

# Insuline in der Pipeline: schneller, länger wirksam oder oral

M. Heni, Tübingen



M. Heni

*Wer glaubt, neue Insuline seien kein attraktives Forschungsziel mehr, der irrt: Zahlreiche Präparate werden derzeit erforscht, wie Publikationen und Symposien vom Kongress der American Diabetes Association (ADA) in Orlando zeigen. In der Übersicht über die wichtigsten vorgestellten Entwicklungen sind neue, ultra-schnell wirksame Insuline ebenso vertreten, wie Präparate mit einer Wirkdauer von mehr als 24 Stunden. Und orale Applikationsformen werden weiter untersucht. Trotz der Rückschläge bei vorherigen Entwicklungen wird auch wieder ein inhalatives Insulin entwickelt.*

Für Michael A. Weiss, Cleveland, Ohio, besteht ein Bedarf für neue, ultra-schnell wirksame Insuline. Aus seiner Sicht sind die heute verfügbaren kurzwirksamen Insulinanaloge in manchen Situationen noch zu langsam – nach Injektion kommt ihr Wirkmaximum zu spät und die Wirkdauer ist zu lang. Dies kann dazu führen, dass der Blutzucker direkt nach der Nahrungsaufnahme deutlich stärker als bei Nicht-Diabetikern ansteigt und durch die zu lange Wirkdauer postprandiale Hypoglykämien auftreten.

## Sehr schnell wirkende Insuline

Weiss stellte verschiedene Ansätze für sehr schnell wirkende Insuline vor:

- Die Mischung von Insulin mit humaner Hyaluronidase: Dieses Enzym spaltet interstitielles Hyaluron an der Injektionsstelle und ermöglicht so die schnellere Resorption des Insulins. In einer auf der Tagung vorgestellten Phase-II-Studie an 23 Patienten mit Typ-2-Diabetes waren die postprandialen Blutzuckerwerte mit der Mischung aus Insulin lispro und Hyaluronidase niedriger als mit Insulin lispro alleine. Auch traten mit der neuen Zubereitung weniger Hypoglykämien auf. [387-PP]
- Den Zusatz von EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) und Citrat zum Insulin: Bisher verfügbare Insuline liegen in multimerer Form aggregiert um Zink-Ionen vor und müssen subkutan zunächst dissoziieren, um dann in die Zirkulation aufgenommen

zu werden. Durch den Chelator EDTA wird Zink entfernt und so das Insulin-Multimer destabilisiert. Citrat verändert Ladungseigenschaften und hält Insulin damit in monomerer Form. Als Monomer kann es dann direkt nach der Injektion absorbiert werden. In einer Studie an 471 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde dieser Ansatz (Viaject™ = Humaninsulin + EDTA + Citrat) mit Humaninsulin verglichen. In beiden Armen wurden zusätzlich Insulin glargin, Metformin und/oder Glitazone eingesetzt: Beide Präparate reduzierten das HbA<sub>1c</sub> über sechs Monate ähnlich stark. In der Viaject™-Gruppe gab es weniger Hypoglykämien und signifikant weniger Gewichtszunahme. [36-OR]

- Das Einfügen von halogenierten Aminosäuren in rekombinantes Insulin: Auch dieser Ansatz soll das Hormon in monomere Form bringen und stabilisieren. Studien an Menschen wurden hierzu bisher keine vorgestellt.

## Neue lang wirksame Insuline

Satish Garg, Denver, Colorado, berichtete über neue lang wirksame Insuline. Ziel der Entwicklung solcher Präparate seien weniger Hypoglykämien, um die Therapie-Sicherheit zu erhöhen. Die neuen Substanzen sollten außerdem gewichtsneutral sein und einen konstanten Wirkspiegel über 24 Stunden (oder länger) haben. Auch er stellte verschiedene Ansätze vor:

Neue lang wirksame Insuline sollten weniger Hypoglykämien als bisherige Präparate auslösen.

