

Umstellungsempfehlungen beim Entfall der tierischen Insuline der Fa. Berlin-Chemie AG

Aufgrund von Nebenwirkungsmeldungen entschied das BGA mit Schreiben vom 26. Juli 1988, Geschäftszeichen GV 7-7251-01-19571/8, dass folgender Warnhinweis in die Packungsbeilagen für Humaninsuline aufzunehmen sei:

„Auch nach einem Wechsel von tierischem auf menschliches Insulin sind schwere Unterzuckerungen vorgekommen, die die Patienten nicht deutlich genug herannahen gefühlt haben. Daher muß jede Umstellung auf Humaninsulin medizinisch begründet sein.“

Nicht nur die Hypoglykämieproblematik ist Anlass zu bezweifeln, dass das Humaninsulin für alle Diabetiker die tierischen Insuline ersetzen kann. Schon beim Beantragen der Zulassung wurde eine Studie eingereicht, bei der von 112 bisher Behandelten von 7 Patienten mindestens 4 wegen medizinischer Gründe auf tierische Insuline zurückgestellt werden mussten:

“Seven were terminated prior to 3 months of therapy for various reasons, including patients decision due to mental deterioration and weight loss, inability to control diabetes (2 patients), multiple episodes of nausea and vomiting and development of lipohypertrophy, disqualification due to use of animal-source insulin, and one report of polyarthritis an fasciitis. One of the 7 was terminated due to probable postviral polyneuropathy; association with HI therapy cannot be ruled out.”²⁶

Verwunderlich ist m.E., dass sich die Zulassungsbehörde anscheinend nicht dafür interessiert hat, wie der Verlauf bei diesen Diabetikern im weiteren war. Wenn die Beschwerden dann verschwunden wären, hätte zumindest der Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation geäußert werden müssen. Bei einer Reversibilität wären die Betroffenen vermutlich auch zu einer doppelblinden Reexposition zu motivieren gewesen, womit der Zusammenhang hätte ausgeschlossen oder bewiesen werden können. Inzwischen sind mir 2 Betroffene bekannt, die ihre Gelenkbeschwerden nach Rückstellung auf tierische Insuline verloren. Einer war zuvor in der Zeit der Humaninsulin-Behandlung wegen dieser Beschwerden sogar berufsunfähig geworden. Nachdem ich jetzt von einer Betroffenen erfahren habe, dass sie immunologisch nachweisbar gegen Humaninsulin, nicht aber gegen Schweineinsulin allergisch ist, und sie bei einer Infusion mit Humaninsulin einen anaphylaktischen Schock entwickelte und Ihr vom BfArM mitgeteilt wurde, dass ihm mehrere allergische Reaktionen und auch zwei weitere anaphylaktische Schocks von diesem humanen Normalinsulin vorliegen (Dr. J. Seebeck, 25.11.04), habe ich die Arbeitshypothese, dass die langjährig mit Schweineinsulin Behandelten für dieses Präparat eine Immuntoleranz entwickelten, sie dann bei der Verwendung von Humaninsulin eine Boosterung ihrer bei Krankheitsbeginn vorhandenen Insulinautoantikörper durchmachen können. So könnten auch die oben geschilderten Gelenkbeschwerden ein Ausdruck einer Immunkomplexarthritis sein.

Auch damals lagen schon Berichte über eine geringere Hypoglykämie-Wahrnehmung unter Humaninsulin und tlw. verminderter Gegenregulationshormone unter Humaninsulin der amerikanischen Zulassungsbehörde vor:

„5 insulin dependent diabetics received insulin dosages calculated through use of a glucose-controlled insulin infusion system. Insulin requirements did not differ between the HI and the PPI groups. Moreover, glucose requirements were indistinguishable whether HI or PPI was administered. Symptoms of hypoglycemia in the HI group were significant less intensive than in the PPI group.“²⁷

....

“In none of the Studies described above are adverse reactions reported. There is evidence from a singles study (Schluter et al., above) that in normal volunteers with blood glucose levels maintains by a glucose clamp, HI administration does not induce hGH and cortisol release as seen with PPI. Although insulin is used diagnostically as a provocative test for pituitary release of hGH the phenomenon described by Schluter et al. is unlikely to be important clinically: this is evident from the study by Raptis et al., above, in which HI induced hGH at the same levels as PPI in patients not having their blood glucose maintained mechanically.“²⁷

Ob sich die Wirkungen von Human- und Schweineinsulin wirklich unterscheiden z.B. auf den Ionentransport durch Membranen¹⁰, durch unterschiedliche Affinitäten am Insulin-Rezeptor an Schweinehirn²⁵, auf neuronale Funktionen in der Unterzuckerung¹¹ aber auch bei normnahen Werten²¹, muss leider wegen fehlender bestätigenden Untersuchungen doch offen bleiben. Trotz vieler Anstrengungen waren die Hintergründe der Klagen einzelner Patienten über Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen nicht eindeutig zu klären. Auf die Arbeit von Jakober et al. möchte ich in diesem Zusammenhang verweisen¹⁷, in der auch die kontroverse Diskussion Ende der 80er Jahre reflektiert wird. Da gerade die cerebralen Leistungen für die Energieversorgung des gesamten Körpers eine entscheidend steuernde Wirkung besitzen¹⁹, können die zitierten Arbeiten Hinweise für hypothetische Erklärungsmöglichkeiten auf unterschiedliche Weise darstellen. Wir hatten bei Patienten, die über ein solches Problem geklagt hatten, nach der Rückumstellung nur noch weniger als ein Zehntel der schweren Hypoglykämien im Gegensatz zu der Zeit unter Humaninsulin^{31,12} feststellen müssen. Das in solchen Situationen empfohlene Blutglukose-Wahrnehmungstraining kann die Anzahl der schweren Hypoglykämien nicht einmal halbieren⁴. Unsere Beobachtungen bezogen sich sowohl auf gentechnisch als auch semisynthetisch hergestellte Präparate. Zwei Metaanalysen zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen unter Humaninsulin zeigen die Ungeklärtheit des Problems deutlich^{1,20}:

