



Der Weg zur physiologischen Insulintherapie

Jeder erfolgreiche Schritt zählt

Seit etwa 90 Jahren steht Insulin für die Therapie zur Verfügung, und es wurden enorme Fortschritte gemacht: Ausgehend von wenig gereinigtem tierischem Insulin über Monokomponenten-Insuline und gentechnisch produzierte Humaninsuline sind wir nun bei „Designer-Analoga“ angelangt: Eine der Physiologie besser als je zuvor angepasste Therapie mit weniger Injektionen und weniger Hypoglykämien. Moderne Pens ermöglichen zudem eine einfachere und präzisere Dosierung.

Dennoch könnte die Therapie weiter optimiert werden:

1. Eine zu klärende Frage ist etwa: Zu welchem Zeitpunkt soll beim Typ-2-Diabetes die Insulintherapie beginnen?
2. Die intraindividuelle Variabilität der Insulinfreisetzung aus dem subkutanen Gewebe erschwert noch immer die Einschätzung des Hypoglykämierisikos.
3. Angenehmer wäre ein Insulinapplikation ohne Nadel: Erprobt wurden und werden orale, nasale, buccale, zu inhalierende, transdermale und weitere Darreichungsformen.
4. Die subkutane Applikation führt zur peripheren Überinsulinisierung. Ideal wäre die Insulinapplikation in die Pfortader. Unmöglich in der Routinetherapie?
5. Sinnvoll wäre auch ein „intelligentes Insulin“, das abhängig vom Blutzuckerspiegel wirkt.

Wo stehen wir derzeit?

In der ORIGIN-Studie erhielten Patienten Insulinglargin sehr früh im Krankheitsverlauf und bei Prädiabetes. Diese frühe Insulintherapie hatte, verglichen mit der insulinfreien Standardtherapie, ein äußerst geringes Hypoglykämierisiko. Außerdem war die Übergangsrate von Prä- zu manifestem Diabetes nach einer mittleren Behandlungszeit von 6,2 Jahren signifikant reduziert. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität war mit der frühen Insulintherapie nicht erhöht (seit Juni 2013 in der Fachinformation von Glargin zur kardiovaskulären Sicherheit vermerkt) ebenso nicht das Krebsrisiko.

Im Januar 2013 wurde Insulindegludec in Europa zugelassen. Die US-Behörde FDA hat weitere Daten zur kardiovaskulären Sicherheit angefordert. Dieses ultralang wirkende Insulin mit sehr flachem Wirkprofil wirkt gleichmäßiger als Glargin und führte daher in Studien bei gleicher Stoffwechsellage zu einer

niedrigeren Hypoglykämierate. Ergebnisse ähnlicher Studien mit LY2605541 und einer höher konzentrierten Formulierung von Glargin (U300) wurden beim US-Diabeteskongress im Juni vorgestellt. Auch hier waren die Hypoglykämieraten stabil bzw. reduziert und auch das Gewicht. Die 3 Insuline haben ähnliche Halbwertszeiten (ca. 25h), die Verzögerung funktioniert aber verschieden. Degludec bildet höhermolekulare Aggregate. Bei LY2605541 wurde das Lispro-Molekül durch kovalent gebundenes PEG stark vergrößert, was einen sehr großen hydrodynamischen Widerstand erzeugt. Bei Glargin U300 ist eine langsamere Freisetzung aus dem Mikropräzipitat anzunehmen. Vorteil ist hier, dass dieses Molekül seine Sicherheit in der Praxis schon seit über 10 Jahren bewiesen hat. Für Degludec und LY2605541 wird aber eine erwünschte Hemmung der Glukosefreisetzung aus der Leber postuliert. Dies kann auch bei oralem Insulin erwartet werden, womit sich mehrere Firmen befassen. Ihre Bemühungen sind bisher aber nicht über „Proof-of-Concept“-Humanstudien hinausgekommen. Noch in der Tiermodell-Phase befinden sich sog. „intelligente Insulinpräparate“, die Insulin entsprechend der aktuellen Blutzuckerkonzentration freisetzen.

Durch stetige Anpassung der Insuline an die Bedürfnisse der Patienten konnten Lebensqualität und Stoffwechseleinstellung stark verbessert werden. Allerdings ist die Therapie noch weit von einer physiologisch korrekten Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels entfernt. Trotzdem sind auch kleine Verbesserungen in Wirksamkeit und Sicherheit der Insulinpräparate sehr wichtig – zum Wohle der Patienten.



© Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Str. 77, 81925 München
petra-maria.schumm-draeger@klinikum-muenchen.de