

Was gibt es Neues in der Insulintherapie?

Neue Analoga und Applikationsformen

VON K. PARHOFER

Auf dem Gebiet der Insulintherapie gibt es im Wesentlichen zwei Neuerungen: Die Entwicklung neuer Insulinanaloga, die entweder besonders lang oder besonders kurz wirken und die Weiterentwicklung eines seit langem verfolgten Therapieansatzes, des aerolisierten Insulins, der bald für den klinischen Einsatz zur Verfügung stehen wird. Wie diese Neuerungen die möglichen Formen der Insulintherapie erweitern, lesen Sie im folgenden Beitrag.



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender),
August-Macke-Weg 8
D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. M. Haslbeck; Prof. Dr. P. Bottermann;
Dr. R. Renner; alle München.

Priv.-Doz. Dr. med. K. Parhofer

Medizinische Klinik II,
Großhadern, Klinikum
der Ludwig-Maxi-
milians-Universität,
München



— Eine Reihe von großen Studien konnte während der vergangenen zehn Jahre überzeugend belegen, dass sich durch eine gute Blutzuckereinstellung sowohl beim Patienten mit Typ 1 wie auch beim Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus Spät komplikationen vermeiden lassen [1, 2]. Diese Studien haben in der Folge auch dazu geführt, dass weltweit die Zielwerte bezüglich der Blutzuckereinstellung nach unten korrigiert wurden, auch wenn die europäischen und deutschen

Zielwerte ($HbA_{1c} < 6,5\%$) nicht vollständig mit den amerikanischen ($HbA_{1c} < 7,0\%$) übereinstimmen [3, 4].

Neuere Studien deuten darauf hin, dass den postprandialen Blutzuckerwerten – insbesondere hinsichtlich der Spät komplikation Atherosklerose – eine besonders große Bedeutung zukommt [5]. Dies ist insofern wichtig, als die postprandialen Werte weniger stark in den HbA_{1c} -Wert einfließen als die Nüchternwerte. Bezüglich der oralen Antidiabetika wurde darauf mit dem vermehrten Einsatz von Acarbose (Glucobay[®]) und der Entwicklung der Glinide (Nateglinid: Starlix[®], Repaglinid: NovoNorm[®]) reagiert.

In der Insulintherapie wurden ebenfalls vermehrt Insuline (Analoga) und Applikationsformen (inhalatives Insulin) entwickelt, die zu einer möglichst schnel-

len und kurzen Insulinwirkung führen. Der Einsatz von sehr kurz wirkenden Insulinen zur Hauptmahlzeit setzt aber auch voraus, dass die basal gegebenen Verzögerungsinsuline möglichst gleichmäßig wirken. Dies hat zur Entwicklung lang wirkender Insulinanaloga geführt.

Insuline – Bewährtes und Neues

Insuline können nach ihrer Herkunft eingeteilt werden (tierische Insuline, Humaninsuline, Insulinanaloga), wobei in der klinischen Praxis nur Humaninsuline und Insulinanaloga (Insuline, die in ihrer Primärstruktur verändert wurden) eine Rolle spielen. Klinisch sinnvoller ist allerdings die Einteilung nach Wirkdauer (Abb. 1). Dabei können schnell wirkende Insuline wie Normalinsulin (Altinsulin, Regulärinsulin) von sehr kurz wirkenden Insulinanaloga und Verzöge-

Tabelle 1

Insulinanaloga

Substanz	Wirkdauer	Zulassungsstatus	Wirkmechanismus
Insulin Lispro (Humalog [®])	schnell wirkend	zugelassen	Veränderung der Primärstruktur verhindert Hexamerbildung
Insulin Aspart (NovoRapid [®])	schnell wirkend	zugelassen	Veränderung der Primärstruktur verhindert Hexamerbildung
Insulin Glulisine (Firma Aventis)	schnell wirkend	noch nicht zugelassen	Veränderung der Primärstruktur verhindert Hexamerbildung
Insulin Gargin (Lantus [®])	lang wirkend	zugelassen	Durch Veränderung des isoelektrischen Punktes langsame Resorption aus Subkutangewebe
Insulin Detemir (Firma NovoNordisk)	lang wirkend	noch nicht zugelassen	Veränderung der Primärstruktur führt zu Bindung an Albumin; lang anhaltende Wirkung durch langsame Freisetzung aus der Albuminbindung

rungsinsulinen unterschieden werden. Die in der Abb. 1 gezeigten Wirkungs-dauern unterliegen allerdings starken individuellen Schwankungen, da die Wirk-dauer neben der Insulinpräparation selbst vom Injektionsort, von der Insu-lindosis und unterschiedlichen indivi-duellen Faktoren wie z. B. körperlicher Aktivität und Resorptionsschwankungen aus dem Unterhautfettgewebe abhängt.