„This remaining uncertainty makes it essential that insulin from animal sources continues to be available so that clinicians and patients may retain this choice of treatment.“¹

“A comparison of the effects of human and animal insulin as well as of the adverse reaction profile did not show clinical relevant differences. Many patient-oriented outcomes like health-related quality of life or diabetes complications and mortality were never investigated in high-quality randomised clinical trials. The story of the introduction of human might be repeated by contemporary launching campaigns to introduce pharmaceutical and technological innovations that are not backed up by sufficient proof of their advantages and safety.“²⁰

Obwohl die amerikanische Zulassungsbehörde den allgemeinen Warnhinweis beim Wechsel jeglicher Insulinsorte für Hypoglykämien in der Packungsbeilage als ausreichend erachtete, entschied sich die Fa. Lilly in m.E. sehr verantwortungsbewusster Weise für folgenden Warnhinweis, der die Patientenbeschwerden adäquat ernst nimmt:

„A few patients who experienced hypoglycemic reactions after transfer from animal-source insulin to human insulin have reported that the early warning symptoms of hypoglycemia were less pronounced or different from these experienced with their previous insulin.“²⁸

Umstellungsempfehlungen

Berlin-Chemie stellt bis dato Insuline vom Tier her, obwohl dies nicht mehr kostendeckend möglich ist. Erst vor dem Hintergrund behördlicher Auflagen musste Berlin-Chemie sich leider entscheiden, den Vertrieb Ihrer Insuline vom Schwein zum 15. März 2005 einzustellen. Im Interesse der Patienten hat Berlin-Chemie nach Alternativen für die betroffenen Patienten gesucht und mich daher gebeten, geeignete Umstellungsempfehlungen zu erarbeiten. Zusätzlich informiert Berlin-Chemie gezielt und umfangreich Therapeuten, Apotheker, Großhandel und Patienten. Gerade bei den z.Zt. noch mit tierischen Insulinen Behandelten - die Ersteinstellungen auf Insulin erfolgen seit mehr als einem Jahrzehnt in Deutschland sicher fast ausschließlich mit Human- oder Analog-Insulinen - handelt es sich in der Regel um Patienten mit längerer Diabetesdauer, bei denen erfahrungsgemäß sowieso schon ein höheres Risiko für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen besteht. Deshalb soll in der leider aus wirtschaftlicher Notwendigkeit (s. vorausgehenden Artikel zur Insulintabelle XII/2004)¹⁶ vorgesehenen Einstellung der Vermarktung tierischer Insuline der Fa. Berlin-Chemie AG kein Wechsel auf Humaninsuline empfohlen werden.

Vorausgeschickt soll für die erforderlichen Umstellungen zum einen der Hinweis, dass sie möglichst in Lebensphasen erfolgen sollten, die genügend Möglichkeiten für eine intensivere Blutzucker-Selbstkontrolle zulassen.

In der Umstellungszeit empfehlen sich folgende routinemäßigen BZ-Kontrollen:

- 1.) Nü. / vor dem Frühstück
 - 2.) 2 Std. ppr / vor der Zwischenmahlzeit
 - 3.) mittags / vor der Mahlzeit
 - 4.) 2 Std. ppr / vor der Zwischenmahlzeit
 - 5.) vor dem Abendbrot
 - 6.) vor dem Schlafen / vor der Spätmahlzeit
- sporadisch zwischen 2 und 3 Uhr**

Zum anderen sollen auf einige grundsätzliche Überlegungen zur Insulinresorption nach subkutaner Injektion hingewiesen werden. Wirkbeginn und Wirkdauer der Insuline unterliegen u.a. einer Dosisabhängigkeit. „Faustregel“: Eine dreifache Insulindosis wirkt doppelt so lange. Die Insulinresorption ist von der Durchblutung des subkutanen Fettgewebes abhängig. Diese wiederum von der Umgebungstemperatur, je wärmer desto schneller mit kürzerer Wirkdauer, der emotionalen Lage, je stressiger desto langsamer mit längerer Wirkdauer, und der Muskelarbeit des entsprechenden Körperteils, je stärker desto schneller mit kürzerer Wirkdauer. Die Resorptionsgeschwindigkeit kann darüber hinaus intraindividuell um ca. 25 % schwanken, interindividuell sogar um ca. 50%. Dies trägt zu unvorhergesehenen Blutzuckerschwankungen bei und ist mit ein Grund dafür, dass nicht alle Diabetiker mit den selben Insulinsorten gleich gut zurechtkommen. Daraus wird auch verständlich, dass die hier gegebenen Empfehlungen nur einer durchschnittlichen Erwartung entspricht und im konkreten Fall individuell angepasst werden müssen. Durch unterschiedliche Galeniken lässt sich die Resorptionsgeschwindigkeit des Insulins aus den Spritzstellen beeinflussen. Alle natürlichen, unverzögerten = „Alt“- oder „Normal“-Insuline müssen zur Resorption um das 10.000- bis 100.000-fache durch die Gewebsflüssigkeit verdünnt werden, damit die Insuline, die in den üblichen U-40- (=40 IE/ml) oder U-100- (= 100 IE/ml) Konzentrationen als Hexamere, d.h. sechs zusammengelagerte Insulinmoleküle, vorliegen, zur Resorption in ausreichend kleine Einheiten zerfallen. Üblicherweise wird deswegen bei den Normalinsulinen mit einer

Resorptionsverzögerung von einer Viertelstunde nach der erfolgten s.c.-Injektion gerechnet. Bei dem höherkonzentrierten U-100-Insulin eher etwas mehr als bei der U-40-Konzentration, wie sie den tierischen Insuline der Fa. Berlin-Chemie entspricht.

