

Insulintherapie: Möglichkeiten, Grenzen, Entwicklungen

Für die Insulintherapie bei Diabetes mellitus gibt es heutzutage viele Optionen.

T. Forst¹J. Jahnke¹

Für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und eine zunehmende Anzahl von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ist die Insulintherapie lebensnotwendig. Aufgrund der Absorptionskinetik des Insulins im subkutanen Gewebe und der unphysiologischen Verteilung des Insulins im Körper weist die subkutane Insulintherapie einige bedeutende Limitationen auf. Um den physiologischen Insulinbedarf bestmöglich abzubilden, wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche neue Insulinformulierungen in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt. Ziel dieses Artikels ist es, die Stärken und Schwächen derzeit verfügbarer und möglicher neuer Insulinformulierungen für die Behandlung des Diabetes mellitus darzustellen.

Einleitung

Seit Einführung der Insulintherapie durch Banting und Best im Jahr 1922

ist es das Ziel, eine möglichst physiologische Substitution des Hormons bei Patienten mit einem Diabetes mellitus zu erreichen. Unter funktionellen Aspekten kann hierbei zwischen einer basalen und einer durch Kohlenhydrataufnahme induzierten prandialen Freisetzung des Insulins nach einer Mahlzeit unterschieden werden. Der Insulinbedarf des Körpers in Phasen der Nahrungskarenz, ohne externe Kohlenhydratzufuhr, wird

sunden die Stabilisation des Blutzuckers in engen Grenzen (Abbildung 1).

Physiologische Insulinsekretion und subkutane Insulinapplikation

Die Insulinfreisetzung aus der Betazelle unterliegt hierbei nicht nur dem aktuellen Blutzuckerspiegel, sondern wird insbesondere nach einer Mahlzeit von

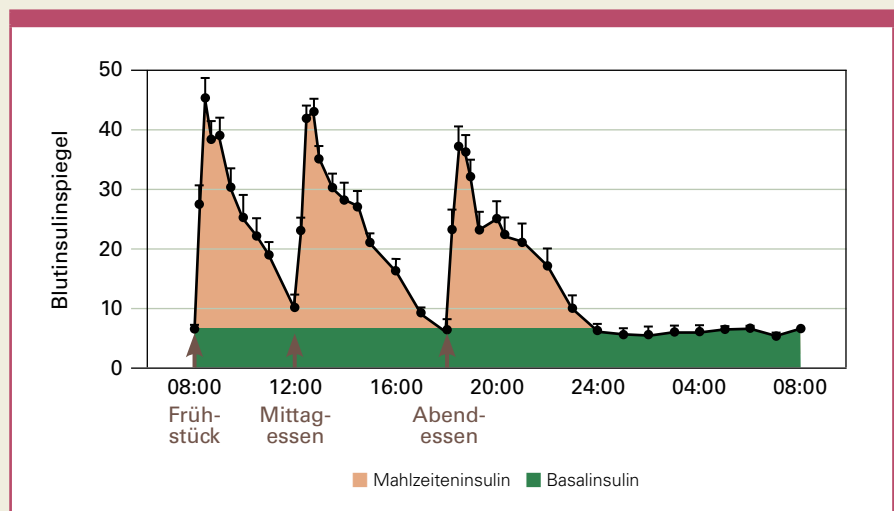


Abb. 1: Schematische Darstellung der basalen und prandialen (Mahlzeiten-)Insulinfreisetzung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse bei einem Gesunden (modifiziert nach [17]).

durch die Basalsekretion der Betazelle gewährleistet, während das nach einer Nahrungsaufnahme (postprandial) zusätzlich freigesetzte Insulin ein zu starkes Ansteigen des Blutzuckers nach einer Mahlzeit verhindert. Die enge Kopplung der basalen und prandialen Insulinfreisetzung aus der Betazelle an den aktuellen Blutzuckerspiegel erlaubt beim Ge-

verschiedenen Darmhormonen wie Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) oder Gastric Inhibitory Peptide (GIP) moduliert. Die große Herausforderung an eine externe Insulinsubstitution ist es, ein Insulinprofil zu schaffen, das den aktuellen Insulinbedarf möglichst optimal widerspiegelt. Hierbei stößt die subkutane Insulinapplikation auf schwerwiegende

1) Profil Institut für Stoffwechselforschung, Mainz

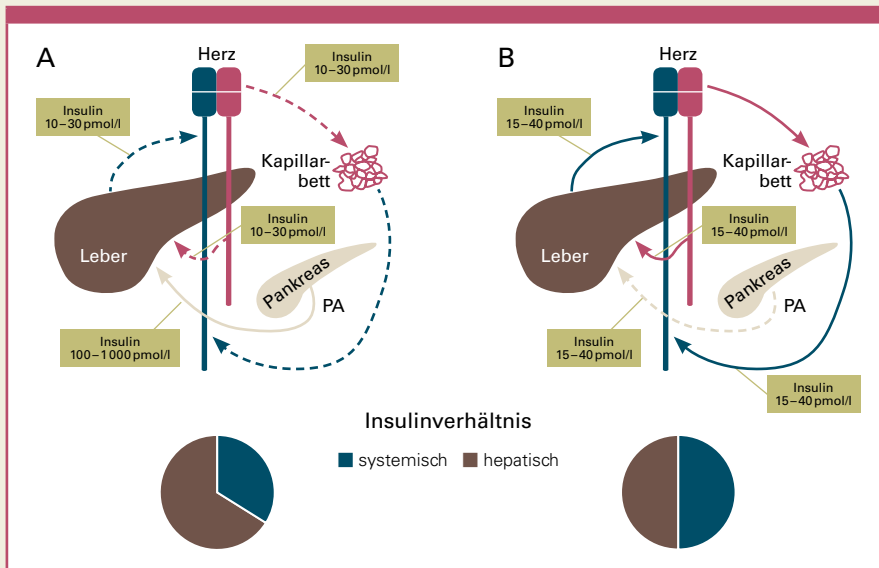


Abb. 2: Schematische Darstellung der Insulinverteilung im Körper (peripher-hepatischer Insulingradient). A: physiologisches Verhältnis bei Freisetzung des Insulins aus den Betazellen in den Portalkreislauf; B: Insulinverhältnis bei subkutaner Insulinapplikation.