Normalinsuline

Heutzutage verwendete Normalinsuline sind praktisch ausschließlich Humaninsuline. Es handelt sich dabei um die reinen Insulinmoleküle, die sich allerdings aufgrund der Primärstruktur als Hexamere zusammenlagern. Die Hexamerbildung ist dafür verantwortlich, dass s.c. oder i.m. appliziertes Normalinsulin erst mit einer Verzögerung von ca. 15–30 Minuten wirkt und auch eine dosiabhän-gige Wirkdauer von 4–6 Stunden aufzeigt. Kurz wirkende Insulinanaloga (Insulin Lispro: Humalog®; Insulin Aspart: Novo-Rapid®) sind in ihrer Primärstruktur so verändert, dass weniger Hexamerbildung erfolgt. Damit kommt es zu einem schnelleren Wirkeintritt und zu einer kürzeren Wirkdauer (Wirkeintritt: 0–15 Min., Wirkdauer: 2–4 Std.).

Verzögerungsinsuline

Der Wirkmechanismus der Verzöge-rungsinsuline beruht auf der Verände-rung der Resorptionsgeschwindigkeit

durch Kuppelung an andere Moleküle (NPH-Insulin, Zink-Insulin, Surfen-Insu-lin) bzw. durch eine Veränderung der Primärstruktur (Insulinanaloga). Als Ver-zögerungsinsuline werden heute vor al-lem NPH-Insuline und ein Insulinanalo-gon (Insulin Glargin: Lantus®) verwendet.

Mischinsuline

Mischinsuline stellen Kombinationen aus NPH-Insulin und Normalinsulin/In-sulinanaloga dar, wobei der NPH-Anteil zwischen 50 und 90% je nach Präparat variiert.

Entwicklung neuer Insulinanaloga und Applikationsformen

Neue Entwicklungen beziehen sich zum einen auf neue Insulinanaloga (Tabelle 1) wie auch auf die Entwicklung neuer Applikationsformen. Neben den bisher zur Verfügung stehenden kurz wirken-den Insulinanaloga Insulin Aspart (Novo-Rapid®) und Insulin Lispro (Humalog®) sind weitere kurz wirkende Insulinana-loga (z. B. Insulin Glulisine (Aventis)) in Entwicklung. Bei dem bisher noch nicht zugelassenen Insulin Glulisine sind in der Betakette zwei Aminosäuren ausgetauscht (LysB3, GluB29); dies ver-hindert wie bei den anderen kurz wirkenden Insulinanaloga die Hexamer-bildung. Ob die neuen Analoga ge-genüber den bisher verfügbaren schnell wirkenden Insulinanaloga Vorteile bie-ten, bleibt abzuwarten.

Kurz vor der Zu-lassung steht auch ein neues lang wirkendes Insulinana-logon der Firma NovoNordisk (Insu-lin-Detemir), dessen verzögernde Wir-kung sich daraus

Tabelle 2

Inhalatives Insulin

Potenzielle Vorteile

- Applikation ohne Nadelstich
- Möglicherweise geeignet bei Hämophilie, Marcumartherapie, Spritzenphobie
- Kürzer wirkend als Humaninsulin

Potenzielle Nachteile

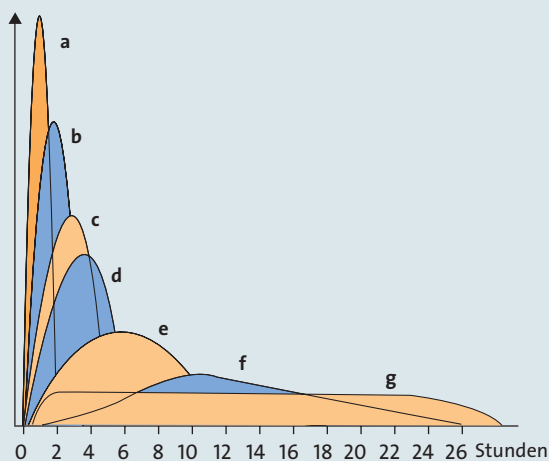
- Hohe Insulindosen notwendig (teuer)
- Relativ großes Applikationsgerät
- Weniger gute reproduzierbare Insulinantwort (insbesondere bei Erkältungen etc.)
- Langfristige Toxizität unklar
- Verzögerungsinsulin muss weiter subkutan gegeben werden
- Blutzuckermessungen sind weiterhin notwendig

