

Ein Risiko des Humaninsulins

Beobachtungen einer geänderten Hypoglykämie-Symptomatik unter Humaninsulin

Zu den frühesten und wichtigsten Errungenschaften der Gen-Technologie gehört die Herstellung von Humaninsulin. De facto wurde damit die häufige Überempfindlichkeit oder Unwirksamkeit eines Heteroantigens beseitigt. Nach den neuesten Vorstellungen über den Diabetes I als Autoimmunerkrankung ist menschliches Insulin - in immunologischer Sicht - am günstigsten. Daß dieses auch mit gehäuften Hypoglykämien einhergeht, haben Wedemeyer und v. Kriegstein an einer meines Erachtens ausreichenden Zahl von Kranken und Hypoglykämien gezeigt. Vielleicht bedarf es beim Human-Insulin einer anderen Einstellung? Wir stellen diesen wichtigen Hinweis ohne eigene Meinung zur Diskussion.

Rudolf Gross

Von der Einführung der Humaninsuline im Jahre 1982 in die Therapie der Diabetiker versprach man sich Vorteile auf immunologischem Gebiet. So sind Humaninsuline zum Beispiel günstiger bei Insulinallergie und -resistenz. Aber schon in der Prüfphase wurden auch Nachteile entdeckt. Es wurde nicht nur über eine kürzere Wirkdauer der Humaninsuline, sondern auch von einer geänderten Hypoglykämie-Symptomatik unter diesen Insulinen im Vergleich zu Schweineinsulinen und teilweise auch Rinderinsulinen berichtet (9, 12, 13).

Wir hatten in der Zeit nach 1982 wiederholt Patienten, die angaben, nach Umstellung auf Humaninsulin ihre Unterzuckerungen nicht mehr wie gewohnt zu bemerken, so daß sie in Unterzuckerungen mit Bewußtlosigkeit kamen. Wir haben 20 dieser Patienten nachbeobachten können.

Da die Insulinhersteller zumindest zum Teil gegenwärtig auf Ärzte und Patienten einen starken Druck ausüben, endlich doch auf das „moderne“ Insulin umzustellen, und erste Todesfälle durch solche Umstellungen veröffentlicht wurden (15), möchten wir unsere Beobachtungen hiermit der Ärzteschaft zur Kenntnis bringen, damit nicht noch mehr Patienten durch unkritische Insulinumstellungen geschädigt werden, auch wenn es widersprüchliche Aussagen in der Literatur gibt (3).

Kollektiv:

Es handelt sich insgesamt um 20 Patienten, 8 Frauen, 12 Männer in einem Alter von 21 bis 68 Jahren (Durchschnitt: 47,4 Jahre :t 14,8).

Diabetes- Dauer:

Die Dauer der Erkrankung betrug 7 bis 38 Jahre mit einem Mittelwert von 21,6 Jahren ($\pm 11,1$ Jahre), 7 Patienten hatten dabei eine Diabetesdauer von 30 und mehr Jahren aufzuweisen. Die Dauer der Insulintherapie betrug im Durchschnitt 20,7 Jahre ($\pm 11,7$ Jahre), entsprechend hatten 18 Patienten einen Typ-I-Diabetes, zwei gehören zum Typ II.

HBA 1:

Der niedrigste HBA-1-Wert (Normbereich 5 bis 8 Prozent) (11) zum Zeitpunkt der Rückumstellung von Humaninsulin auf tierisches Insulin betrug 7,3 Prozent, der höchste 14,8 Prozent; im Mittel 11,5 Prozent ($\pm 2,4$ Prozent). Dabei hatten nur fünf Patienten einen HBA-1-Wert von unter 10 Prozent.

Verwendete Insuline:

1. Vor der Einstellung auf Human-Insulin hatten elf der Diabetiker Depot CR, je zwei Depot CS und Rapitard MC, je einer KOMB CR, Komb CS, Insulatard-Nordisk und Optisulin Depot CR, in einem Fall ist uns das vorher benutzte tierische Insulin nicht bekannt.
2. Verwendete Humaninsuline: In sechs Fällen Depot-H-Hoechst, in drei Fällen Depot-H plus Basal-H-Hoechst, in vier Fällen Huminsulin Profil II, in je zwei Fällen Monotard HM und Insulatard human plus Mixtard human, in zwei Fällen Protaphan HM bzw. Actraphane HM plus Actrapid HM, in einem Fall Huminsulin Basal.
3. Rückumstellung: Bei der Rückumstellung gaben wir in je einem Fall Komb-CR, Depot-CR, Monotard MC*) plus Actrapid-MC*), in zwei Fällen Rapitard, in allen anderen Fällen Insulatard-, Mixtard oder Velasulin-Nordisk.

Anzahl der Hypoglykämien mit Bewußtlosigkeit unter tierischem Insulin vor Umstellung:

Vor der Umstellung waren in 363 Patientenjahren bei diesen Patienten nur zwei Hypoglykämien mit Bewußtlosigkeit aufgetreten (entsprechend 0,0055 pro Jahr), beide bei einer Patientin in der Anfangsphase der Insulineinstellung vor über 20 Jahren.

