

## Diabetologie Kompakt, Kapitel 2.5 Insulin

E. v. KRIEGSTEIN (Bad Bevensen), H. SCHATZ (Bochum)

Insulin wird von den Betazellen der Langerhans-Inseln über die Vorstufe Prä- Proinsulin aus Proinsulin (84 Aminosäuren) durch Abspaltung des C-Peptids (connecting peptide) gebildet. Es besteht aus der A-Kette mit 21 und der B-Kette mit 30 Aminosäuren, die durch zwei Disulfid-Brücken (A7-B7 und A20-B19) verbunden sind. Die A-Kette enthält noch eine 3. Disulfid-Brücke (A6-A11).

Die Primärstrukturen der meisten Insuline, insbesondere bei Säugern, unterscheiden sich nur wenig. Während man früher dachte, diese Unterschiede seien von großem Einfluß auf die Antigenität der Präparate, gilt dieses - zumindest in klinisch relevantem Ausmaß - für die hochgereinigten Insulinpräparate kaum mehr.

Unterschiede sind für das Wahrnehmen von Hypoglykämien und in der Neurophysiologie bei Hypoglykämien beschrieben worden. Sie sind pathophysiologisch jedoch nicht erklärt und waren lange heftig umstritten; heute hat sich diese Diskussion jedoch weitgehend gelegt. Hier sollte der Betroffene seine eigenen Erfahrungen und Wünsche für die zu verordnende Insulinspezies einbringen können [Airey et al., 2000]. Derzeit (07/2003) werden ca. 71,0 % Humaninsulin ca. 28,9 % Insulinanaloga und ca. 0,1 % tierische Insuline in Deutschland verkauft [IMS HEALTH Daten, dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Novo Nordisk] - die Verwendung tierischer Insuline muss allerdings etwas höher angenommen werden, da zu diesem Zeitpunkt vorübergehend das Novo Semilente® MC nicht zur Verfügung stand. Die Palette der tierischen Insuline verringert sich in Deutschland weiter (s. Tab. 2.5-1 [Kriegstein, 2003]).

Neben Insulinen mit natürlich vorkommender Struktur werden heute auch gentechnologisch abgewandelte "Insulinanaloga" (s. zu Insulinanaloga auch Kapitel Bretzel) verwandt (s. Abb. 2.5-1 [nach Kriegstein, 2003] in Verbindung mit Tab. 2.5-2). Nachdem anfänglich bei einem Analog, B10Asp-Insulinanalog, eine erhöhte Mitogenität und Mammatumoren bei Ratten gefunden wurden, erfolgen heute bei der Entwicklung von Insulinanaloga diesbezüglich umfangreiche Prüfungen. Trotz negativer Tierversuche wurden im Deutschen Ärzteblatt Befürchtungen in bezug auf eine erhöhte Tumor- und gesteigerte Retinopathierate geäußert [Koch, 2001]. Mit ausgelöst wurde diese Diskussion durch eine Veröffentlichung von Kurtzhals et al. (2000). In dieser wurde die Affinität von Insulinanaloga für den Insulin- und den IGF-1-Rezeptor der mitogenen und der metabolischen Potenz gegenübergestellt. Diese Daten wurden jedoch an Zelllinien mit völlig unterschiedlichem Rezeptorbesatz sowie von unterschiedlichen Autoren in verschiedenen Versuchsansätzen gewonnen. Die Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [Schatz u. Joost, 2001] und ein Kommentar von Kellerer und Häring (2001) machen deutlich, daß die Extrapolation der Daten, die von Kurtzhals et al. (2000) an Osteosarkomzellen erhoben wurden, auf eine In-vivo-Situation nicht statthaft ist. Mit den zugelassenen Insulinanaloga wurde trotz teilweise in etwa gleich hoher IGF-1-Rezeptorbindung in Tierversuchen keine erhöhte Tumorraten gefunden (EMA, 2001). Wenn man berücksichtigt, daß IGF-1 etwa 700mal stärker als Insulin an den IGF-1-Rezeptor bindet [Sliker et al., 1997], es in der Regel in weitaus höherer Konzentration im Blut vorliegt und dazu noch in den meisten Geweben parakrin gebildet wird, verwundert es nicht, daß das deutlich andere Verhalten des B10Asp-Insulinanalogs am Insulinrezeptor im Vergleich zu Insulin für die beobachteten Mammatumoren verantwortlich gemacht wird [Shymko et al., 1999]. Die zugelassenen Analoga liegen auf der sicheren Seite, so daß das bei jedem neuen Medikament theoretisch immer vorhandene Restrisiko eingegangen werden kann, wenn aufgrund der besseren Stoffwechsellage die Gefahr der Entwicklung von Diabetesfolgerkrankungen reduziert wird [Kriegstein, 2001].