Limitationen. Ein wesentlicher Nachteil ist hierbei in einer vom Blutzucker unabhängigen Wirkung des subkutan applizierten Insulins zu sehen. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eines subkutan applizierten Insulins werden wesentlich durch die Absorptionskinetik aus dem subkutanen Gewebe und nicht durch den aktuellen Insulinbedarf bestimmt. Hierbei modulieren zahlreiche Faktoren wie die Beschaffenheit des subkutanen Gewebes, die Dichte des lokalen Kapillarbett, die Hauttemperatur, die lokale Durchblutung u. v. a. die Kinetik der Absorption des Insulins aus dem subkutanen Gewebe und erschweren eine Anpassung des subkutan applizierten Insulins an den tatsächlichen Bedarf. Darüber hinaus kann die Absorption des Insulins aus dem subkutanen Gewebe einer erheblichen intraindividuellen Variabilität unterliegen, was wiederum eine stabile Blutzuckereinstellung erschwert. Ein weiterer Nachteil der subkutanen Insulinapplikation ist in der unphysiologischen Insulinverteilung im Körper zu sehen. Nach Sekretion des Insulins in die Pfortader gelangt dieses zunächst in die Leber und bedingt dort eine Hemmung der Glykolyse und der Glukoneogenese. Entgegen diesem physiologischen Weg des Insulins erfolgt die Absorption des Insulins aus dem subkutanen Gewebe überwiegend in die systemische Blutzyklulation (Abbildung 2). Unter physio-

logischen Bedingungen werden nahezu 40 bis 80 % des portalen Insulins bereits bei der ersten Passage in der Leber abgebaut und nur ein Bruchteil erreicht die peripheren Gewebe. Nach subkutaner Applikation des Insulins erscheint dieses jedoch zunächst in hoher Konzentration in der Peripherie, bevor es sekundär die Leber erreicht. In diesem Fall fehlt der physiologische Insulingradient zwischen Peripherie und Leber, was mit einer relativen peripheren Hyperinsulinisierung und einem geringeren hepatischen Insulin Spiegel einhergeht (1). Diese Verschiebung des peripher-hepatischen Insulingradienten bedingt eine unzureichende Suppression der endogenen Glukosefreisetzung nach einer Mahlzeit und eine überhöhte periphere Glukoseutilisation

im Nüchternzustand (2). Der Verlust des peripher-hepatischen Insulingradienten unter einer subkutanen Insulintherapie dürfte wesentlich für das erhöhte Risiko postprandialer Hyperglykämien und nächtlicher Hypoglykämien verantwortlich sein. Darüber hinaus wird die häufig zu beobachtende Gewichtszunahme unter einer subkutanen Insulintherapie mit der peripheren Hyperinsulinisierung in Verbindung gebracht.

Insulintherapie

Von der Einführung der tierischen Insuline (überwiegend Rinder- und Schweineinsulin) über Humaninsulin bis hin zu modernen Insulinanaloga wurden die Insulinformulierungen immer weiter modifiziert mit dem Ziel, die Kinetik der subkutanen Insulinsubstitution dem physiologischen Insulinprofil weiter anzugleichen. Für diesen Zweck stehen heute verschiedene Basal- und Mahlzeiteninsuline sowie die Insulinpumpentherapie zur Verfügung.

Verzögerungsinsuline

Verzögerungsinsuline zur Abdeckung des basalen Insulinbedarfs sollten eine lange und weitgehend konstante Wirkung aufweisen, um eine Suppression der nächtlichen hepatischen Glukosefreisetzung zu ermöglichen. Ausgeprägte Wirkspitzen sind unerwünscht und erhöhen das Risiko für Hypoglykämien. Neben einer sicheren Abdeckung des basalen Insulinbedarfs in der Nacht für

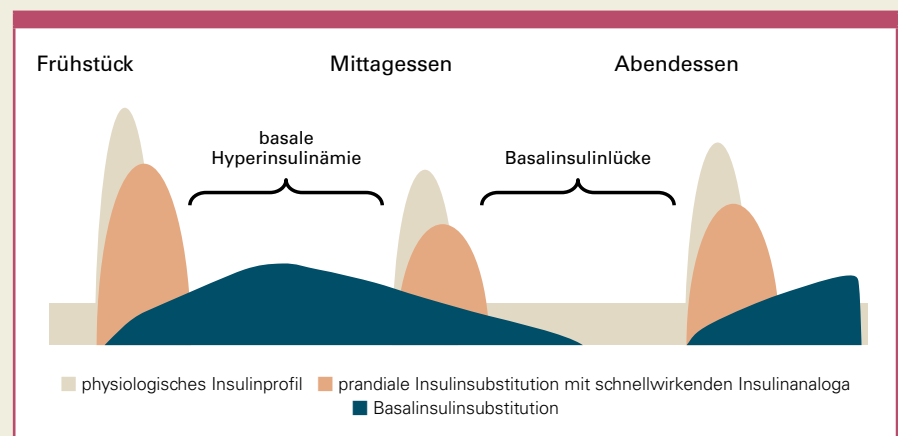


Abb. 3: Schematische Darstellung des Insulinprofils bei subkutaner Applikation eines schnellwirkenden Insulinanalogons und eines nur kurz wirkenden Basalinsulins (NPH-Insulin).

Insulinmolekül	Handelsname	Halbwertszeit (Stunden)	Wirkdauer (Stunden)	intraindividuelle Wirkvariabilität (CV% of AUC _{GIR})
NPH-Insulin	Huminsulin Basal® Insuman Basal® Protaphane® Berlinsulin H Basal®	5–10	13–16	68
Insulin detemir	Levemir®	5–7	16–23	27
Insulin degludec*	Tresiba®	ca. 25	>42	20
Insulin glargin U 100	Lantus® Abasaglar®	7–13	21–27	48
Insulin glargin U 300	Toujeo®	18–19	ca. 36	34

Tab. 1: Pharmakokinetische-pharmakodynamische Charakterisierung unterschiedlicher Basalinsulinformulierungen (nach [3–5]; *in Deutschland nicht mehr erstattungsfähig); CV: coefficient of variation, AUC: area under the curve, GIR: glucose infusion rate.

Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist für Patienten mit einem Typ-1-Diabetes eine zusätzliche zuverlässige Abdeckung des basalen Insulinbedarfs über den Tag von großer Bedeutung. Insbesondere bei Verwendung einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) mit kurzwirksamen prandialen Insulinanaloga spielt eine optimierte Basalinsulinversorgung über 24 Stunden eine wichtige Rolle, um Hyperinsulinisierung einerseits und Basalinsulinlücken andererseits zu vermeiden. Insuline mit einer zu geringen Halbwertszeit bergen hierbei das Risiko von Hypoglykämien zum Zeitpunkt des Wirkmaximums und von einem Blutzuckeranstieg bei zu frühem Wirkverlust vor erneuter Injektion (Abbildung 3).

Ein weiteres Problem der Basalinsulin-substitution ist in einer ungleichförmigen Wirkung und einer hohen intraindividuellen Absorptionsvariabilität verschiedener Basalinsuline zu sehen. Eine präzise Titration eines derartigen Basalinsulins mit hoher Absorptionsvariabilität gestaltet sich oft sehr schwierig und geht mit einem erheblichen Risiko für Hypoglykämien einher. Mit der Entwicklung neuer Basalinsuline sollten Insuline mit einer längeren und gleichmäßigeren Wirkung bei Reduktion der Absorptionsvariabilität geschaffen werden. Der Wirkmechanismus der derzeit zugelassenen Verzögerungsinsuline beruht auf einer Verlangsamung der Insulinabsorption aus dem subkutanen Gewebe und/oder der Bindung an Eiweiße wie Albumin. Hierbei kann eine Kopplung an andere Moleküle wie freie Fettsäuren oder Polyethylenglykol (Insulin detemir

[Levemir®], Insulin degludec [Tresiba®] u. a.) oder/und eine Veränderung der Primärstruktur der Insuline (Insulin glargin [Lantus®, Abasaglar®], Insulin detemir [Levemir®], Insulin degludec [Tresiba®]) zum Einsatz kommen. Ein Überblick über die derzeit in Europa zugelassenen Basalinsuline gibt Tabelle 1.

Wie in Abbildung 4 schematisch illustriert, ist die Absorptionsvariabilität eines Insulins direkt abhängig von seiner Halbwertszeit und der Konstanz des Wirkspiegels nach Erreichen stabiler Plasmaspiegel (Steady State). Je länger die Halbwertszeit eines Insulins ist, desto länger dauert es, bis der Steady State erreicht wird. Danach ist der Insulinspiegel bei Insulinen mit langer Halbwertszeit jedoch sehr stabil, und die Variabilität der Insulinwirkung wird minimiert. Länger wirkende Basalinsuline versper-

chen somit eine verbesserte Titration bei einer Reduktion des Hypoglykämierisikos. Selbst zeitliche Verschiebungen oder der Ausfall einer einzelnen Injektion haben einen deutlich geringeren klinischen Effekt. Die Schwingung der Basalinsulin-kurve wird somit durch eine Verlängerung der Halbwertszeit zunehmend gedämpft.

NPH-Insuline

Durch die Bindung an das Eiweiß Protamin (NPH: Neutrales Protamin Hagedorn) wird bei NPH-Insulinen (Protaphane®, Insuman Basal®, Huminsulin Basal®, Berlinsulin H Basal®) eine verzögerte Absorption aus dem subkutanen Fettgewebe erreicht. Durch diesen Verzögerungsmechanismus erreichen NPH-Insuline eine Halbwertszeit von ca. 5 bis 10 Stunden. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit ist eine 24-stündige Basalinsulinabdeckung nur mit 2 Injektionen pro Tag möglich. NPH-Insuline erreichen nach 5 bis 7 Stunden ein Wirkmaximum, welches insbesondere bei abendlicher Injektion des NPH-Insulins mit einem gesteigerten Risiko für nächtliche Hypoglykämien einhergeht. Ein weiteres Problem der kurzen Halbwertszeit ist in einem zu frühen Abklingen der Wirkung mit dem Auftreten von Basalinsulinlücken zu sehen (Abbildung 3). NPH-Insuline unterliegen einer erheblichen Absorptionsvariabilität, die selbst bei ordnungsgemäßer Anwendung

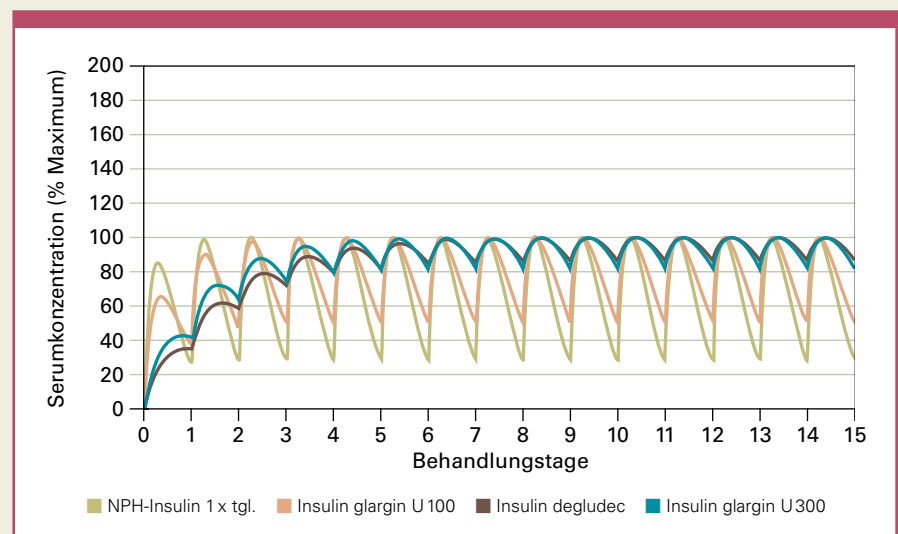


Abb. 4: Schematische Darstellung der Aufsättigung und des Steady State verschiedener Insulinformulierungen zur Basalinsulin-substitution.

beim einzelnen Patienten über 60 % beitragen kann (6). NPH-Insuline liegen in einer Suspension vor. Vor Injektion des Insulins muss die Ampulle bzw. der Pen mindestens 20-mal hin- und hergeschwenkt werden, um eine gleichmäßige Suspension des Insulins mit dem NPH zu gewährleisten. Geschieht dies nicht, muss mit einer erheblich höheren Absorptionsvariabilität gerechnet werden. Eine Einschätzung der zu erwartenden Insulinwirkung wird in diesem Fall praktisch unmöglich.