Übersicht über die Umstellungen

Insuline der Firma Berlin-Chemie AG

Präparat	Lösung/Suspension	pH	Depotträger/ml	Konserveierungsmittel: mg/dl	Sonstige Hilfsstoffe (mg/dl)	Konzentration: I.E./ml
Insulin SNC	Lösg.	7,3	-	m-Cresol: 2,7	NaH ₂ PO ₄ , Glycerol	40
Insulin S	Lösg.	3,5	-	MHB: 1	Glukosemonohydrat (54)	40
B-Insulin S	Lösg.	3,2	Surfen 0,16	MHB: 1	Glukosemonohydrat (40)	40
B-Insulin SC	Lösg.	3,2	Surfen 0,167	MHB: 1	Glukosemonohydrat (54)	40

Zur Verfügung stehende Schweineinsuline

Präparat	Anteil kurz wirkendes Insulin %	Lösung/Suspension	pH	Depotträger: mg/dl	Konserveierungsmittel: mg/dl	Sonstige Hilfsstoffe (mg/dl)	Abkürzung Konzentration
Humalog ¹	100	Lösg.	7,0-7,8	-	m-Cresol: 3,15	Glycerol, Zinkoxid, Na ₂ HPO ₄	A U ¹⁰⁰
Hypurin Porcine Neutral ²	100	Lösg.	6,9-7,8	-	Phenol: 0,65; m-Cresol: 1,6	Glycerol, NaH ₂ PO ₄	HPN U ¹⁰⁰
Hypurin Porcine 30/70 Mix ²	30	Susp. ⁴	6,9-7,8	Protaminsulfat, ZnCl ₂	Phenol: 0,65; m-Cresol: 1,6	Glycerol, NaH ₂ PO ₄	HPM U ¹⁰⁰
Hypurin Porcine Isophane ²	<2,5	Susp. ⁴	6,9-7,8	Protaminsulfat, ZnCl ₂	Phenol: 0,65; m-Cresol: 1,6	Glycerol, NaH ₂ PO ₄	HPI U ¹⁰⁰
Semilente MC ³	-	Susp. ⁴	7,3	Zn-(Ac) ₂ : 0,26	MHB: 1	Natriumchlorid, Natriumacetat	S U ⁴⁰

¹ Hersteller: Lilly – wurde gewählt, da die längsten Erfahrungen und die wenigsten Indikationsbeschränkungen für kurzwirkende Analoga beim Humalog vorliegen.

² Hersteller: CP Pharmaceuticals Ltd. Wrexham, UK – wurde gewählt, da diese Firma auch von Diabetikerorganisationen in der Schweiz, England, USA, Kanada und Australien unterstützt wird und bei Anschluss der deutschen Betroffenen, er die Insuline evtl. langfristiger liefern kann.

³ Hersteller: Novo Nordisk – wurde gewählt, da das Semilente MC für das Dawn-Phänomen eine spezifisch geeignete Galenik hat³ und es in Deutschland zugelassen ist.

⁴ Im Gegensatz zu den Verzögerungsinsulinen der Fa. Berlin-Chemie müssen diese Insuline in Fläschchen zwischen den Handflächen gerollt und im Pen geschüttelt werden bis es gleichmäßig trübe ist. Sonst kann es zu gravierenden Dosierungsfehlern kommen!

Umstellung der Normalinsuline

Insulin SNC Berlin-Chemie

Insulin S Berlin-Chemie

HPN U¹⁰⁰ dosisgleich (evtl. geringfügig langsamere und längere Insulinwirkung aufgrund der höheren Konzentration

A U¹⁰⁰ bei Nichterreichen der Zielwerte ppr. Je nach Ausmaß der Abweichung reduzierte Dosis. Vorsichtiger Beginn ist z.B. 60 %

Umstellung von Insulin SNC Berlin-Chemie:

Für dieses Insulin bietet sich eine Umstellung auf das Hypurin Porcine Neutral der englischen Fa. CP Pharmaceuticals Ltd., Wrexham, mit englischer Packungsbeilage oder ihrer Schweizer Niederlassung CP Pharma Schweiz AG, Münchenstein, mit deutschem Beipackzettel an. Es ist bis auf die höhere U100-Konzentration von identischer Galenik und sowohl in 10 ml Fläschchen als auch in 3 ml Pen-Kartuschen (in der Schweiz vermutlich nur noch vorübergehend als 1,5 ml Penkartuschen) jeweils für Pens der des englischen Penfabrikanten Owen Mumford (bei 3ml z.B. Berlipen) über eine Auslandsapotheker erhältlich. Wie oben dargestellt muss mit einer geringfügig langsameren und damit auch geringfügig längeren Insulinwirkdauer gerechnet werden. Meist wird diese Umstellung aber dosisgleich erfolgen können. Diejenigen, die das Insulin, wie seit der Rücknahme des H-Tronin® 40 von mir empfohlen wurde¹⁵, für eine U-40-Insulinpumpe benötigen, sind leider gezwungen, die U-40-Konzentration mit 4 Teilen U-100-Insulin und 6 Teilen „Insulin“ ohne Insulin – also der Verdünnungslösung für Insulin herzustellen zu lassen. Es sei dafür auf das Hypurin Porcine Neutral verwiesen, das mit „HOE 31 – Placebolösung“ der Fa. Aventis vom Apotheker verdünnt werden kann.