ableitet, dass sich das veränderte Insu-linmolekül gut an Albumin bindet [6]. Dadurch kommt es zu einer relativ schnellen Resorption aus dem subkuta-nen Depot, dann aber zu einer langsa-men Freisetzung aus der Albuminbin-dung. Im Vergleich zu NPH-Insulin kommt es dadurch zu einer langsame-ren, gleichmäßigeren und länger dau-ernden Insulinwirkung. Auch hier bleibt abzuwarten, ob dieses Insulinanalogon gegenüber dem schon verfügbaren lang wirkenden Insulinanalogon (Insulin Glargin: Lantus®) einen klinisch rele-vanten Vorteil bietet.

In den vergangenen Jahren wurde auch ein anderes altes Prinzip wiederbe-lebt: die Verwendung von aerolisiertem Insulin [7]. Dieses Insulin kann prinzi-piell entweder nasal oder pulmonal ap-pliziert werden. Die nasale Applikation

Abbildung 1

Wirkdauer verschiedener Insuline



◀ Abb. 1 Schematische Darstellung der unterschiedlichen Wirk-dauer verschiedener Insuline: (a) endogenes Insulin (b) schnell wirkende Insulinanaloga, (c) inhalatives, (d) Normal-, (e) NPH-Insulin, (f) Zink-Insuline, (g) Glargin-Insulin (lang wirkendes Insulin-analogon). Die Wirkdauer unterliegt allerdings einer relevanten inter- und intraindividuellen Variabilität. Diese ist bei länger wirkenden Insulinen ausgeprägter als bei kurz wirkenden und ist u. a. durch Abbauvorgänge im Subkutangewebe (unspezifische Proteasen, Makrophagen) bedingt.

Tabelle 3

Eckpunkte der Insulintherapie (angegeben sind Richtwerte; individuell kann der Bedarf stark schwanken)

Konventionelle Insulintherapie

- 2/3 der täglichen Dosis Mischinsulin morgens
- 1/3 der Dosis abends
- Beginn mit Mischinsulin, das 25% oder 30% schnell wirkendes Insulin enthält

Intensivierte konventionelle Insulintherapie¹

- Ca. 40–50% der Gesamtdosis als Basalinsulin (NPH-Insulin meist 2-mal täglich – größerer Anteil abends (oder als Bed-time-Insulin), Zinkinsulin oder Glargin-Insulin meist als Einmaldosis abends (oder als Bed-time-Insulin))
- Schnell wirkendes Insulin: morgens ca. 1–3 IE/BE, mittags 0,5–1,5 IE/BE, abends 1,0–2,0 IE/BE²
- Zusätzliche IE senkt BZ um 20–60 mg/dl (Korrekturfaktor)
- Zusätzliche BE hebt BZ um 20–60 mg/dl (Korrekturfaktor)

¹ Hierbei handelt es sich um Richtgrößen, die individuell ermittelt und angepasst werden müssen. ² Diese Angaben gelten v. a. dann, wenn als Verzögerungsinsulin NPH-Insulin verwendet wird. Bei der Verwendung anderer Verzögerungsinsuline ist der Mittagsbedarf an schnell wirkendem Insulin oft höher.

hat den Nachteil, dass die Resorptionsfläche gering ist und eine schnelle Aufnahme erfolgen muss, da sonst das Insulin in den Oropharynx und damit in den Verdauungstrakt gelangt.

Bei der pulmonalen Applikation besteht hingegen eine sehr viel größere Resorptionsfläche und auch praktisch keine Abtransportmöglichkeit. Allerdings ist der Transport ausreichender Mengen von Insulin zu den Alveolen schwierig. Ob und wie viele Moleküle letztendlich die Alveolen erreichen, hängt von der Partikelgröße und der Flussgeschwindigkeit ab. Inzwischen wurden Inhalationsgeräte entwickelt, die eine ausreichende Deponierung von aerolisierendem Insulin in den Alveolen erlauben. Damit steht nun ein System zur Verfügung, das eine inhalative Insulintherapie ermöglicht.

Die Dosierung des Insulins erfolgt bei dem am weitesten entwickelten System (Exubera® der Firmen Pfizer/Aventis/Nektor Therapeutics) mithilfe von so genannten Blistern, in denen jeweils eine definierte Insulinmenge von 1 oder 3 mg, entsprechend der Wirkung von 3 oder 9 IE subkutan appliziertem Insulin, enthalten sind. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass eine etwa 10- bis 15-mal höhere Insulindosis notwendig ist,

um eine ähnliche Blutzuckerabsenkung zu erreichen. Weiterhin bleibt festzuhalten, dass inhalatives Insulin schneller seine Maximalwirkung erreicht als subkutan appliziertes Normalinsulin (Abb. 1).