Insulin glargin

Als erstes im Markt verfügbares langwirkendes Insulinanalogon hat Insulin glargin (Lantus®, Abasaglar®) über viele Jahre den Standard der Basalinsulintherapie für Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes geprägt. Dieses Insulinanalogon ist charakterisiert durch zwei zusätzliche Arginine am C-terminalen Ende der B-Kette sowie einem Austausch von Asparagin durch Glycin in Position 21 der A-Kette. Insulin glargin liegt in einer sauren Lösung zur Injektion vor. Nach Injektion des Insulins ins pH-neutrale subkutane Gewebe kommt es zur Ausbildung amorpher Präzipitate. Aus diesen Präzipitaten werden die einzelnen Insulinmoleküle im Vergleich zu NPH-Formulierungen deutlich langsamer in die Blutbahn aufgenommen. Bereits im subkutanen Gewebe und in der Blutzirkulation wird Insulin glargin schnell in die stoffwechselaktiven Metaboliten M1 und M2 gespalten, wobei M1 den für die blutzuckersenkende Wirkung maßgeblichen Metaboliten darstellt (Abbildung 5).

Mit Insulin glargin wurde im Vergleich zu NPH-Insulinen erstmals ein Basalinsulin mit einer 24-stündigen Wirkung und einem deutlich geringeren Wirkmaximum in die Therapie eingeführt. Neben einer Reduktion der Injektionsfrequenz konnte hierdurch eine bessere Einstellung der Nüchternblutzuckerwerte und eine Reduktion des nächtlichen Hypoglykämierisikos im Vergleich zu NPH-Insulinen erreicht werden. Einen wesentlichen Einfluss dürfte hierbei auch eine Reduktion der intraindividuellen Absorptionsvariabilität von Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulinen

haben. Als bisher einziges Insulin kann Insulin glargin eine Endpunktstudie aufweisen (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention [ORIGIN]-Studie), in der die kardiovaskuläre Sicherheit einer Therapie mit diesem Insulin belegt wurde (7). Mit Abasaglar® ist Insulin glargin U100 als erstes Biosimilar-Insulin in Deutschland verfügbar.

Insulin glargin U300

Eine weitere Möglichkeit, die Absorptionskinetik eines Insulins aus dem subkutanen Gewebe zu beeinflussen, liegt

in der Bildung von Präzipitaten. Dies wird durch den Austausch von Asparagin durch Glycin in Position 21 der A-Kette erreicht. Insulin glargin U300 zeigt im Vergleich zu Insulin glargin U100 bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes gezeigt werden (8). Darüber hinaus erlaubt diese Insulinformulierung eine weitere Flexibilisierung des Insulinzeitpunkts. So zeigte sich eine Variation des Injektionszeitpunkts um ± 3 Stunden unter Insulin glargin U300 ohne Einfluss auf die Stoffwechselkontrolle. Der in den Zulassungsstudien geringfügig höhere Insulinbedarf (10–15 %) unter Insulin glargin U300 verglichen mit Insulin glargin U100 wird durch die längere Verweildauer im subkutanen Gewebe

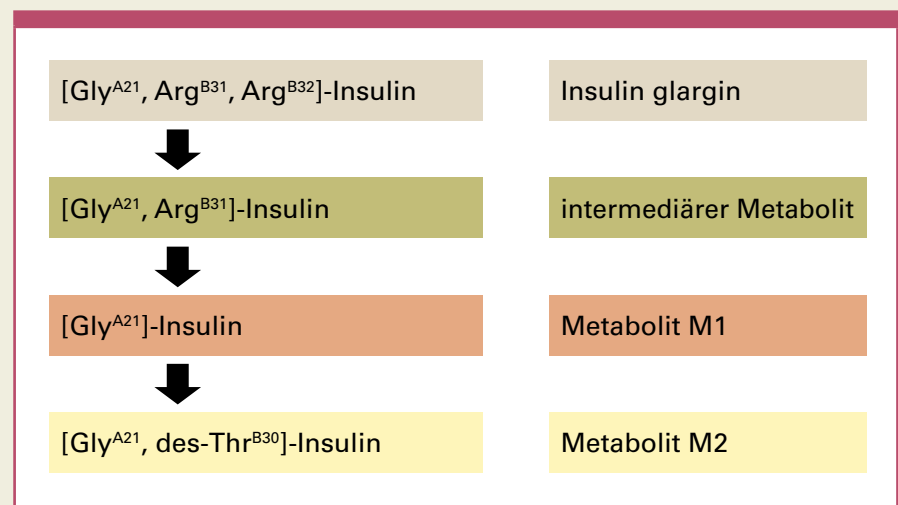


Abb. 5: Umwandlung von Insulin glargin in seine biologisch aktiven Metaboliten M1 und M2.

in einer Veränderung der Konzentration des Insulins in seiner Formulierung. So führt die dreifach höhere Konzentration des Insulin glargin U300 (Toujeo®) im Vergleich zu Insulin glargin U100 (Lantus®, Abasaglar®) zu einer Verringerung des Injektionsvolumens. Nach Injektion dieses höher konzentrierten Insulins in das subkutane Fettgewebe bildet sich ein subkutanes Präzipitat, welches eine im Vergleich zu Insulin glargin U100 um ca. 50 % verkleinerte Oberfläche aufweist und damit eine langsamere Absorption aus dem subkutanen Gewebe gewährleistet. Wie in Tabelle 1 dargestellt, werden durch diese pharmakologische Modifikation der Insulinformulierung eine längere Halbwertszeit sowie eine weitere Reduktion der Absorptionsvariabilität ohne weitere Modifikation des Insulinmoleküls erreicht. Im klinischen Studienprogramm konnte eine Reduktion nächtlicher Hypoglyk-

ämien und eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin glargin U300 im Vergleich zu Insulin glargin U100 bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes gezeigt werden (8).