### Herstellung

Tierische Insuline werden durch saure (pH 1-3), wäßrige Alkohollösung aus gefrorenen Pankreata extrahiert. Humaninsuline können semisynthetisch aus Schweineinsulin durch Transpeptidierung an der Position B30 mit Ersatz des Alanins durch Threonin (B. Braun und ratiopharm) oder - wie auch die Analog-Insuline - gentechnologisch über *E. coli* (Lilly, Aventis), oder *Saccharomyces cerevisiae* (Novo Nordisk) hergestellt werden. Im weiteren werden diese Präparate mit unterschiedlichen Verfahren (z. B. mehrfache Kristallisation, Chromatographie, Elektrophorese, Gelfiltration) gereinigt. Aus den Herstellungsverfahren können unterschiedliche Verunreinigungen resultieren, die heute jedoch maximal im ppm-Bereich anzusiedeln sind [Belling, 2000].

Je nach verwendetem Ausgangsmaterial, Rinderpankrea (Rinderinsulin) oder Produktionshilfsmittel bovinen Ursprungs (semisynthetische oder gentechnologische Insulinherstellung), muß - wie bei vielen anderen Arzneimitteln auch - eine ausreichende Sicherheit vor der Übertragung von Erregern der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) garantiert werden. Das Bundesgesundheitsamt hat dafür am 16.02.1994 Kriterien aufgestellt, die von allen Insulinprodukten erreicht werden - sogar ohne Berücksichtigung der Abreicherung

potentiell gefährlicher Erreger durch die Reinigungsverfahren. Das zulässige Restrisiko wurde vom Bundesgesundheitsamt auf 1 Erkrankung auf 1 Million Anwendungsjahre begrenzt. Dieses entspricht der natürlichen Erkrankungsrate an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und im übrigen auch dem Restrisiko, wie es z. B. für den Betrieb von Kernkraftwerken vom Verfassungsgericht als adäquat angesehen wurde. Bei Berücksichtigung der Reinigungsverfahren der Insuline minimiert sich das Risiko für alle Präparate um mehrere Zehnerpotenzen.

## **Insulinwirkung**

Insulin wird physiologischerweise in die Pfortader abgegeben, so daß ein Großteil der Leber zur Verfügung steht und dort auch aus dem Kreislauf eliminiert wird. Es bremst die Glykogenolyse der Leber [Cherrington et al., 1998]. Diese Wirkung ist bei subkutaner Injektion nicht im gleichen Verhältnis zur peripheren Wirkung erzielbar. Inwieweit dies von klinischer Relevanz ist, ist nicht geklärt. Ob eine "physiologischere" Insulinwirkung durch das in der Entwicklung befindliche Verzögerungsinsulin NaB1L-Thyroxyl-Insulin möglich ist, das die hepatische Glukoseproduktion so wie NPH-Insulin unterdrückt, aber in der Peripherie schwächer wirken soll (Shojaee-Moradie et al. 2000), bleibt abzuwarten.

Für die therapeutische Anwendung wird die Insulinmenge in internationalen Einheiten (IE) angegeben, definiert nach seiner blutzuckersenkenden Wirkung bei Kaninchen und Mäusen. 1 IE entspricht ca. 0,04 mg Insulin bzw. 1 mg Insulin ca. 25 IE.

Wenn Insulin dauerhaft intravenös angewendet werden könnte, brauchten wir keine verschiedenen Präparate, sondern könnten die erforderliche Insulinwirkung mit Normalinsulin erzeugen (s. Abb. 2.5-2 a; [nach Kerner et al., 1982]). Erforderlich ist dafür jedoch ein ständiger intravenöser Zugang, da Insulin im Blut eine Halbwertszeit von nur etwa 5 Minuten hat und daher kontinuierlich zugeführt werden muß. Durch die Injektion in das subkutane Fettgewebe wird die Insulinwirkzeit verlängert, da die Degradation in aller Regel erst nach der Resorption in das Blut erfolgt. Die Resorptionsgeschwindigkeit kann intraindividuell um 25 % schwanken, interindividuell sogar um 50%. Dies trägt zu unvorhergesehenen Blutzuckerschwankungen bei und ist mit ein Grund dafür, daß nicht alle Diabetiker mit den gleichen Insulinsorten gleich gut zurechtkommen. Durch unterschiedliche Galeniken läßt sich die Resorptionsgeschwindigkeit des Insulins aus den Spritzstellen beeinflussen. Die Variationsbreite der Insulinwirkkurve beim Verzögerungsinsulin kann verkleinert werden, wenn ein Teil des Verzögerungsprinzips nicht von der Resorptionsgeschwindigkeit am Injektionsort abhängt, wie bei dem Insulin-Analog Detemir (s. u. und Kapitel Bretzel) [Heise et al., 2003]. Gleichgültig, welche Präparate eingesetzt und welche Therapieregime angewandt werden, ist für alle eigentlich eine der Abbildung 2.5-2a entsprechende Kurve der Insulinversorgung angestrebt, welche der physiologischen Insulinsekretion nahekommt.