Umstellung von Insulin S Berlin-Chemie

Ein Insulin mit dieser sauren Galenik ist meines Wissens weltweit nicht mehr erhältlich. Daher muss auch auf ein neutrales Schweineinsulin umgestellt werden. Auch dafür bietet sich das Hypurin Porcine Neutral an. Studien zu derartigen Umstellungen sind m.E. nicht bekannt. In der Insulintabelle der Deutschen Diabetes-Gesellschaft mit Stand 1994²³ finden sich die Wirkzeiten eines dem englischen Insulin entsprechenden der Fa. Novo Nordisk, dem inzwischen auch aus dem Markt genommenen Velasulin (PP) 100 I.E./ml. Daraus werden in folgender Tabelle die auf den Herstellerangaben beruhenden Wirkzeiten im Vergleich zu dem Insulin S Berlin-Chemie und diesem Insulin galenisch identischen Insulin S Hoechst dargestellt sowie die Firmenangaben der englischen Insuline:

	Spritz-Eß-Abstand	Wirkungseintritt nach	Wirkdauer
Insulin S Berlin-Chemie	15-30 min	30 min	bis 6 Std.
Insulin S Höchst	15-20 min	30 min	5 bis 8 Std.
Velasulin (PP) 100 I.E./ml	15-30 min	30 min	bis 8 Std.
Hypurin Porcine Neutral		30-60 min	6 bis 8 Std.

Die angegebenen Unterschiede bei identischer Insulingalenik, die sich auch bei den Verzögerungsinsulinen in der Tabelle finden, sind Ausdruck unterschiedlicher Probandenkollektive und Versuchsbedingungen in den einzelnen Zulassungsstudien. Theoretisch müsste sich eine etwas langsamere Resorption und längere Wirkdauer ergeben, da U-40-Insuline nur etwas weniger verdünnt werden müssen, um in die resorbierbaren Di- und Monomere zu zerfallen. Nach klinischer Erfahrung sollte m.E. dennoch dosisgleich umgestellt werden. Anpassungsnotwendigkeiten können sich evtl. aus den weiteren Blutzucker-Kontrollen ergeben. Leider entfällt mit dem Insulin S Berlin-Chemie das einzige Schweine-Normalinsulin mit dem Desinfektionsmittel Solbrol (MHB = Methyl-4-Hydroxybenzoat). Alle anderen kurz wirkenden Insuline enthalten m-Cresol tlw. auch mit Phenol gemischt. Diejenigen, die gegen diese Desinfektionsmittel allergisch sind, sollten die

Zeit nutzen, für die sie noch das Insulin S Berlin-Chemie haben, um sich desensibilisieren zu lassen. MHB wird nur noch für die zinkverzögerten Insuline verwendet.

Umstellungen von B-Insulin S Berlin-Chemie und B-Insulin SC Berlin-Chemie

B-Insulin S Berlin-Chemie

HPM U¹⁰⁰ Dosen um ca. 20 % reduzieren: KH- Anteil nachmittags ↓ ↓ zu den anderen Zeiten unverändert

HPN U¹⁰⁰ 25 % der vorherigen Verzögerungsinsulin-Dosis
 + **HPI U¹⁰⁰** 75 % der vorherigen Verzögerungsinsulin-Dosis

A U¹⁰⁰ 20 % der vorherigen Verzögerungsinsulin-Dosis
 + **HPI U¹⁰⁰** 80 % der vorherigen Verzögerungsinsulin Dosis

Zu hohe Nü-BZ: abends 25 % **HPN U¹⁰⁰** und spät 75 % **HPI U¹⁰⁰** unter Erhöhen der Spätmahlzeit; weiterhin hohe Nü-BZ oder nächtl. Hypos: zum Abend **A U¹⁰⁰** in evtl. etwas reduzierter oder spät **S U⁴⁰** in ca. um 50% reduzierter Dosis. Evtl. bei Letzterem morgendliches Verzögerungsinsulin etwas anheben.