Insulin detemir

Durch Austausch der Aminosäure Threonin in Position B30 und der Ankopplung einer langkettigen Fettsäure in Position B29 wird bei Insulin detemir (Levermir®) eine vermehrte Bindung an das Eiweiß Albumin im subkutanen, intravasalen und extrazellulären Raum bedingt. Hierdurch kommt es neben einer Veränderung der Absorptionskinetik zu einer zeitlich verzögerten Freigabe des Insulins aus der Albuminbindung im intravasalen und extrazellulären Raum und damit zu einer weiteren Protrahierung der Insulinwirkung. Aufgrund der intermediären Wirkdauer dieses Verzögerungsinsulins ist eine ein- bis zweimalige tägliche Injektion erforderlich. Ein

gewisser Nachteil dieses Insulinmoleküls ist in der Reduktion der Affinität zum Insulinrezeptor zu sehen. Hieraus ergibt sich eine verminderte Biopotenz, was wiederum eine ca. 5-fach höhere absolute Insulinmenge im Vergleich zu NPH-Insulin oder Insulin glargin erforderlich macht (1). Klinisch konnte unter Insulin detemir eine im Vergleich zu NPH-Insulin vergleichbare Wirkung bei geringerer Gewichtszunahme demonstriert werden (9).

Insulin degludec

Ähnlich wie Insulin detemir basiert Insulin degludec (Tresiba®) auf einem gering veränderten Humaninsulinmolekül, dem eine langkettige Fettsäure in Position B29 angehängt wurde. Nach Injektion in das Unterhautfettgewebe bilden sich lange Multihexamerketten, aus denen die Insulinmonomere langsam freigesetzt und in die Blutbahn aufgenommen werden. Wie Insulin detemir bindet auch Insulin degludec an Albumin, welches eine protrahierte Abgabe an die peripheren Gewebe (Muskel-, Fettzellen) bedingt und zu einer Reduktion der Wirkvariabilität beiträgt. Nach den vorliegenden pharmakologischen/pharmakodynamischen Untersuchungen weist Insulin degludec unter den in Europa derzeit zugelassenen Insulinen die längste Halbwertszeit und die geringste Absorptionsvariabilität auf (10). In klinischen Studien mit Typ-1- und Typ-2-Diabetikern konnten mit diesem sehr lang wirkenden Insulinanalogon eine Reduktion des Nüchternblutzuckerwerts und/oder eine Verminderung des nächtlichen Hypoglykämierisikos im Vergleich zu Insulin glargin U100 dargestellt werden (11, 12). In weiteren Studien wurde der Einfluss variabler Injektionszeiten unter einer Therapie mit Insulin degludec untersucht. Ein Variieren der Injektionszeit in einem Bereich zwischen 8 und 40 Stunden zeigte hierbei keinen Einfluss auf die Qualität der Blutzuckerkontrolle (13, 14). Aufgrund der methodischen Bewertungskriterien des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und einem zweifelhaften Bewertungsverfahren im AMNOG (Arzneimittelmarktneu-

ordnungsgesetz)-Prozess ist dieses moderne Verzögerungsinsulin allerdings in Deutschland nicht mehr erstattungsfähig.

Mahlzeiteninsuline

Neben einer optimierten Basalinsulinabdeckung ist für Patienten mit Typ-1-Diabetes und für einen Teil der Patienten mit Typ-2-Diabetes die Zufuhr eines Insulins zur Mahlzeit als prandiales Insulin erforderlich. Die Kinetik der subkutanen Substitution von Humaninsulin mit einem Wirkmaximum nach ca. 3 Stunden und einer Wirkdauer von bis zu 8 Stunden hat sich in vielen Fällen als zu langsam erwiesen. Der Nachteil ist in einem unphysiologischen Insulinprofil mit einem zu langsamen und zu lange anhaltenden Anfluten des Insulins aus dem subkutanen Gewebe in die Blutbahn zu sehen. Als Folge des langsamen Wirkeintritts steigen die Blutzuckerwerte nach einer Mahlzeit zu stark an, während die lange Halbwertszeit des Humaninsulins eine erhöhte Hypoglykämiegefahr nach sich zieht. Daraufhin wurden Insulinanaloga entwickelt, die durch eine schnellere Absorption aus dem subkutanen Gewebe eine optimierte prandiale Insulinabdeckung mit einer schneller eintretenden und verkürzten Wirkdauer gewährleisten sollen. Insulinmoleküle liegen in hoher Konzentration (in der Ampulle oder dem Pen) in Form von Hexameren vor. Hierbei

gruppieren sich 6 Insulinmoleküle um 2 Zinkatome. Nach subkutaner Applikation zerfallen diese Komplexe langsam zu Monomeren und freien Zinkatomen. Da lediglich Insulinmonomere die Gefäßwand penetrieren können, ist die Kinetik der Dissoziation der Insulinhexamere im subkutanen Gewebe der zeitlimitierende Schritt der Absorption aus dem subkutanen Gewebe. Die langsame Dissoziationsrate ist daher für die verzögerte und protrahierte Wirkung des Humaninsulins nach subkutaner Injektion verantwortlich. Durch eine Modifikation der Aminosäuresequenz bei den schnellwirkenden Insulinanaloga wurde die Neigung zur Selbstassoziation der Insulinmoleküle herabgesetzt und damit eine schnellere Absorption der Insuline aus dem subkutanen Gewebe erreicht. Somit wird durch die Verwendung schnellwirkender Insulinanaloga eine bessere Annäherung an eine physiologische prandiale Insulinkinetik erreicht (Abbildung 6).

Derzeit stehen 3 schnellwirkende Insulinanaloga (Insulin lispro [Humalog®, Liprolog®], Insulin aspart [NovoRapid®], Insulin glulisin [Apidra®]) für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Hierbei wurden bei den einzelnen schnellwirkenden Insulinanaloga folgende Modifikationen der Aminosäuresequenz vorgenommen:

- Insulin lispro: Austausch von Prolin durch Lysin in Position B29,
- Insulin glulisin: Austausch von Asparagin durch Lysin in Position B3 und

