim Insulin Viaject liegen nach der subkutanen Injektion die Insulinmoleküle als Einzelbausteine (Monomere) vor und werden hierdurch sehr viel schneller aus dem subkutanen Gewebe in die Blutbahn aufgenommen.

line getestet, die nur bei erhöhten Blutzuckerwerten aus dem subkutanen Gewebe aufgenommen werden. Hierbei werden diese Insuline an Eiweißmoleküle gekoppelt, die das Insulin im subkutanen Gewebe fest binden. Nur bei steigenden Zuckerkonzentrationen

sucht man Technologien, die eine schnellere Aufnahme des Insulins in die Blutbahn erlauben. Hierbei kann man versuchen, die Aufnahme des Insulins aus dem subkutanen Gewebe zu beschleunigen oder andere **Zugangswege wie die Lunge oder die Mundschleimhaut** zu wählen.

den Mahlzeiten oder in der Nacht wird vermindert.

Die „Enhance-Technologie“

Ein etwas anderer Ansatz zur Resorptionsbeschleunigung des Insulins ist der Zusatz von Hyaluronsäure zur Insulinformulierung: *die Enhance-Technologie*. Es handelt sich hierbei um ein natürlich vorkommendes Enzym, das das subkutane Gewebe kurzzeitig auflockert und so eine schnellere Insulinaufnahme in die Blutbahn ermöglicht. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Zusatz von Hyaluronsäure zu Normalinsulin und auch zu den schnellwirkenden Insulinanaloga zu einer weiteren Beschleunigung der Aufnahme aus dem subkutanen Gewebe führt.

Erwärmung der Haut

Auch durch physikalische Maßnahmen kann die Insulinaufnahme aus dem subkutanen Gewebe modifiziert werden: Durch Erwärmung der Haut an der Injektionsstelle wird die Durchblutung angeregt und somit eine schnellere Aufnahme des Insulins aus dem subkutanen Gewebe erreicht. Mit *Insupad* soll in naher Zukunft ein

» Ohne Frage werden die Neuentwicklungen der Insulintherapie das Repertoire der Therapie bereichern.

nen werden die Insulinmoleküle von den Eiweißen freigegeben und können dann ins Blut diffundieren. Dies könnte die subkutane Insulinapplikation revolutionieren: Erstmals würde eine blutzuckerabhängige Freisetzung eines subkutan applizierten Insulins möglich. Hierdurch könnte eine Insulingabe ohne Steigerung des Risikos für Unterzuckerungen möglich erscheinen.

Mahlzeiteninsuline: die Neuigkeiten

Im Gegensatz zu den Zielen in der Entwicklung neuer Verzögerungsinsuline wird bei der Entwicklung neuer prandialer Insuline eine schnellere Aufnahme des Insulins in die Blutbahn angestrebt. Ziel ist es, möglichst zeitnah genügend Insulin für die Glukoseaufnahme aus der Mahlzeit den verschiedenen Geweben (Leber, Muskel, Fettgewebe) zur Verfügung zu stellen – und damit Blutzuckeranstiege nach dem Essen zu vermeiden.

Insulin anders aufnehmen

Andererseits soll die Insulinwirkung möglichst auf die Mahlzeit beschränkt bleiben und ein Überhang der Insulinwirkung über die Nahrungsaufnahme vermieden werden. Um diese Ziele zu errei-

„Insulin Viaject“ ...

Das Insulin *Viaject* ist ein in Entwicklung befindliches Insulin: Humanes Insulin verliert hier die Eigenschaft, sich zu 6er-Komplexen zusammenzufügen – durch Zusatz verschiedener Hilfsstoffe (*EDTA* und *Zitronensäure*). Hierdurch werden die ungeladenen Insulinmoleküle als Einzelbausteine (*Monomere*) sehr viel schneller in die Blutbahn aufgenommen (*Abb. 3*). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass diese *Insulinformulierung* einen schnelleren Wirkungseintritt und eine schnellere Resorption hat im Vergleich zu Humaninsulin. Selbst im Vergleich zu den im Handel befindlichen Insulinanaloga scheint *Viaject* eine schnellere Aufnahme aus dem subkutanen Gewebe zu haben. Postprandiale Blutzuckeranstiege werden reduziert, das Risiko für Unterzuckerungen zwischen



Bei der Entwicklung neuer schnellwirkender Insuline ist das Ziel, möglichst Blutzuckeranstiege, wie sie nach dem Essen oft gemessen werden, zu vermeiden.