Erhöhte Toxizität bei inhalativem Insulin?

Die vorliegenden Studien weisen auf keine erhöhte Toxizität hin. Da Insulin auch eine potentes Wachstumshormon ist, könnte man prinzipielle Bedenken haben, wenn große Mengen wiederholt auf das gleiche Resorptionsorgan treffen. Auch andere Bedenken, wie die veränderte Resorption bei bronchopulmonalen Erkrankungen etc., scheinen klinisch eher von untergeordneter Bedeutung zu sein. Dennoch bleibt abzuwarten, für wie viele Patienten mit Diabetes mellitus die Therapie mit inhalativem Insulin tatsächlich eine Verbesserung (hinsichtlich Lebensqualität oder kurz- oder längerfristiger Blutzuckereinstellung) darstellt.

Patienten unter Marcumar-Therapie oder Bluter oder Patienten mit ausgesprochener Spritzenphobie sind mögliche Kandidaten für eine solche Therapie. Derzeit werden von verschiedenen Firmen Phase-III-Studien zum inhalativen Insulin durchgeführt.

Formen der Insulintherapie

Prinzipiell unterscheidet man die konventionelle Insulintherapie (Mischinsulintherapie), die intensivierte konventionelle Insulintherapie (Basis-Bolus-Prinzip), die Insulinpumpen- und die Kombinationstherapie (Insulin mit oralen Antidiabetika) (Tabelle 3 und 4).

Die intensivierte Insulintherapie

Sie stellt die Therapie der Wahl bei Typ 1 Diabetikern dar und ist auch bei vielen Typ 2 Diabetikern, die Insulin benötigen, die Therapieform, bei der sich die beste Einstellung erreichen lässt.

Die konventionelle Insulintherapie

Sie bietet den Vorteil von weniger häufigen Insulinapplikationen, allerdings auch den Nachteil einer meist nicht optimalen Diabeteskontrolle. Hier werden meist auch weniger Blutzuckermessungen durchgeführt, da aktuell nicht die Insulindosis, sondern allenfalls die Nahrungszufuhr variiert wird.

Die Insulinpumpentherapie

Bei ihr wird über ein außerhalb des Körpers getragenes Gerät kontinuierlich schnell wirkendes Insulin (Insulinanalogon oder Normalinsulin) appliziert. Die zu den Hauptmahlzeiten notwendigen Insulinboli werden ebenfalls über die Pumpe abgerufen. Gerade bei Patienten mit stark wechselndem Basalbedarf bietet die Insulinpumpe eine Möglichkeit, die Blutzuckereinstellung zu verbessern. Sie wird normalerweise bei Typ 1 Diabetikern, seltener bei Typ 2 Diabetikern durchgeführt. Sie sollte in Anlehnung an ein Diabeteszentrum erfolgen.

Kombinationstherapien

Während früher Kombinationstherapien (orale Antidiabetika mit Insulin) eher zurückhaltend eingesetzt wurden, stellen sie heute eine wichtige Therapieform dar. Bei Typ 2 Diabetikern lässt sich damit häufig eine gute Diabetes-einstellung mit einer nicht allzu häufigen Insulinapplikation kombinieren. Prinzipiell gibt es entweder den Ansatz, schnell wirkende Insuline mit länger wirkenden oralen Antidiabetika oder aber umgekehrt lang wirkendes Insulin

mit schnell wirkenden oralen Antidiabetika zu kombinieren. Mögliche Kombinationen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

In der Praxis bewährt hat sich die Kombination eines mittellang wirkenden Verzögerungsinsulins (z. B. NPH-Insulin) oder eines lang wirkenden Verzögerungsinsulins (Insulin Glargin) zur Nacht, kombiniert mit Acarbose oder einem Glinid zu den Hauptmahlzeiten. Alternativ kann Metformin oder ein Sulfonylharnstoff mit schnell wirkendem Insulin zu den Hauptmahlzeiten kombiniert werden.

Meist stellt sich die Frage nach einer Kombinationstherapie erst, wenn orale Antidiabetika zunehmend unwirksam werden. Meist führen diese Patienten bereits eine Zwei- oder Dreifachtherapie mit oralen Antidiabetika durch und Insulin wird additiv gegeben. Häufig wird die bisherige Therapie fortgesetzt und zusätzlich schnell wirkendes Insulin oder Verzögerungsinsulin gegeben.