Erkennbar wird in der Abbildung 2.5-2a auch, daß besonders viel Insulin im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme benötigt wird, aber auch ohne Mahlzeiten Insulin gegeben werden muß. Aus didaktischen Gründen wird daher auch von einem basalen und einem prandialen Insulinbedarf gesprochen bzw. von einer Basalrate und einem Insulinbolus. Daß diese Kurve mit den bisherigen Präparaten schwer zu realisieren ist, ist den Kurven verschiedener Insulinbehandlungsformen anzusehen (s. Abb. 2.5-2b-e; [nach Kriegstein, 1994]). Zur Einordnung der im folgenden besprochenen Insulingaleniken wird auch auf die Übersicht (s. Tab. 2.5-1) sowie die "Insulintabelle 2000" [Schatz et al., 2000] verwiesen.

## **Kurzwirkende Insuline**

### **Alt-, Normal-, Regulär-Insuline**

Zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte sind kurzwirkende Insuline sinnvoll, z. B. bei einer Ketoazidose bzw. beim hyperglykämischen Koma (dann nicht s.c., sondern i.v. als Dauerinfusion, allenfalls auch i.m.), darüber hinaus auch als Bolusinsulin für den Mahlzeitenbedarf. Bei einer i.v.-Gabe haben die kurzwirkenden Analog-Insuline keine Vorteile gegenüber den Normalinsulinen. Die kurzwirkenden Insuline liegen als klare Lösung vor. Bei den handelsüblichen Konzentrationen wie 40 oder 100 IE pro ml finden sich 6 Insulinmoleküle mit 2 Zinkionen als zusammengelagertes Hexamer. Dieses wird vor der Resorption durch die Gewebsflüssigkeit verdünnt, und es bilden sich Insulin-Dimere und -Monomere, die in die Blutbahn resorbiert werden können. Die Wirkdauer dieser Insuline wird mit 5-8 h angegeben. Dieses gilt für Dosen von etwa 10 bis 20 IE. Eine Faustregel besagt, daß eine dreifache Insulindosis etwa doppelt so lange wirkt.

Wie aus den Abbildungen 2.5-2d und 2.5-2e zu entnehmen ist, ist es schwierig, mit ihnen eine Insulinversorgung entsprechend der Abbildung 2.5-2a zu erzielen. Dennoch gelingt es - zumindest wenn Zwischenmahlzeiten gewünscht oder toleriert werden - häufig, damit die Blutzuckerwerte ausreichend zu beeinflussen.

## Kurzwirkende Insulinanaloga

Zur Zeit stehen das Lispro-Insulin (Humalog®; B28Lys-B29Pro-Insulinanalog) und das Aspart-Insulin (Insulin NovoRapid®; B28Asp-Insulinanalog) als zwei rascher und kürzer wirkende Präparate zur Verfügung. Kurz vor der Zulassung steht das kurzwirkende Insulinanalog der Firma Aventis, das Glulisine-Insulin (Insulin Apidra®, B3Lys-B29Glu-Insulinanalog). Diese Präparate liegen in der in Deutschland verfügbaren U-100-Konzentration zwar auch als Hexamere vor, die Bindung ist jedoch deutlich schwächer, so daß sich nach der Injektion schneller rasch resorbierbare Dimere und Monomere bilden. Die Wirkdauer wird mit 2-5 h angegeben. Trotz des schnellen Wirkeintritts ist vor allem bei höheren Blutzuckerwerten oft doch ein nach Blutzuckerlage abgestufter Spritz-Eß-Abstand vorteilhaft, etwa halb so lang wie bei den Normalinsulinen, wenn auch die Analoginsuline oft erst knapp bis direkt vor den Mahlzeiten mit Erfolg gespritzt werden, ja sogar auch erst unmittelbar nachher. Letzteres kann bei Kindern, Kranken und sehr alten Menschen von Vorteil sein, wenn man weiß, was bzw. wieviel wirklich gegessen wurde. Mit diesen Insulin-Analoga gelingt es, sich besser dem Insulinverlauf der Abbildung 2.5-2a zu nähern.

Von pädiatrischer Seite wird bei Kindern und Jugendlichen aus grundsätzlich gleichen Überlegungen wie bei jedem neuen Medikament, nicht der routinemäßige Einsatz der Insulinanaloga gleich nach der Diabetesmanifestation empfohlen, sondern nur dann, wenn mit regulärem Insulin die gewünschten Einstellungskriterien nicht erreicht werden. Vor geplanter oder bei eingetretener Schwangerschaft sind die Patientinnen darauf hinzuweisen, daß noch keine für abschließende Beurteilung ausreichenden Studienergebnisse vorliegen, aber unter der Lispro-Insulintherapie auch in ca. 5 % Mißbildungen beschrieben wurden, wie sie sonst in Schwangerschaften bei Diabetikerinnen gefunden wurden [z.B.: Masson et al., 2003]. Möchte sich eine Patientin mit einem kurzwirkenden Insulinanalog weitertherapieren - z. B. wegen deutlich schlechterer Stoffwechsellage unter einer vormals durchgeführten Therapie mit Normalinsulin, dies würden auch wir dann für sinnvoll halten -, sollte dieser Wunsch vom Arzt in der Krankenakte festgehalten und das Aufklärungsgespräch von der Patientin durch Unterschrift bestätigt werden, da eine Zulassung dieser Präparate für die Schwangerschaft noch nicht vorliegt. Zum Stand klinischer Studien s. Kapitel Bretzel.