Foto: Schuppelius

System in den deutschen Markt eingeführt werden, das mit Hilfe eines auf die Haut aufgeklebten *Patches* die Injektionsstelle erwärmt und so eine schnellere Aufnahme des Insulins erlaubt. Nach Aufkleben des Patches und Injektion des Insulins wird eine kleine Heizeinheit auf die Injektionsstelle gesetzt, die die Haut darunter erwärmt (*Foto rechts*).

Erste Studien zeigen eine bessere Kontrolle des Blutzuckers nach einer Mahlzeit, eine Reduktion der Insulindosis für die Mahlzeit und eine Senkung des Unterzuckerungsrisikos. Insupad eignet sich für die Anwendung mit Humaninsulin wie für die Anwendung mit schnellwirkenden Insulinanaloga.

Neue Injektionssysteme

Auch durch Veränderungen des Injektionssystems kann die Aufnahme des Insulins aus dem subkutanen Gewebe beeinflusst werden. Mit herkömmlichen Injektionssystemen entsteht eine Insulinblase im subkutanen Gewebe; mit *Insulin-Jet-Injektoren* kann eine Art Verneblung des Insulins nach der Injektion erreicht werden. Die weiträumigere subkutane Verteilung des Insulins bedingt hierbei eine größere Resorptionsfläche und damit eine schnellere Aufnahme des Insulins in die Blutbahn. Verschiedene Systeme sind in Entwicklung – und teils bereits in anderen Ländern im Markt.

Insulin über die Lunge ...

Alternative Insulingabewege werden klinisch erforscht: Seit Jahren wird die Lunge als Ort für die Insulingabe erforscht. Nach dem Scheitern eines bereits in den Markt eingeführten *pulmonalen Insulins* vor einigen Jahren wurde nun ein pulmonales Insulin (*Afrezza*) zur Zulassung in den USA eingereicht.



Nach Aufkleben des Patches und Injektion des Insulins wird das Gerät zur Wärmeabgabe in das Fenster des Patches eingeklinkt (Insupad).



Vielversprechend hier scheinen große Fortschritte in der Technik des Inhalationsgerätes und eine neue Technologie zur Aufnahme des Insulins über die Lungenbläschen.

Auch die Mundschleimhaut könnte ein Ort für die Insulingabe sein: *Oral-Iyn*, ein Insulin-Mundspray, erhielt durch die amerikanischen Zulassungsbehörden eine eingeschränkte Zulassung zur Therapie des Typ-1- und Typ-2-Diabetes. In einigen Ländern wie Ecuador, Indien oder dem Libanon wird dieses Insulin bereits klinisch eingesetzt.

Das Fazit

Für die nächsten Jahre sind viele Neuentwicklungen in der Insulintherapie zu erwarten. Die Kombination neuer, länger wirksamer Verzögerungsinsuline mit neuen, schneller wirksamen Mahlzeiteninsulinen eröffnet neue Möglichkeiten der Insulintherapie. Hierbei wird der Weg einer modifizierten Insulinaufnahme aus dem subkutanen Gewebe eine Rolle spielen wie auch der Einsatz neuer Applikationswege und Technologien. Die Insulinzuführung wird mehr und mehr angeglichen an natürliche Insulinfreisetzungsmuster der

Bauchspeicheldrüse; dies lässt eine weitere Optimierung der Blutzuckereinstellung erhoffen – mit weniger Unterzuckerungen! Entscheidend hier ist auch weniger Variabilität der Insulinaufnahme in das Blutsystem von Tag zu Tag. Ohne Frage werden diese Neuentwicklungen der Insulintherapie das Repertoire der Diabetes-therapie bereichern. Inwieweit die gewonnenen Vorteile auch höhere Preise in der Insulintherapie rechtfertigen, wird in Zukunft Fokus zahlreicher Bewertungsverfahren und gesundheitspolitischer Diskussionen werden. Ob und wann diese neuen Technologien dann auch für deutsche Patienten zur Verfügung stehen werden, hängt nicht nur von der Forschung ab, sondern auch von gesundheitspolitischen Entscheidungen. ■

Kontakt



Prof. Dr. Thomas Forst

Profil Mainz GmbH & CO KG

Rheinstrasse 4C

55116 Mainz

E-Mail: thomas.forst@profil.com