Bei zu hohem ppr-BZ

B-Insulin SC Berlin-Chemie

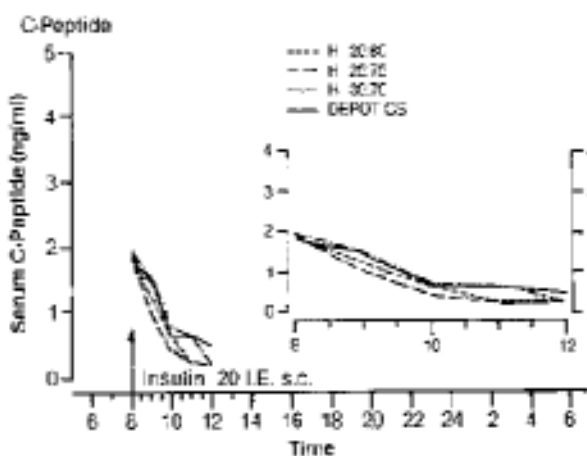
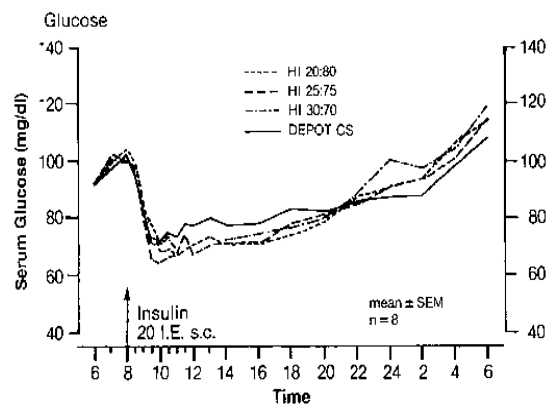
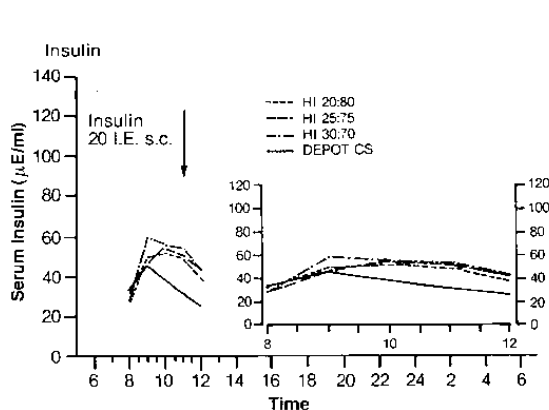
Beide Insuline unterscheiden sich nur in der gering unterschiedlichen Menge von entweder 40 mg Glukosemonohydrat (B-Insulin S Berlin-Chemie) oder 54 mg Glukosemonohydrat (B-Insulin SC Berlin-Chemie) zur Herstellung einer isotonen Lösung sowie in den Zusätzen von entweder 0,16 mg Aminoquinurid (B-Insulin S Berlin-Chemie) oder 0,167 mg Aminoquinurid (B-Insulin SC Berlin-Chemie) als Verzögerungssubstanz (Surfen). Da sich diese geringen Änderungen in der Wirkkinetik nicht auswirken, sollen für beide die identische Empfehlung zur Umstellung gegeben werden.

In der schon zitierten Insulintabelle der DDG²³ finden sich folgende Wirkangaben zu den im weiteren erwähnten Insulinen – zusätzlich sind die Firmenangaben für die englischen Verzögerungsinsuline dargestellt:

	Spritz-Eß-Abstand	Wirkungseintritt nach	Wirkdauer
B-Insulin S Berlin-Chemie	30-45 min	60 min	10 bis 14 Std.
B-Insulin SC Berlin-Chemie	30-45 min	60 min	10 bis 14 Std.
Depot-Insulin S Höchst	30-45 min	60 min	10 bis 16 Std.
Depot-Insulin Höchst (v. Rind)	30-45 min	60 min	10 bis 16 Std.
Insulin Insulatard MC 40 IE/ml	45 min	90 min	bis 24 Std
Insulatard Human 40 IE/ml (ge)	45 min	90 min	bis 24 Std
Berlinsulin H Basal U40	30-45 min	30-60 min	18-20 Std.
Semilente MC 40 IE/ml	45	90 min	16 Std.
Hypurin Porcine 30/70 Mix		Innerhalb von 2 Std.	Bis zu24 Std
Hypurin Porcine Isophane		Innerhalb von 2 Std.	Bis zu24 Std

Das Depot-Insulin S Hoechst wurde in die Tabelle aufgenommen, da es die identische Galenik von B-Insulin SC Berlin-Chemie besitzt und es einige Vergleichsstudien im Rahmen einer Umstellung auf humane NPH-Mischinsuline ebenso wie beim Depot-Insulin vom Rind gibt, das Insulatard MC als Beispiel für ein NPH-Insulin vom Schwein und im Vergleich dazu die Wirkdaten des entsprechenden Humaninsulins, Insulatard Human 40 IE/ml (ge). Auch hier sieht man, wie unterschiedlich die Angaben trotz identischer Galenik ausfallen am Beispiel der Angaben zum NPH-Humaninsulin der Fa. Berlin-Chemie, Berlinsulin H Basal U40. Eindeutig ist, dass NPH-Insuline eine deutlich längere Wirkzeit haben als Surfeninsuline. Ein in etwa zum Surfeninsulin gleich lang wirkendes Verzögerungsinsulin ist das zinkverzögerte Schweineinsulin Semilente MC. Wegen seines sehr langsamen Wirkbeginns – auch gegenüber den NPH-Insulinen, trotz tlw. anderer Firmenangaben – ist es den Surfeninsulinen doch unähnlicher als ein NPH-Insulin. Alle anderen Verzögerungsinsuline wirken mindestens so lange wie ein NPH-Insulin und sind daher nicht als primär besser geeignet zur Umstellung vom B-Insulin S/SC Berlin-Chemie anzusehen.

Mit Einführung der Humaninsuline hat die Fa. Hoechst (z.Zt. Aventis) Vergleichsuntersuchungen durchführen lassen, welches Mischungsverhältnis von humanem Normalinsulin und humanen NPH-Insulin dem Wirkverlauf des Depot-Insulin S Höchst am nächsten kommt. Sie fanden das Mischungsverhältnis 25 % Normal Insulin und 75 % NPH-Insulin am besten. Diese Daten liegen mir nicht vor. Eine dem entsprechende Untersuchung, allerdings nicht mit den Humaninsulinen der Fa. Hoechst, sondern denen der Firmen Lilly und Berlin-Chemie, wurde von Weinges et al.³² durchgeführt. Die entsprechenden Abbildungen zeigen für die Insulinverläufe für diese Mischung den ähnlichsten Verlauf vor allem in dem besonders wichtigen Anfangsbereich. Die BZ-Verläufe und die des C-Peptids widersprechen der Entscheidung zu diesem Mischungsverhältnis zumindest nicht, sie scheinen alle ähnlich. Die Abbildungen werden im folgenden eingefügt:



Im Gegensatz zu der dargestellten kurzen Wirkdauer des Surfeninsulins zeigte sich in einer tatsächlich durchgeführten Umstellung vom Rinderinsulin Depotinsulin Hoechst mit den selben Wirkangaben wie die für das Depot-Insulin S erstaunlicherweise, dass die Insulinwirkdauer der 25/75 Mischung, des Depot H, zumindest bei kleineren Dosen nicht ausreichend lange war, so dass dann die abendliche Gabe auf ein reines NPH-Insulin, das Basal H, umgestellt wurde²². Vorstellbar erscheint, dass das Rinderinsulin durch die Bindung an entsprechende Antikörper vor seinem Abbau geschützt und aus dieser Bindung tlw. verzögert freigesetzt wird. Empfohlen wurde dafür evtl. auch die Auftrennung des Mischinsulins abends in Normalinsulin zum Abendbrot und das NPH-Insulin zur Nacht. Wegen der Wirkdauer des Normalinsulins von bis zu 8 Stunden und der relativ starken Anfangswirkung des NPH-Insulins kann letzteres gelegentlich nicht so stark angehoben werden, dass zufriedenstellende Nüchternblutzuckerwerte ohne nächtliche Unterzuckerungen erreicht werden. Hier könnte sich entweder der Austausch des NPH-Insulins gegen das Semilente MC anbieten, allerdings in einer um ca. 30 % reduzierten Dosis mit einer evtl. Dosiserhöhung des morgendlichen NPH-Insulins – wegen der kürzeren Wirkdauer des Semilente MCs steht relativ zur Gesamtdosis mehr des zu diesem Zeitpunkt gespritzten Insulins in der Nacht zur Verfügung oder als zweite Möglichkeit für das Abendbrot ein kürzer wirkendes Analoginsulin, das sich dann nicht mehr mit dem NPH-Insulin überlagert.

Blutzucker		HPN U 100	A U 100
unter dem Zielbereich		evtl. nach Mahlzeit	nach der Mahlzeit
im Zielbereich		15'	0'
> 6,7	> 120	30'	15'
> 8,9	> 160	45'	30'
> 11,1	> 200	60'	45'
> 16,7	> 300	mindestens 60'	

Die Verzögerungsinsuline sind für den Beginn der Insulinwirkung nicht relevant und können daher zusammen mit den kurzwirkenden injiziert werden. Für manche der auf eine konventionelle Insulintherapie mit den B-Insulinen eingestellten Patienten wird eine Therapie mit zwei verschiedenen Insulinen nicht gangbar sein. Dann wird sich eine am ehesten eine dosisgleiche Umstellung auf Hypurin Porcine

30/70 Mix (U100) der englischen Fa. CP Pharmaceuticals Ltd., Wrexham, oder ihrer Schweizer Niederlassung CP Pharma Schweiz AG, Münchenstein, empfehlen. Dabei wird jedoch eine Anpassung der Ernährungsverteilung über den Tag notwendig: vormittags, abends und zur Spätmahlzeit mehr Kohlenhydrate und nachmittags weniger. Vorstellbar wäre auch eine um ca. 20 % reduzierte Dosis mit gleichbleibender KH-Menge vormittags und abends und evtl. sogar Streichung einer KH-haltigen Nachmittagsmahlzeit.

Nach meiner Erfahrung werden auch mit individuellen Mischungen von Normalinsulin und NPH-Insulin nur selten zufriedenstellende Postprandialwerte erreicht. Wir mussten bei der üblichen konventionellen intensivierten Insulintherapie in der Regel das morgendliche Verzögerungsinsulin auf den Mittag verschieben oder sogar ganz entfallen lassen, um genügend Normalinsulin für die Senkung des Postprandialwerts ohne Hypoglykämien am späten Vormittag spritzen zu können. Erheblich besser gelingt dies mit den kurz wirkenden Analoginsulinen. In welcher Dosis sie zu dem morgendlichen oder auch sonst zum NPH-Insulin hinzugespritzt werden sollten ist von dem Ausmaß abhängig, mit dem sich die Postprandialwerte von dem Therapieziel unterscheiden. Wichtig bei diesen Analoga ist eine Verkürzung des Spritz-Ess-Abstandes. Unsere Empfehlung lautet der auch bei Normalinsulin immer BZ-abhängige Spritz-Ess-Abstand sollte bei den kurzwirkenden Analoga verkürzt, z.B. halbiert werden. Bei hohen Blutzucker-Werten sind die angegebenen Spritz-Ess-Abstände für die Normalinsuline in der Regel nicht ausreichend. Längere Zeiten sind jedoch nicht praktikabel.