## Verzögerungsinsuline

Alle bisherigen Verzögerungsinsuline nutzen zur Verlängerung der Wirkdauer das Verlangsamen der Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Injektionsort. Es wird Insulin in festen Partikeln injiziert oder nach Injektion im Unterhautfettgewebe vorübergehend präzipitiert. Durch die umströmende Gewebsflüssigkeit kommt es zu einer langsamen Auflösung der Partikel. Zur Zeit werden in Deutschland folgende Galeniken verwendet:

- \* .Neutrales-Protamin-Hagedorn-(NPH-)Insulin;
- \* amorphe und kristalline Zinkinsuline;
- \* Surfeninsuline;
- \* Glargin-Insulin.

Bis auf die klar gelösten Surfeninsuline und das ebenfalls klare Glargin-Insulin handelt es sich um trübe Suspensionen, die vor der Injektion homogen durchmischt sein müssen. Die Wichtigkeit, gerade derartige Pen-Kartuschen wenigstens 20mal durch Kippen sorgfältig zu durchmischen, wurde von Jehle et al. (1999) demonstriert. Insulinsuspensionen in Flaschen sollten zum Mischen zwischen den Handflächen gerollt und keinesfalls geschüttelt werden, damit das Insulin nicht durch Schaumbildung schneller an Wirkung - sicher nur gering - verliert.

Früher verwendete Protamin-Zink-Insuline ("PZI"; mit Zink nicht nur zur Hexamerbildung, sondern in größerer Menge als Verzögerungssubstanz), kristallisiertes Surfeninsulin und Humanglobin-Insuline werden von den derzeitigen Insulinanbietern in Deutschland nicht mehr vermarktet.

## NPH-Insuline

Zur Bildung der NPH-Insulinkristalle (Größe 10-20  $\mu$ ) wird in neutraler Lösung Protamin, Zink in sehr geringer, fast "physiologischer" Konzentration ohne Verzögerungseffekt, und Phenol bzw. m-Cresol benötigt. Durch die "Isophanie" der NPH-Insuline, d. h., es liegt weder ein Überschuß an Protamin noch an Insulin vor (entsprechend 0,13 mg Protamin pro mg Insulin), können NPH-Insuline mit Normalinsulinen stabil gemischt werden. Die Wirkverläufe der Einzelkomponenten bleiben erhalten. Derartige Mischungen werden in unterschiedlicher Abstufung von allen Insulinfirmen angeboten. Da die Insulin-Moleküle in den NPH-Insulinkristallen jedoch bei vorhandenem freien Insulin untereinander im Austausch stehen, gelingen derartig stabile Mischungen nicht mit NPH-Insulin und den kurzwirkenden Insulinanaloga, da dieses Analog-Insulin das Normalinsulin in der NPH-Bindung ersetzen kann. Das dann wieder aus der NPH-Bindung freigesetzte

Normalinsulin hätte nicht die gewünschte schnelle Anfangswirkung. Für diesen Zweck muß die Neutrale-Protamin-Hagedorn-Insulinpräparation auch mit dem Analoginsulin (Humalog®Mix 25 oder 50, NovoMix®30) hergestellt werden.

Die fixen Mischungen bewähren sich besonders bei den konventionellen Therapieformen, z. B. beim Typ-2-Diabetes, aber auch beim Typ-1-Diabetes (s. Kap. 2.2, S. 61ff.) können im Sonderfall die individuellen Gegebenheiten oder Wünsche eine derartige Therapie zulassen oder erfordern.

Bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie wird am häufigsten das reine NPH-Insulin als Verzögerungsinsulin zur basalen Insulinversorgung verwendet. Seit Sommer 2000 wird jedoch stark zunehmend auch Glargin-Insulin (s. S.97) als Basalinsulin mit Erfolg eingesetzt (s. a. Kapitel Bretzel).

### **Zinkverzögerte Insuline**

Abhängig von pH-Wert, Zink- und Chlorid-Gehalt sowie anderen Zusätzen der Insulinlösung können unterschiedliche zinkhaltende Insulinpartikel gewonnen werden. Heute werden vorwiegend Insulinkristalle aus Insulinhexameren, die zwei Zinkionen binden (Ultratard® HM) und amorphes Zinkinsulin (Novo Semilente® MC) verwendet. Beide sind in neutraler Suspension stabil.