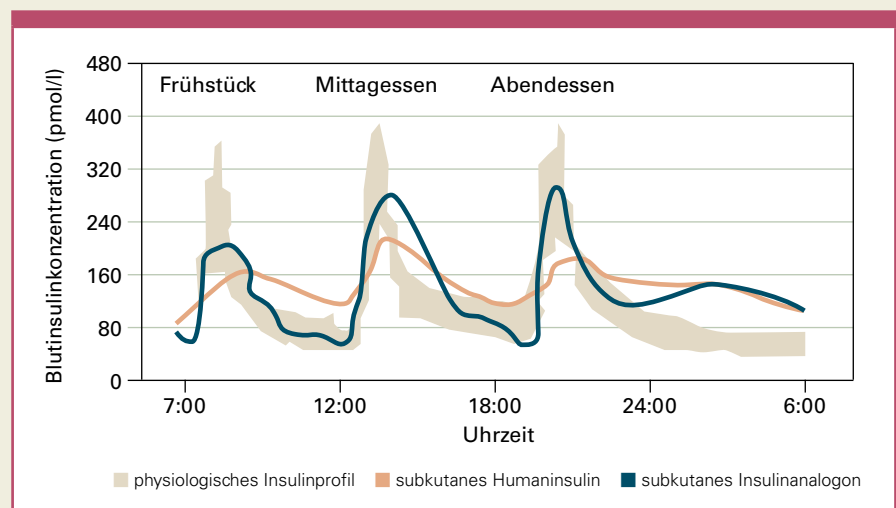


Abb. 6: Schematische Darstellung des physiologischen Insulinprofils sowie der Insulinprofile nach subkutaner Applikation von Humaninsulin oder einem schnellwirkenden Insulinanalogon (modifiziert nach [18]).

Austausch von Lysin durch Glutamin in Position B29,

- Insulin aspart: Austausch von Prolin durch Asparagin an Position B28.

Da alle 3 Insulinanaloga eine beschleunigte subkutane Dissoziation der Insulinmoleküle aufweisen, wird die maximale Wirkung bei allen Insulinanaloga schneller als unter einem Humaninsulin erreicht. So wird die maximale Wirkung der Insulinanaloga je nach Untersuchung bereits nach 40 bis 70 Minuten erreicht, während die Wirkdauer mit ca. 4 Stunden kürzer als die der Humaninsuline ist. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschiede zwischen den verschiedenen schnellwirkenden Insulinanaloga sind marginal und lediglich für das Insulinanalogon Insulin glulisin wurde ein geringfügig schnellerer Wirkeintritt im Vergleich zu Insulin lispro in Clampuntersuchungen dargestellt (15). Im Gegensatz zu den anderen schnellwirkenden Insulinanaloga ist die Formulierung von Insulin glulisin zinkfrei und enthält Polysorbat 20 zur Stabilisation. Dies könnte möglicherweise eine zusätzliche Verminderung der Selbstassoziation der Insulinmoleküle bei Insulin glulisin bedingen.

Für Patienten mit hohem Insulinbedarf steht jetzt auch eine Insulin-lispro-Formulierung mit höherer Konzentration zur Verfügung: Insulin lispro U200 (Humalog U200®, Liprolog U200®). Durch eine Verdopplung der Insulinkonzentration in dieser Formulierung werden die Injektionsvolumina für die Patienten halbiert.

Neue Insulinentwicklungen

Trotz vieler Neuerungen in der Insulintherapie in den vergangenen Jahrzehnten durch die Etablierung von Insulinanaloga mit veränderten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften, verbesserten Injektionstechniken und zahlreicher neuer Möglichkeiten der Stoffwechselkontrolle bleibt unsere derzeitige Insulinbehandlung weit hinter dem Anspruch einer physiologischen Insulinsubstitution zurück. Eine physiologische Insulinsubstitution und eine normnahe Blutzuckerregulation ist mit den uns derzeit zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Insulintherapie nur

näherungsweise möglich und der Bedarf einer Weiterentwicklung der Insulinformulierungen ist groß.

Neue Basalinsuline sollen eine noch langsamere Wirkkinetik aufweisen und die physiologische Wirkung des Insulins in verschiedenen Organsystemen besser imitieren. Für diesen Zweck sind hepatopräferentielle Insuline in der Entwicklung. Ziel dieser Insuline ist es, einen peripher-hepatischen Gradienten in der

Bindung der Zinkatome erfolgt, was mit einer verminderten Selbstassoziation der Insulinmoleküle einhergeht. Der Zusatz von Zitrat führt darüber hinaus zu einer Neutralisation der elektrischen Ladungen der Insulinmoleküle. Durch Zugabe des Absorptionsverstärkers Nicotinamid und L-Arginin als Stabilisator wird die Absorption des schnellwirkenden Insulinanalogons Insulin aspart weiter beschleunigt (16). Durch Veränderung

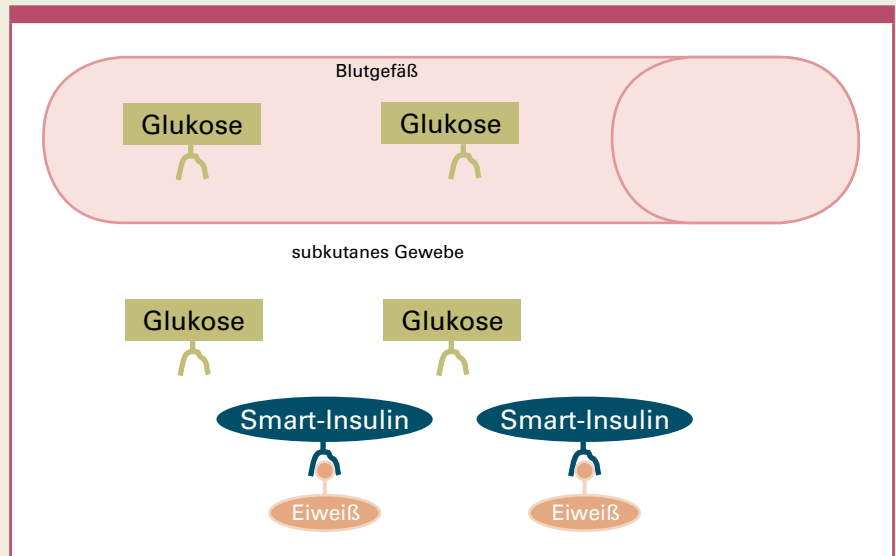


Abb. 7: Schematische Darstellung der kompetitiven Verdrängung von Smart-Insulinen aus ihrer Bindung an Trägereiweiße durch einen Anstieg der interstitiellen Glukosekonzentration.

Insulinwirkung zu schaffen, um hierdurch eine bessere Suppression der hepatischen Glukosefreisetzung einerseits und ein geringeres Hypoglykämierisiko durch eine Begrenzung der peripheren Glukoseutilisation andererseits zu schaffen. Erste diesbezügliche Entwicklungen scheiterten jedoch aufgrund unerwünschter hepatischer Nebenwirkungen und machen weitergehende Forschungen erforderlich.