Zum Schluss noch eine Anmerkung zu den Therapiezielen. Selbstverständlich ist, dass die Therapie zum Erhalt bzw. Erreichen der möglichst normalen Leistungsfähigkeit führen soll. Gefährdet ist diese Leistungsfähigkeit einerseits in einer akuten Entgleisungen und durch eine langfristig nicht ausreichende Stoffwechseleinstellung. Auf Grund der Ergebnisse von DCCT²⁹ und der UKPDS³⁰ wird heute eine normnahe BZ-Einstellung gefordert. Was ist normnah? Die WHO hat 1985 folgende BZ-Werte als normal definiert: Nüchtern: 3,3-5,6 mmol/l bzw. 60-100 mg/dl und als weiteren Wert den zwei Stunden nach einer Mahlzeit mit 3,3-7,7mmol/l bzw. 60-140 mg/dl³³. Hier sind nur die kapillaren Vollblutwerte zitiert, da sich m.E. empfiehlt, nur diese im Gespräch mit Patienten zu verwenden. Die in Deutschland gebräuchlichen Selbstkontroll-Messgeräte zeigen ja überwiegend Vollblutwerte an. Von Plasma- oder Serum-Blutzuckerwerten sollten etwa 10 % abgezogen werden - wie sich auch aus den Tabellen der WHO ergibt. Die WHO empfahl 1985 bei der Diabeseinstellung, Werte unter 3 mmol/l bzw. 55 mg/dl nicht mehr zu erlauben. Diese Angabe der WHO³³ ist m.E. als zu weitgehend zu bezeichnen. Sie gründet sich sicher darauf, dass erst bei dieser Grenze Nicht-Diabetiker Hypoglykämiesymptome entwickeln und trägt der inzwischen bekannten normalen Regulierung des BZ-Stoffwechsels bei Gesunden auf abfallende Blutzuckerwerte mit einer von der Blutzuckerhöhe abhängigen Reduzierung der Insulinproduktion der Betazellen und Erhöhung der Gegenregulationshormone bei Vollblutzuckerwerten von umgerechnet 3,4 mmol/l bzw. 61mg/dl¹⁸ und 3,6 mmol/l bzw. 65 mg/dl⁹ und messbarer Einschränkungen der kognitiven Funktion bei 2,8 mmol/l bzw. 51mg/dl¹⁸ bis 3,6 mmol/l bzw. 65 mg/dl⁹ noch nicht Rechnung. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft^{7, 8} finden sich nur für den Typ 1 Diabetes Blutzucker-Zielwerte von präprandial: 5,1-6,7 mmol/l bzw. 91-120 mg/dl, 2 h postprandial 5,6-11,1 mmol/l bzw. 100-200 mg/dl und vor dem Schlafen 6,1-7,5 mmol/l bzw. 110-135 mg/dl. Dem gegenüber empfiehlt die Amerikanische Diabetes Gesellschaft deutlich näher am Normbereich liegende Werte² (erneut mit minus 10 % auf Vollblutwerte umgerechnet): Präprandial: 4,5-6,5 mmol/l bzw. 81-117mg/dl und postprandial: < 9 mmol/ bzw. < 162 mg/dl. M.E. hatte 1985 die Deutsche Diabetes-Gesellschaft die besten Ziel-Werte für den Blutzucker mit 70-160 mg/dl bzw. 3,3-8,9 mmol/l vorgegeben⁶. Daher halte ich folgende als normnah anzustrebende Ziele für sinnvoll:

Blutzucker in: mmol/l - mg/dl	Gerade noch tolerierbar*		Unterer Zielwert		Oberer Grenzwert	
Nüchtern und Präprandial	4	72	4,4	80	6,7	120
2 Std. postprandial ohne Zwischenmahlzeit	individuell	individuell	4,4	120	8,9	160
2 Std. postprandial mit Zwischenmahlzeit	4	72	4,4	80	6,7	120
Vor dem Schlafengehen	individuell	individuell	6,7	120**	8,9	160
Zeitpunkt	*Bei Einhaltung dieser Werte Besserung von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen bewiesen ⁵ **Selbst bei CSII-Patienten empfehlenswert ²⁴					

Auch für diejenigen, die zum Glück keine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen haben, lohnt das Einhalten des Grenzwertes von 4 mmol/l bzw. 72 mg/dl. Sie sollten gar nicht erst eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung entwickeln, um diese Werte einhalten zu müssen. Wichtig erscheint mir auch die Angabe, dass die Zielwerte nur in etwa 80 % erreicht werden müssten. Sehr viele Diabetiker sehen einen nicht erreichten Zielwert als ihr Versagen an und sind psychisch sehr belastet. So wird auch von ärztlicher Seite dargestellt, dass Abweichungen vorkommen können. Es können durchaus auch nicht bemerkte oder

vorhersehbare Einflüsse trotz eingehaltener Empfehlungen das Erreichen der Ziele unmöglich machen. Ein weiteres Ziel soll damit auch ermöglicht werden. Das Einhalten der Blutzuckerziele soll der körperlichen Gesundheit dienen. Die Gesundheit ist aber durchaus auch auf anderen Ebenen definiert, wie z.B. die der seelischen oder sozialen Ebene. Hier kann es durchaus einmal sinnvoll sein, auch als „Schulmediziner“ Abwägungen zwischen diesen Gesundheitsebenen zu gestatten¹⁴.

Diese normnahen Blutzuckerwerte müssen nur diejenigen erreichen, die eine ausreichend lange Lebenserwartung besitzen, um ein Risiko für die Entwicklung von Folgeerkrankungen zu haben. In ihren Prozessstandards hat die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Diabeteskliniken folgendes ausgeführt:

„Unter Berücksichtigung eines erhöhten individuellen Risikos bei einer Insulintherapie durch hohes Alter, Multimorbidität und ähnlichem, aber ohne typische Beschwerden oder Befunde (z. B. Exsikkose) durch die Hyperglykämie, evtl. erst Indikation zur Insulinbehandlung bei Nüchternblutzuckerwerten über 140 mg/dl oder postprandialen Blutzuckerwerten über 250 mg/dl bei dem Ziel Symptomfreiheit und nicht mehr Vermeiden von Folgeerkrankungen.“¹³

Ist der Betreffende in einer solchen Situation, sollte sicher auch eine Insulinbehandlung wenigstens diese Werte einhalten.

Diese Empfehlung wurde im Rahmen der Beratertätigkeit für die Firma Berlin-Chemie AG erarbeitet.