Amorphes Zinkinsulin (Novo Semilente® MC, ein Schweineinsulin) wirkt zeitlich insgesamt kürzer als das NPH-Insulin und die Zinkkristallinsuline, hat aber einen deutlich langsameren Wirkbeginn als das NPH-Insulin. Nach der Beobachtung von W. Berger (1990) eignet es sich sehr gut als "basales" Insulin zur Nacht, wenn mit NPH-Insulinen keine ausreichend niedrigen Nüchternblutzuckerwerte, insbesondere in den frühen Morgenstunden ("Dawn-Phänomen"), erhalten werden und eine weitere Dosissteigerung des NPH-Präparates wegen Unterzuckerungen - selbst bei einer (zumutbaren) Spätmahlzeit - nicht möglich ist. Amorphes Zinkinsulin wirkt im Gegensatz zu NPH-Insulinen in der zweiten Nachthälfte besonders gut [Strasser et al., 1993(a)].

Während sich abends gespritztes Normalinsulin in dieser Situation wegen des deutlich schnelleren Wirkbeginns des NPH-Insulins mit ihm stärker überlagert, ist eine solche Überlagerung bei der später einsetzenden Wirkung der Zinkinsuline weniger ausgeprägt. Die klinische Erfahrung zeigt inzwischen, daß amorphes Zinkinsulin bei einem - echten - Dawn-Phänomen in der Regel nicht durch Glargin-Insulin ersetzt werden kann.

Gelegentlich wirkt das amorphe Zinkinsulin nicht ausreichend lange. Dann kann es hilfreich sein, seine Wirkung mit kristallinen Zinkinsulinen zu verlängern. Eine stabile Mischung des kristallinen Zinkinsulins mit 30% amorphem Zinkinsulin ist mit dem Insulin Monotard® HM am Markt. Eine Alternative wäre in dieser Situation aber auch der Versuch, das NPH-Insulin schon abends und nicht spät zu spritzen, um so dessen stärkere Anfangswirkung mit dem Abendbrot und einer "Spätmahlzeit" zu kompensieren.

Kristallines Zinkinsulin (Insulin Ultratard® HM) - die Kristalle sind etwa 15 bis 25 µ groß - hat einen noch langsameren Wirkbeginn und wirkt deutlich länger als das NPH-Insulin. Auch dieses Insulin kann sich bei einigen Patienten zur basalen Insulinversorgung als gut geeignet erweisen, es wird jedoch deutlich seltener als das amorphe Zinkinsulin und erst recht als das NPH-Insulin eingesetzt, da seine Wirkung sowohl inter- als auch intraindividuell sehr stark schwankt. Je länger ein Insulin wirkt, desto gravierender wirken sich die Schwankungen der Resorptionsgeschwindigkeit auf den Blutzuckerlauf aus. Besonders sorgfältig ist bei Zinkinsulinen auf die homogene Durchmischung zu achten. Infolge der schlechten Durchmischbarkeit der Kristallsuspensionen kann das Mischen - besonders nach langer Lagerung - im Extremfall bis zu 5 Minuten erfordern.

Früher wurden die zinkverzögerten Insuline bei erforderlichem schnellerem Wirkbeginn mit Normalinsulin auch in einer Spritze zusammen aufgezogen. Wegen der Anlagerung des Normalinsulins an die Kristalle mußte die Injektion dann umgehend erfolgen. Außerdem war der Wirkbeginn nicht so ausgeprägt wie bei getrennter Injektion, ließ sich aber mit einer höheren Zumischung von Normalinsulin kompensieren. Gerade für Kleinkinder konnte die Anzahl der Injektionen so reduziert werden und eine nächtliche Intermediär-Insulingabe vermieden werden. Da alle derzeitigen neutralen Normalinsuline m-Cresol enthalten, sind sie, selbst wenn sie keinen Phosphat-Puffer enthalten, für diese Mischungen ungeeignet. Die Hexamere der Zinkinsuline verändern unter m-Cresol ihr Zinkbindungsverhalten, so daß die Kristallstruktur zerstört wird [Wollmer et al., 1987].

### **Surfeninsulin**

Insulin bildet mit Surfen einen Komplex, der in neutralem Milieu präzipitiert und nur in höherer Verdünnung löslich ist, jedoch in saurem gelöst vorliegt. Dieses Insulin ist nur noch als B-Insulin S und SC vom Schwein mit einem pH-Wert von 3,2 auf dem Markt. Erst nach Neutralisation durch die Gewebsflüssigkeit bilden die amorphe Insulin-Surfer-Präzipitate in der Spritzstelle, die durch die Verdünnung mit der Gewebsflüssigkeit dann wieder aufgelöst werden müssen. Eine schnellere Anfangswirkung und etwas kürzere Wirkdauer erhält man durch Zumischung entsprechender saurer Normalinsuline, wenn sich auch hier andere Wirkverläufe ergeben als bei getrennter Injektion. Die Surfeninsuline eignen sich zur konventionellen Insulintherapie. Das Prinzip der

Verzögerung durch Präzipitation des Insulins in der Spritzstelle soll zu einer weniger ausgeprägten individuellen Schwankung der Resorptionskinetik führen. Diesen Effekt nutzt auch das Glargin-Insulin.