Neue Mahlzeiteninsuline hingegen sollten sich durch einen möglichst noch schnelleren Wirkeintritt und eine verbesserte Steuerbarkeit auszeichnen. Auch im Hinblick auf potentielle selbstregulierende Insulinpumpensysteme (Closed Loop, artifizielles Pankreas) wäre eine möglichst schnelle Absorption und Steuerbarkeit des subkutan applizierten Insulins von unschätzbarem Wert. Das Insulin Viaject® ist ein neues, schnellwirkendes Insulin, bei dem durch Zusatz von EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure) eine

der Proteinfaltung mittels Chaperonen konnte die Absorption von Insulin lispro weiter beschleunigt werden. Verschiedene neue, noch schneller wirkende Insulinformulierungen werden in den kommenden Jahren den Markt erreichen und insbesondere im Hinblick auf Closed-Loop-Pumpensysteme ihre klinische Bedeutung finden.

Glukoseabhängig wirkende Insulinformulierungen (Smart-Insuline)

Derzeit werden verschiedene Technologien entwickelt, die eine glukoseabhängige Absorption von Insulin aus dem subkutanen Gewebe erlauben sollen. Bei diesen Insulinen liegt das Insulin an spezielle Trägereiweiße gekoppelt im subkutanen Gewebe vor. Lediglich bei ansteigenden Glukosekonzentrationen werden die Insulinmoleküle kompetitiv von ihren Trägereiweißen verdrängt und diffundieren anschließend in

die Blutbahn (Abbildung 7). Mit dieser Technologie würden Insuline geschaffen, die in direkter Abhängigkeit vom Blutzucker ihre Wirkung entfalten. Diese Technologien befinden sich noch in frühen experimentellen Phasen, könnten aber die subkutane Insulinapplikation revolutionieren und zu einem Meilenstein auf dem Weg zur physiologischen Insulinsubstitution werden.

Darüber hinaus werden alternative Applikationswege (oral, buccal, inhalativ u. a.) erforscht. Neben einer veränderten Pharmakokinetik könnte der Vorteil gastrointestinal applizierter Insuline in einer hepatopräferentiellen Wirkung dieser Präparate liegen.

Zusammenfassend werden für die nächsten Jahre zahlreiche Neuentwicklungen in der Insulintherapie erwartet. Eine Annäherung der Kinetik der exogenen Insulinsubstitution an physiologische Sekretions- und Verteilungsmuster im Körper lassen auf eine weitere Optimierung der Blutzuckereinstellung hoffen. Inwieweit potentielle Vorteile neuer Insulintherapien in Deutschland eine angemessene Würdigung erfahren werden, wird der Inhalt zahlreicher Bewertungsverfahren im Rahmen des AMNOG werden. Ob und wann diese neuen Technologien dann auch für deutsche Patienten zur Verfügung stehen werden, hängt nicht nur von der Forschung, sondern weit mehr von gesundheitspolitischen Entscheidungen ab.

Literatur

- Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaei-Moradie F, Amiss J, Russell-Jones DL: Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 48: 420-426
- Herring R, Jones RH, Russell-Jones DL: Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1-8
- Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C: Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 261-267
- Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T: New insulin glargine 300 Units·mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units·mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637-643
- Rossetti P, Ampudia-Blasco FJ, Ascaso JF: Old and new basal insulin formulations: understanding pharmacodynamics is still relevant in clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 695-706
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E: Lower

within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614-1620

7. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328

8. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P: U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1849-1860

9. Home P, Kurtzthals P: Insulin detemir: from concept to clinical experience. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 325-343

10. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H: Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859-864

11. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B: Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1489-1497

12. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C: Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35: 2464-2471

13. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, Bain S, Johansen T, Begtrup K, Birkeland KI: The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 858-864

14. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC: Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1154-1162

15. Heise T, Nosek L, Spitzer H, Heinemann L, Niemoller E, Frick AD, Becker RH: Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 746-753

16. Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H: Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 682-688

17. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG: Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia* 1987; 30: 16-21

18. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, Chiara L, Brunetti P, Bolli GB: Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 795-799

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Thomas Forst
 Profil Institut für Stoffwechselforschung
 Rheinstraße 4C
 55116 Mainz
 E-Mail: thomas.forst@profil.com

Interessenkonflikte

Thomas Forst hat Berater- und Vortragshonorare für wissenschaftliche Veranstaltungen von den Unternehmen Lilly, Sanofi, Berlin-Chemie und Novo Nordisk erhalten.

Johannes Jahnke gibt keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die Inhalte des Artikels an.

Fragen zur zertifizierten Fortbildung „Insulintherapie: Möglichkeiten, Grenzen, Entwicklungen“