Sinnvoller erscheint jedoch, die anti-diabetische Therapie grundsätzlich zu überdenken und eine pathophysiologisch sinnvolle Kombinationstherapie zu wählen (Tabelle 4). Welcher Kombinati-

on dabei der Vorzug gegeben wird, muss individuell entschieden werden. Berücksichtigt werden muss z. B., ob eine Erhöhung des Nüchternwertes oder der postprandialen Werte im Vordergrund steht, ob der Patient willens und in der Lage ist, mehrmals täglich Insulin zu spritzen, inwieweit Flexibilität bezüglich Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität gewünscht wird, ob der Patient mehrmals am Tag Blutzucker messen und darauf durch eine Anpassung der Insulindosis oder der Mahlzeitmenge reagieren kann etc.

Prinzipiell kann in dieser Situation auch eine Insulinmonotherapie durchgeführt werden. Im Vergleich zur Kombinationstherapie sind aber meist deutlich höhere Insulindosen notwendig. Zudem ist durch eine intelligent gewählte Kombinationstherapie meist eine bessere Einstellung zu erreichen als durch eine alleinige konventionelle Insulintherapie.

Bisher waren Insulinsensitizer (Rosiglitazon und Pioglitazon) nur in der Kombinationstherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen zugelassen. Seit Herbst 2003 werden diese Substan-

zen auch in der Monotherapie eingesetzt. Die pathophysiologisch sinnvoll erscheinende Kombination mit Insulin ist in Deutschland weiter nicht zugelassen. Allerdings ist unklar, ob eine solche Therapie einer anderen Kombinationstherapie oder einer Insulinmonotherapie tatsächlich überlegen ist und welche Patienten von einer solchen Kombination profitieren würden.

Literatur

1. UKPDS Group: Lancet 352 (1998), 837–853.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N. Engl. J. Med. 329 (1993), 977–986.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diab. Stoffw. 11 (2002), 3–5.
4. American Diabetes Association. Diabetes Care 26, Suppl. 1 (2003), S33–S50.
5. Chiasson, J. L., et al.: JAMA 290 (2003), 486–494.
6. Barlocco, D.: Drugs 4 (2003), 449–454.
7. Perera, A. D., et al.: Diabetes Care 25 (2002), 2276–2281.

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Parhofer, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik II, Großhadern, Marchioninistr. 15, D-81366 München, Fax: 089/7095-8879, E-Mail: Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de

Tabelle 4	
Kombinationstherapie (orale Antidiabetika und Insulin)	
Kombination	Kommentar
Verzögerungsinsulin + Acarbose	– Basaler Insulinbedarf wird durch exogenes Insulin abgedeckt; verzögerte Glukoseresorption nach Mahlzeiten durch Acarbose; Vorteile: einmalige Insulinapplikation (evtl. auch durch Drittperson), 1–2 x tägliche Blutzuckermessungen meist ausreichend; meist gewichtsneutral;
Verzögerungsinsulin + Glinid	– Basaler Insulinbedarf wird durch exogenes Insulin abgedeckt; Insulin für Mahlzeiten durch Stimulation der Betazelle; Vorteile: einmalige Insulinapplikation (evtl. auch durch Drittperson), 1–2 x tägliche Blutzuckermessungen meist ausreichend;
Schnell wirkendes Insulin + Sulfonylharnstoff	– Basaler Insulinbedarf durch Stimulation der Betazelle; für Mahlzeiten notwendiges Insulin wird exogen zugeführt; wenig Vorteile gegenüber intensivierter Insulintherapie; häufig ausgeprägte Gewichtszunahme;
Schnell wirkendes Insulin + Metformin	– Verbesserung des Nüchternblutzuckers durch Metformin (verminderte Glukoneogenese); für Mahlzeiten notwendiges Insulin wird exogen zugeführt; meist gewichtsneutral;
Verzögerungsinsulin + Sulfonylharnstoff	– Vor allem bei stark erhöhten Nüchternwerten; meist kein Vorteil gegenüber o. g. Kombinationen oder Insulin-Monotherapie;
Verzögerungsinsulin + Sulfonylharnstoff + Metformin	– Im Vergleich zur Kombination ohne Metformin meist geringerer Insulinbedarf;
Insulin + Glitazon	– Pathophysiologisch sinnvoll; keine Zulassung.
Zu beachten ist, dass für keine der o. g. Kombinationstherapien Endpunktstudien vorliegen.	