### **Insulinanaloga zur Verzögerung**

Das A21Gly-B31Arg-B32Arg-Insulinanalog, genannt Glargin-Insulin (Lantus®, Aventis), eine klare, saure Lösung mit einem pH-Wert von 4, nutzt ebenfalls wie die Surfeninsuline seine schwerere Löslichkeit in neutralem Milieu im Gegensatz zu saurem, um ohne zusätzliche Verzögerungssubstanzen die Resorption des Moleküls zu verlangsamen. Eine stärkere Adhäsion der Analog-Moleküle im Hexamer trägt nach Angabe der Herstellerfirma ebenfalls zur verlängerten Wirkung bei. Die klinischen Prüfungen haben die erwartete gleichmäßigere Resorption bestätigt. Die Anfangswirkung ist im Vergleich zum NPH-Insulin wesentlich schwächer. Ein weiterer, großer Vorteil liegt darin, daß Glargin-Insulin als Basalinsulin bei der Mehrzahl der Patienten nur 1mal täglich gespritzt zu werden braucht - in der Regel zum Abendessen, so daß dann auch keine spätabendliche Injektion nötig ist. Zum Stand klinischer Studien s. Kapitel Bretzel.

Zur Zeit ist das von Novo Nordisk entwickelte Insulinanalog Detemir-Insulin (Levemir®, B29Lys[ε-tetradecanoyl]desB30-Insulinanalog) kurz vor der Zulassung, bei dem die 30. Aminosäure der B-Kette entfernt wurde und an die 29. Aminosäure, ein Lysin, eine Fettsäure, angekoppelt wurde. Die Verzögerung erfolgt über die reversible Bindung dieses Moleküls an Serum-Albumin des Patienten. Zirka 1% des im Blut befindlichen Insulinanalogs ist jeweils nicht gebunden. Dieses Insulin wirkt daher sogar i.v. gespritzt als Verzögerungsinsulin. Beim Menschen muß es zur Erzielung einer gleich starken Blutzuckersenkung allerdings ca. drei- bis viermal höher dosiert werden als NPH-Insulin [Brunner et al., 1999]. Zum Stand klinischer Studien s. Kapitel Bretzel.

### **Proinsulin und C-Peptid**

Vor Jahren war geplant, das Proinsulin als Verzögerungsinsulin zu verwenden [vgl. Schatz u. Ammermann, 1988]. Die damals eingeleiteten Studien mußten wegen einer Zunahme koronarer Herzerkrankungen abgebrochen werden.

C-Peptid wird bei der Insulinsekretion äquimolar zu Insulin in die Blutbahn abgegeben. Während die Leber etwa 50 % des sezernierten Insulins extrahiert, ist es beim C-Peptid nur ein kleiner Teil. C-Peptid hat mit 10 Minuten eine etwa doppelt so lange Halbwertszeit wie Insulin. Die Niere scheint der Hauptort der Degradation des C-Peptids zu sein. Bei Nüchternen beträgt das molare Verhältnis zwischen C-Peptid und Insulin 5:1 und fällt prandial auf 2- bis 3:1 ab. Es soll bei Typ-1-Diabetikern die Nierenfunktion und eine autonome Dysfunktion verbessern sowie die Glukosemotilisation des Gewebes stimulieren und Haut- und Muskeldurchblutung verstärken [Kunt et al., 1999]. Auch verbessere es über einen Na/K-ATPase-abhängigen Mechanismus die Erythrozytenverformbarkeit bei Typ-1-Diabetikern und somit die Rheologie des Blutes [Schneider et al., 1999]. Ob es nützlich wäre, das C-Peptid den Insulinpräparaten zuzusetzen, sei derzeit nicht prüfbar, da eine dafür ausreichende Materialmenge nicht zur Verfügung gestellt werden kann (Diskussionsbemerkung eines Mitarbeiters der Fa. Lilly auf dem 38. Schwabinger Symposium am 30.08.2002 in München).

### **Insulinkonzentration**

In Deutschland sind zur Zeit Insuline mit der Konzentration 40 IE/ml = U-40-Insulin für das Aufziehen in Spritzen - und 100 IE/ml = U-100-Insulin in Penkartuschen, Insulinfertigspritzen und der Verwendung in Insulinpumpen verfügbar, mit Ausnahme von Lispro- und Aspart-Insulin, die auch zum Aufziehen in Spritzen nur in U-100-Konzentration erhältlich sind. Wenn, wie bei Kleinkindern, das Insulin in kleineren Schritten als 1/2 IE, wie es mit einern Pen nicht möglich wäre, gespritzt werden sollte, ist das U-40-Insulin praktikabler. Adolph et al. (1995) sahen noch weitere Indikationen für das U-40-Insulin, die dafür sprächen, nicht auch in Deutschland generell von U-40- auf U-100-Insulin im Sinne einer Harmonisierung des europäischen Arzneimittelwesens umzustellen. Diese erschienen jedoch anderen Diabetologen [Beyer et al., 1995] nicht so bedeutsam. Nachdem auch Österreich am 1.1.2002 generell auf U-100-Insulin umgestellt hat, ist Deutschland jetzt das letzte Land der Europäischen Union, in dem noch Insuline in 2 Konzentrationen angeboten werden. U-40-Insulin wird etwas schneller resorbiert und wirkt dann geringfügig kürzer als U-100-Insulin, was jedoch klinisch bedeutungslos ist - Anteil des U-40-Insulins z.Zt. 5,2 %; der Anteil der verkauften Insuline in Flaschen beträgt derzeit 5 %, Kartuschen 69 % und Fertigspritzen 26 % [IMS HEALTH Daten 07/03, dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Novo Nordisk].