Für Rückfragen steht zur Verfügung:

Dr. med. Ernst v. Kriegstein
Lyraweg 1
D 29549 Bad Bevensen
Tel.: 05821 14 70
Fax: 05821 4 14 16
e-Mail: ernst@kriegstein.de

¹ Airey CM, Williams DDR, Martin PG, Bennett CMT, Spoor PA. Hypoglycaemia induced by exogenous insulin - "human" and animal insulin compared. *Diabetic Medicine* **17** (2000) 416-432

² **19**American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, **27** Suppl. 1 (2004) S15-S35

³ Berger W: Rationale Grundlagen der Insulintherapie. *Akt. Endokr. Stoffw.* **11** (1990) 203-211

⁴ Cox JD, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W: Blood Glucose Awareness-Training (BGAT-2). *Diabetes Care* **24** (2001) 637–642

⁵ **21**Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel A: Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* **344** (1994) 283-87

⁶ DDG: Therapie des Diabetes mellitus: Einstellungskriterien und Erfolgskontrollen. *Diabetologie-Information* **7/2** (1985) 14-18

⁷ DDG: Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetes und Stoffwechsel* **12** Suppl. 2 (2003) 11-31

- 8 DDG: Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Diabetes und Stoffwechsel **12** Suppl. 2
(2003) 47-66
- 9 De Feo P, Gallai V, Mazzotta G, Crispino G, Torlone E, Periello G, Ventura MM,
Santeusano F, Brunetti P, Bolli B: Modest decrements in plasma glucose concentration
cause early impairment in cognitive function and later activation of glucose
counterregulation in the absence of hypoglycemic symptoms in normal man. J Clin
Invest **82** (1988) 436-444
- 10 Heine RJ, Ponchner M, Hanning I, Home PD, Brown M, Williams D, Alberti KGMM: A
comparison of the effects of semisynthetic human insulin and porcine insulin on
transmembrane ion shifts and glucose metabolism during euglycaemic clamping. Acta
endocr **106** (1984) 241-247
- 11 Heine RJ, Ponchner M, Hanning I, Home PD, Brown M, Williams D, Alberti KGMM: A
comparison of the effects of semisynthetic human insulin and porcine insulin on
transmembrane ion shifts and glucose metabolism during euglycaemic clamping. Acta
endocr **106** (1984) 241-247
- 12 Kriegstein E v: Human insulin and hypoglycaemia. Letter; Lancet **340** (1992) 302
- 13 Kriegstein E v, Zillesen E: Oral nicht mehr ausreichend behandelbarer Diabetes.
Diabetes und Stoffwechsel **7** Suppl. 2 (1998) 31-33
- 14 Kriegstein E v: Mehr Wissen für Typ-I-Diabetiker. Hrsg. Deutscher Diabetiker Bund
Kirchheim Verlag Mainz 2. Aufl. S: 59-60; 1994
- 15 Kriegstein E v: Insulin-Tabelle XI/2002. Der Allgemeinarzt **19** (2002) 1492-1494
- 16 Kriegstein E v: Insulin-Tabelle XII/2004. Diabetes und Stoffwechsel **14** (2005) **??**
- 17 Jakober B, Lingenfelser T, Glück H, Maassen T, Overcamp D, Renn W, Eggstein M:
Symptoms of hypoglycemia – a comparison between porcine and human insulin. Klin
Wochenschr **68** (1990) 447-453
- 18 Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P,
Gerich J: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion,
symptoms, and cerebral dysfunction. Am J Physiol **260** (1991) E67-E74
- 19 Peters A, Schweiger U, Hubold C, Oltmanns K.M, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm
HL: The selfish brain: competition for energy resources. Neuroscience and
Biobehavioral Reviews **28** (2004) 143-180
- 20 Richter B, Neises G: 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes
mellitus. Cochrane review, prepared and maintained by the Cochrane Collaboration and
published in The Cochrane Library 2003, Issue 3
- 21 Roth C, landolt H_P, Achermann P, Teuscher A, Borbély: Human versus porcine insulin
in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: differences in sleep and sleep EEG
during near-normoglycemia. Sleep **21** (1998) 92-100
- 22 Sachse G, Mäser E, Federlin K: Langzeittherapie mit Humaninsulin. Dtsch. Med. Wschr.
110 (1985) 403-406
- 23 Schatz H, Nietzschmann U, Bottermann P, Kriegstein E v: Insulintabelle 1995.
Geschäftsstelle der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Bochum 1995
- 24 Schiffrin A, Suissa S: Predicting nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type I
diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Am J Med **82** (1987)
1127-1132
- 25 Schlüter KJ, André J, Enzmann F, Kerp L: Insulin receptor binding in pork brain:
different affinities of porcine and human insulin. Horm metabol Res **16** (1984) 411-414
- 26 Summary Basis of Approval NDA 18-780 Page 6; 1982
- 27 Summary Basis of Approval NDA 18-780 Page 12; 1982
- 28 Teuscher A, Barbero P, Sureskumaran N, Hirst J, Kiln M, King S et al.: Bellagio report.
<http://www.pro-tierisches->

insulin.info/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=46&Itemid=2 vom
25.10.2004

- ²⁹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329** (1993) 977–986
- ³⁰ U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* **352** (1998) 837–853
- ³¹ Wedemeyer HJ, Kriegstein E v: Ein Risiko des Humaninsulins - Beobachtungen einer geänderten Hypoglykämie-Symptomatik unter Humaninsulin. *Deutsches Ärzteblatt* **85** (1988) 608-609
- ³² Weinges K, Ehrhardt M, Nell G, Enzmann F: Pharmacodynamics of human insulin (recombinant DNA) – regular, NPH, and mixtures – obtained by Gerritzen method in healthy volunteers. *Diabetes Care* **5** Suppl. 2 (1982) 67-70
- ³³ WHO: Diabetes mellitus – Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727 Genf (1985): Seiten 11 und 44