1. Welche Aussage zu Insulin trifft zu?
 - a) Insulin ist ein Eiweiß, welches aus 3 Eiweißketten aufgebaut ist.
 - b) Insulin wird in den L-Zellen des Dünndarms produziert und anschließend in die Pfortader freigesetzt.
 - c) Insulin wird in den Betazellen des Pankreas produziert und anschließend in das subkutane Gewebe abgegeben.
 - d) Die Absorption von Insulin aus dem subkutanen Gewebe in die Blutbahn wird von zahlreichen lokalen Faktoren wie der Dichte des lokalen Kapillarbets, der Hauttemperatur oder der lokalen Durchblutung beeinflusst.
 - e) Insulin wird in den Alphazellen des Pankreas produziert und anschließend in die Pfortader freigesetzt.
2. Welche Aussage zur Insulintherapie trifft zu?
 - a) Die Insulintherapie ist für alle Typ-2-Diabetiker unverzichtbar.
 - b) Die Insulintherapie ist für Typ-1-Diabetiker unverzichtbar.
 - c) Für die Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes konnte bisher kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.
 - d) Die Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes sollte möglichst lange hinausgezögert werden.
 - e) Die Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus hat ein hohes Ketoazidoserisiko.
3. Welche Aussage zu Basalinsulinen trifft zu? Basalinsuline ...
 - a) ... müssen intravenös verabreicht werden.
 - b) ... sollten eine möglichst kurze Halbwertszeit haben.
 - c) ... sollten ein starkes Wirkmaximum haben.
 - d) ... sollten eine hohe Absorptionsvariabilität haben.
 - e) ... werden langsam aus dem subkutanen Gewebe in die Blutbahn aufgenommen.
4. Welche Aussage trifft zu?
 - a) Schnellwirkende Insuline werden im Blut überwiegend an Albumin gebunden.
 - b) Zur Blutzuckerkorrektur eignen sich vor allem sehr lang wirkende Insuline.
 - c) Schnellwirkende Insulinanaloga werden nach Absorption in die Blutbahn in Proinsulin umgewandelt.
 - d) Schnellwirkende Insulinanaloga zeichnen sich durch eine lange Halbwertszeit aus.
 - e) Schnellwirkende Insulinanaloga zeichnen sich durch eine kurze Halbwertszeit aus.
5. Welche Aussage zu den Absorptionseigenschaften von Insulin trifft zu?
 - a) Die Zugabe von Protamin in der Insulinformulierung (NPH-Insulin) führt zu einer Reduktion der Hexamerbildung nach Injektion in das subkutane Gewebe.
 - b) Durch eine pH-Verschiebung präzipitiert Insulin glargin im subkutanen Gewebe.
 - c) Eine höhere Konzentration des Insulins in der Formulierung bedingt bei Insulin glargin U300 eine verzögerte Absorption aus dem subkutanen Gewebe.
 - d) Nur Antwort a) und b) sind richtig.
 - e) Nur Antwort b) und c) sind richtig.
6. Welche Aussage zu Humaninsulin trifft nicht zu?
 - a) Humaninsulin liegt in der Injektionslösung in Hexamerform vor.
 - b) Bei der Hexamerbildung des Insulins spielen Zinkatome eine Rolle.
 - c) Humaninsulin entspricht in der Aminosäuresequenz dem menschlichen Insulin.
 - d) Humaninsulin-Monomere penetrieren die Gefäßwand.
 - e) Humaninsulin-Hexamere werden im subkutanen Gewebe rasch in die Blutbahn aufgenommen.
7. Welche Aussage zu Insulin glargin trifft nicht zu?
 - a) Insulin glargin liegt in der Injektionslösung in saurer Lösung vor.
 - b) Durch eine Konzentrationserhöhung von Insulin glargin wird eine längere Wirkdauer erreicht.
 - c) Insulin glargin wird im Körper rasch zu stoffwechselaktiven Metaboliten abgebaut.
 - d) Insulin glargin hat sich in einer Endpunktstudie (ORIGIN-Studie) als sicheres Insulin erwiesen.
 - e) Insulin glargin muss vor seiner Injektion aufwendig durchmischt werden.
8. Welche Aussage trifft nicht zu? Schnellwirkende Insulinanaloga ...
 - a) ... werden schneller als Humaninsulin aus dem subkutanen Gewebe absorbiert.
 - b) ... haben eine geringere Neigung zur Selbstassoziation im Vergleich zu Humaninsulin.
 - c) ... bedingen im Vergleich zu Humaninsulin stärkere postprandiale Blutzuckeranstiege.
 - d) ... werden im subkutanen Gewebe rascher in Monomere zerlegt.
 - e) ... sind ein wertvoller Bestandteil der intensivierten Insulintherapie.
9. Welche Aussage trifft nicht zu?
 - a) Eine Verlängerung der Halbwertszeit von Basalinsulin reduziert die Absorptionsvariabilität.
 - b) Eine Verlängerung der Halbwertszeit von Basalinsulin erhöht das Risiko der Gewichtszunahme.
 - c) Eine Verlängerung der Halbwertszeit von Basalinsulin führt zu einer Reduktion des Hypoglykämierisikos.
 - d) Hepatopräferentielle Insuline verstärken die hepatischen Wirkungen eines Insulins.
 - e) Hepatopräferentielle Insuline haben eine geringere systemische Wirkung.
10. Welche Aussage zu Insulin und der Leber trifft nicht zu?
 - a) In der Leber supprimiert Insulin die Glykolyse und die Glukoneogenese.
 - b) In der Leber werden bis zu 80 % des über die Pfortader herbeigeführten Insulins im Sinne eines First-Pass-Effekts abgebaut.
 - c) Die Insulinsekretion aus den Betazellen in die Pfortader unterliegt modulierenden Einflüssen verschiedener Darmhormone wie GLP-1 oder GIP.
 - d) Bei subkutaner Insulininjektion kommt es zur unphysiologischen Verschiebung des hepato-peripheren Insulinquotienten.
 - e) Das aus den Betazellen freigesetzte Insulin unterliegt einem First-Pass-Effekt in der Niere.

Antwortbogen „Insulintherapie: Möglichkeiten, Grenzen, Entwicklungen“ So sichern Sie sich Ihre Fortbildungs-Punkte

Für jede Folge unserer zertifizierten Fortbildung erkennt die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, mit der wir kooperieren, bis zu 3 Fortbildungspunkte an, und zwar unter folgenden Voraussetzungen:

Mindestens 70% der Fragen wurden korrekt beantwortet: **2 Punkte**
Alle zehn Fragen wurden richtig beantwortet: **3 Punkte**



Auf unserem CME-Portal www.med-ettraining.de können Sie u. a. auch diesen Beitrag bearbeiten und bekommen bei Erfolg Ihre Punkte sofort gutgeschrieben. Alternativ können Sie diesen Antwortbogen an folgende Nummer faxen: 061 31/960 70 40. Bei erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie per Fax oder E-Mail eine Bestätigung, die Sie bei Ihrer Landesärztekammer einreichen können. Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zu ein Jahr nach Erscheinen möglich.

Für das Freiwillige Fortbildungszertifikat, das viele Ärztekammern anbieten, können 150 CME-Punkte in maximal drei Jahren erworben werden, u. a. durch eine strukturierte interaktive Fortbildung (also z. B. durch die in Diabetes, Stoffwechsel und Herz angebotene CME-Fortbildung).

Die seit dem 1.1.2004 geltende Pflichtfortbildung gemäß § 95d SGB V fordert 250 Punkte innerhalb von fünf Jahren, nachzuweisen mit Stichtag 30.6.2019.

Weitere Informationen erfragen Sie bitte bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

Persönliche Daten

Titel		Vorname		Nachname	
Berufsbezeichnung					
Straße				Hausnummer	
Postleitzahl		Ort			
Fax-Nr.			E-Mail		

Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Praxisstempel

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Fax-Nummer geschickt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben. Keine Haftung für nicht exakt angenommene Faxe.

Ort, Datum

Unterschrift

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

	a	b	c	d	e
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>