## **Begleitsubstanzen**

Stoffe, die die Insulinwirkung verzögern

Protamin: Polypeptide aus dem Sperma verschiedener Fischarten. Auch wenn vereinzelt Antikörper gegen Protamin beschrieben wurden [Ellerhorst et al., 1990], hat dies extrem selten eine klinische Relevanz.

Surfen: 1,3-Bis(4-amino-2-methyl-6-chinoly)Harnstoff (Aminoquinurid). Allergene Potenz mit insbesondere Typ-IV-Reaktionen und Lipodystrophien.

Zink: Spurenelement. Bei üblichen Insulindosen wird höchstens ein hundertstel des normalen menschlichen Tagesbedarfs an Zink zugeführt -, so daß schon theoretisch mit keinen Nebenwirkungen gerechnet werden muß.

## **Desinfizienzien**

Methylparaben wird für zinkverzögerte Insuline benötigt und in den sauren tierischen Insulinen verwandt. Dieses Normalinsulin wäre auch mit Zinkinsulin mischbar. Der zulässige tägliche Aufnahmewert von Methylparaben liegt bei 10 mg/kg Körpergewicht. Bei 1-1,2 mg/ 40 bzw. 100 IE, Insulin wird er nicht erreicht. Allergisierendes Potential erscheint klinisch nicht bedeutsam.

Phenol, m-Cresol (m-Methyl-Phenol) werden für die NPH-Insulinkristallbildung benötigt und in den meisten kurzwirkenden Präparaten sowie dem Glargin-Insulin entweder einzeln oder zusammen verwandt. Die maximale Konzentration liegt bei 3,25 mg/100 IE bzw. bei 2,25 mg/ 40 IE in der Summe. Der zulässige tägliche Aufnahmewert würde erst bei einem Insulinbedarf von über 26 IE/kg Körpergewicht erreicht werden.

Allergisierendes Potential erscheint klinisch ebenso nicht bedeutsam, dennoch stellt Novo Nordisk für Patienten mit einer Allergie auf Phenol bzw. m-Cresol Actrapid® HM mit dem Desinfektionsmittel Methylparaben zur Verfügung.

## **Stabilisatoren**

Im Pumpeninsulin der Firma Aventis finden sich als

\* Stabilisatoren: Polyethylenpolypropylenglykol, ein Emulgator bzw. Schutzkolloid (Genapol®);

\* Trometamol (Tris[hydroxymethyl-]Aminomethan), ein Puffer, besser bekannt als Tris-Puffer.

Es liegen vereinzelte Kasuistiken über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen diesen Pumpeninsulinen und Schilddrüsen- und Insulinautoantikörperanstiegen vor. Diese finden sich aber im Bereich der Schwankungen, wie sie in der Endokrinologie auch bei Patienten ohne Pumpeninsuline gesehen werden.

## **Puffernde Substanzen**

Tris (s. o.), Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumacetat. Zinkverzögerte Insuline sollten nicht mit phosphathaltigen gemischt werden [Brange, 1987], da Zinkphosphat schwer löslich ist. Natriumacetat hat in neutralem pH, in dem es bei den zinkverzögerten Insulinen vorliegt, keine wesentliche Pufferwirkung mehr. Die Acetatpufferung spielt für die Bildung der Insulinzinkkristalle im sauren Milieu eine Rolle. Ebenso ist dafür auch der Zusatz von Natriumchlorid unverzichtbar.

## **Osmotisch wirksame Substanzen**

Um Insulin als isotone Flüssigkeit injizieren zu können, werden NaCl, Glycerol oder Glukosemonohydrat zugesetzt.

Alle oben beschriebenen Begleitsubstanzen sind in den verwendeten Dosierungen aus toxikologischer Sicht unbedenklich [s. a. Römpp, 1995; Schatz et al., 1986].