- Auf der Tagung am ausführlichsten diskutiert wurde Insulin Degludec: Dem um eine Aminosäure verkürzten Insulin wird eine sehr langkettige Fettsäure angehängt, wodurch sich nach Injektion sehr stabile sogenannte Meta-Hexamere bilden. Ziel ist eine deutlich langsamere Absorption, um damit eine stabilere, längere Wirkdauer zu erreichen. Ein steady-state wurde dabei nach mehreren Tagen erreicht. In einer Phase-II-Studie mit 177 Patienten mit Typ-1-Diabetes wurden in einer Basis-Bolus-Therapie die Basalinsuline Insulin Degludec und Insulin glargin verglichen. Bei gleicher HbA<sub>1c</sub>-Senkung traten hier unter Degludec weniger nächtliche Hypoglykämien als unter Glargin auf [559-P]. In einer anderen Studie mit Typ-2-Diabetikern zeigte sich ein Trend zu weniger Hypoglykämien, welcher allerdings statistisch nicht signifikant war [40-OR]. Diese Studien wurden mit einmal täglicher Injektion durchgeführt. Die bisher vorliegenden Daten erlauben noch keine abschließende Bewertung, ob bei seltenerer Applikation von Insulin Degludec (z. B. dreimal wöchentliche Injektion) eine sichere und stabile Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Eine momentan laufende Phase-III-Studie wird hoffentlich genauere Einblicke in Wirkungen und Nebenwirkungen dieses neuen Insulins ermöglichen.
- Auch eine Weiterentwicklung von Insulin glargin wurde von Garg erwähnt, hierzu sind allerdings noch keine Daten aus größeren Studien verfügbar.
- Angesprochen wurde außerdem die Möglichkeit, Insulin über „Patches“ ohne Injektion zu applizieren. Hier sind entweder langwirksame Patches (Pflaster) möglich, oder aber Insulinpumpen, die die Substanz über Patches abgeben.
- Einen interessanten Ansatz stellen „smart insulins“ dar. Eine Methode stellte Garg theoretisch vor: Hierbei werden Insulin-Multimere mit Bor gebildet, die Insulin in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel freisetzen sollen. So sollen laut Garg „Insuline mit eingebautem Glukose-Sensor“ entwickelt werden. Diese neuen Substanzen befinden sich allerdings noch in frühen Stadien. Daher sind Daten aus größeren Studien bisher nicht verfügbar.

### Alternative Applikationsmöglichkeiten

William T. Cefalu, Baton Rouge, Louisiana, beschäftigte sich mit alternativen Applikationsmöglichkeiten. Dies soll die Insulintherapie für Patienten noch einfacher und angenehmer gestalten:

- Die am ausführlichsten diskutierte Applikationsform war bei diesem Kongress ein neues inhalatives Insulin, Technosphere®. Zeitgleich zum Kongress erschien in der Zeitschrift „The Lancet“ eine Studie an Patienten mit Typ-2-Diabetes, in der Technosphere® plus Insulin glargin mit einem Mischinsulin vergli-

chen wurde (Rosenstock J et al., Lancet 2010; 375: 2244-2253). Das inhalative Insulin zusammen mit Glargin bewirkte eine ähnliche HbA<sub>1c</sub>-Senkung mit weniger Hypoglykämien als das Mischinsulin. Wie bereits bei früheren inhalativen Insulinen kam es zur reversiblen Abnahme der FEV<sub>1</sub> als Maß für die Lungenfunktion. Ansonsten wurden keine schweren Nebenwirkungen berichtet. Bei diesem neuen inhalativen Insulin wird eine andere Technologie verwendet als bei bisherigen inhalativen Insulinen. Humaninsulin liegt dabei in monomerer Form in sogenannten Sphären mit einem pH < 6 vor. Gelangt es in die Lunge, wird das Insulin im physiologischen pH-Bereich freigesetzt und sehr rasch resorbiert.

- Ein weiterer alternativer Applikationsweg ist die Resorption des Insulins über die Mund-/Rachenschleimhaut. Cefalu betonte, dass hierbei lediglich etwa 10% des eingesetzten Insulins absorbiert werden. Zu dieser Applikationsform läuft momentan eine Phase-III-Studie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Daten sind allerdings noch nicht verfügbar.
- Auch zu Insulin in Tablettenform wird geforscht. Hier sind sowohl schnell wirksame als auch verzögernd wirkende Präparate in der Entwicklung. Mindestens ein Präparat befindet sich, laut Cefalu, in einer Phase-III-Studie mit Patienten mit Typ-2-Diabetes.
- In frühen Entwicklungsstadien befinden sich auch nasal oder sublingual applizierte Insuline. Auch hierzu sind bisher keine größeren Studien verfügbar.

Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf die Abstrakt-Nummern im Tagungsband des ADA-Kongresses.

Verfügbar unter: <http://professional.diabetes.org>

#### INTERESSENSKONFLIKTE:

Der Autor erhielt Reisekostenunterstützung von sanofi-aventis und Boehringer Ingelheim.

#### KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. med. Martin Heni  
Medizinische Universitätsklinik, Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Nephrologie, Angiologie und klinische Chemie  
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen  
E-Mail: [martin.heni@med.uni-tuebingen.de](mailto:martin.heni@med.uni-tuebingen.de)

Alternative Applikationsmöglichkeiten sollen die Insulintherapie für Patienten noch einfacher und angenehmer gestalten.