## **Stabilität**

Insulinpräparate sind Proteinlösungen oder -suspensionen. Je nach Begleitsubstanzen und pH-Wert finden chemische Reaktionen statt, die das Insulin verändern. Diese Reaktionen sind temperaturabhängig. So kommt es z. B. zur Bildung von Desamidoinsulin. Dieses hat jedoch die gleiche Wirkstärke wie das ursprüngliche, soll aber heute zur Reduzierung der Antigenität niedrig gehalten werden, obwohl keine signifikante Steigerung der Antigenität bei Desamidoinsulin gefunden wurde [Brange, 1987]. Im Gegensatz zum neutralen ist im sauren Milieu die Desamidoinsulinbildung deutlich stärker, so daß bei einem pH-Wert von 3 und einer Lagerung von zwei Jahren bei 4 °C etwa die Hälfte des Insulins desamidiert ist [Brange, 1987]. Der Hauptangriffspunkt für die Desamidierung ist das Asparagin an der Position A21. Im Glargin-Insulin wurde dieses Asparagin gegen Glycin getauscht, so daß die Desamidoinsulinbildung erheblich reduziert werden konnte [G. Seipke, Persönliche

Mitteilung. 2000]. Auch eine Polymerisation findet temperaturabhängig statt. Nach zwei Jahren Lagerung bei 4 oC schwankt der Anteil bei verschiedenen Insulinpräparationen zwischen 0,11 und 1,6 %, bei 25 oC finden sich jedoch nach dieser Zeit zwischen 1,6 und 15,5% Anteile von Produkten mit höherem Molekulargewicht als Insulin [Brange, 1987].

Für die Praxis ergibt sich daraus, daß Insulinvorräte bei Temperaturen von 2- 8 oC gelagert werden sollten und daß angebrochenes Insulin ca. 1 Monat - nach Herstellerangabe über längstens 28 Tage - durchaus den in Europa üblichen Umgebungstemperaturen ausgesetzt werden kann. Es sollten natürlich nicht gerade die wärmsten Orte zur Ablage gewählt werden.

### **Inhalatives Insulin und Ausblick**

Derzeit muß Insulin als Protein weiterhin unter Umgehung der gastrointestinalen Verdauungsprozesse in den Körper gebracht werden. Vielfältige Entwicklungsarbeiten zur nasalen, inhalativen, oralen sowie rektalen Gabe werden durchgeführt. Es sind mindestens 6 Verfahren für inhalierbare Insuline in Entwicklung bzw. schon in klinischer Prüfung [Schatz, 2000]. Die Resorption über die Lungenalveolen scheint ähnlich reproduzierbar wie bei subkutaner Insulingabe zu sein [Heinemann et al., 1999]. Die Dosis des zu applizierenden Insulins liegt jedoch bis zu zehnfach höher als bei der subkutanen Gabe. Es wird vermutet, daß der Abbau erhöht ist.

Außerdem erreicht nur ein kleinerer Teil des inhalierten Insulins den Resorptionsort, die Alveolen. Wegen der Frage, inwieweit das Lungengewebe die langfristige Applikation von Insulin ohne Nebenwirkung verträgt, müssen langjährige klinische Prüfungen durchgeführt werden. Für das in Pulverform inhalative Insulin von Pfizer / Aventis, dessen Entwicklung am weitesten fortgeschritten ist und das sich in der Arzneimittelprüfphase III befindet, zeigten sich bei fünfjähriger Anwendung keine Veränderungen der Lungenfunktionsparameter; ob eine geringfügige Abnahme nach noch längerer Beobachtungsdauer eine Folge des Alterwerdens der Patienten ist oder nicht, wird gegenwärtig im Vergleich mit einer Kontrollgruppe überprüft. Einer Pressemeldung war zu entnehmen, daß es zu zwei Tumorbildungen gekommen sei [Kessler, 2003]. Auch diese Frage muß abgeklärt werden. Die Firma Novo Nordisk entwickelt ein flüssiges, inhalierbares Insulin. Insulin kann aber u. a. auch an kleinste Kügelchen aus abbaubaren Fumarsäurederivaten, an "Technospheres®", zur Inhalation gekoppelt werden.

Hoffnung auf eine orale Applikationsart einer "insulinwirksamen" Substanz wurde 1999 [Zhang et al., 1999] geweckt. Es war festgestellt worden, daß ein Metabolit eines Pilzes aus dem Urwald (L-783,281), ein Chinon, also kein Eiweißkörper, die menschliche Insulinrezeptor-Tyrosinkinase aktiviert. Es hatte sich auch im Tierversuch als blutzuckersenkend gezeigt. Mit einer derartigen Substanz wäre eine orale Medikation vorstellbar. Ob eine entsprechende Substanz mit akzeptablem Risikoprofil gefunden und inwieweit bei einem derartigen Applikationsweg eine ausreichend reproduzierbare Wirkkinetik erreicht werden kann, bleibt abzuwarten. Auf dem Internationalen Diabetes-Kongreß in Mexiko 2000 wurde bereits über ein weiteres, kleines synthetisches Molekül berichtet, welches ebenfalls durch Aktivierung des Insulinrezeptors eine Insulinwirkung entfaltet [Ding et al., 2000].

### **Fazit für die Praxis**

Es gibt für Diabetiker nicht das eine Insulin, das für alle optimal ist. Erfahrung mit allen Präparaten ist hilfreich, um möglichst schnell das für den individuellen Patienten geeignetste Insulin bzw. die günstigste Kombination verschiedener Präparate zu finden.

Aus: Diabetologie Kompakt 2.5 Insulin