Anzahl der Hypoglykämien mit Bewußtlosigkeit unter Human-Insulin:

Bei diesen 20 Patienten sind uns unter der Therapie mit Humaninsulin 48 Episoden von Hypoglykämie mit Bewußtlosigkeit bekannt geworden. Diese Anzahl von Bewußtlosigkeiten trat auf in einem Zeitraum von 28,3 Patientenjahren der Humaninsulin-Therapie, was einer Häufigkeit von 1,7 Hypoglykämien mit Bewußtlosigkeit pro Jahr entspricht.

Anzahl der Hypoglykämien mit Bewußtlosigkeit nach Rückumstellung auf tierisches Insulin:

Nach der Rückumstellung wieder auf tierisches Insulin überblicken wir bei diesen Patienten 35 Patientenjahre und haben hier nur zwei Hypoglykämien mit Bewußtlosigkeit registriert (= 0,057 pro Jahr). Hier handelt es sich um einen Fall von trotz zunächst bemerkten wiederholten nächtlichen Unterzuckerungen, ohne daß jedoch die Insulindosis reduziert wurde, und um einen Fall nach ungewöhnlicher körperlicher Belastung mit nachfolgender Bewußtlosigkeit in der Nacht.

Diskussion:

Folgende Faktoren begünstigen das Auftreten von Unterzuckerungen ohne Warnsymptome:

1. Langjährige Diabetesdauer (10) (eventuell Folgen einer autonomen Neuropathie).
2. Scharfe Blutzuckereinstellungen .
3. Langsam abfallende Blutzucker (etwa während der Nacht) (1).
4. Alkoholgenuß (4).
5. Nicht-kardioselektive Beta-Blocker (7).

Alle diese Faktoren wurden bei den vorliegenden Beobachtungen , nicht geändert, die Blutzucker-Einstellung wurde eher noch verschärft!

Wie aus der Rückumstellungsphase ersichtlich, sind die genannten Faktoren also für die beobachteten Ereignisse unter Humaninsulin nicht ausschlaggebend. Durch die Rückumstellung auf das tierische Insulin, über die auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet wurde (5, 6, 8, 14), konnte bis auf einer Patientin, die ihre Hypoglykämien nach wie vor nicht mehr bemerkte - aber bisher nicht wieder eine Hypoglykämie mit Bewußtlosigkeit erlebte - den Patienten zum Beispiel das Autofahren wieder erlaubt werden, da die Hypoglykämie-Symptomatik, wie in den Jahren zuvor gewohnt, rechtzeitig bemerkt wurde.

Insgesamt hat sich die Lebensqualität dieser Patienten durch die Verwendung tierischer Insuline nach Aussagen der Patienten selbst deutlich gebessert.

*) Leider schon aus dem Handel genommen, dieser Patient mußte erneut umgestellt werden!

Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, zu beziehen über die Verfasser.

Dr. med. Hans Jürgen Wedemeyer, Dr. med. Ernst von Kriegstein Diabetes-Klinik Bevensen Am
Klaubusch 12
3118 Bad Bevensen

LITERATURVERZEICHNIS:

1. Althoff, P.-H. et al: "Akute Komplikationen" in Mehnert, H. und Schöffling, K.:
"Diabetologie in Klinik und Praxis" Georg Thieme, Stuttgart, 1984
2. Amiel, S.A. et al: "Defective Glucose Counterregulation after Strict Glycemic Control of
Insulin Dependent Diabetes Mellitus"
The New Engl. Journal of Medicine, 1987, Seite 1376 ff
3. Berger, M. : "Human insulin: much ado about hypoglycaemia (un)awareness." Diabetologia,
30, 829-833, 1987
4. Berger, M., Jörgens, V.: "Praxis der Insulintherapie", Springer Verlag 1986
5. Berger W. et al: "Änderungen der Hypoglykämie-Frühsymptome bei
Wechsel von tierischem Insulin auf Humaninsulin" Schweiz.
Ärztezeitung/Bulletin des medecins suisses, 67, 1130-1301, 1986
6. Clark, A.J. et al: „A Double-Blind Crossover Trial Comparing Human
Insulin {recombinant DNA} with Animal Insulins in the Treatment of
Previously Insulin-treated Diabetic Patients" Diabetes Care, 5,
Suppl.2:129-134, 1982
7. Hitzemberger, G.:
"Endokrines System", in Kiemmerle, P. und Goossens, N.: "Klinik und
Therapie der Nebenwirkungen"; Georg Thieme, Stuttgart 1984
8. Klein, W.: Referat Insulin-Ausschuß-Tagung zur Frage der geänderten
Hypoglykämie-Symptomatik unter Humaninsulin, Bad Soden, 26.9.87
9. Landgraf-Leurs, M.M. et al: "Counterregulatory Hormone Release
after Human and Porcine Insulin in Healthy Subjects and Patients
with Pituitary Disorders" Klin.Wschr.1984,62/14 {659-668}
10. Lorenzi, M. et al: „Duration of Type I Diabetes Affects Glucagon
and Glucose Responses to Insulin-induced Hypoglycemia"
West.J.Med.1984,141/4 {467-471}
11. Menrad, L. et al: "Quantitative Determination of Glycosylated
Hemoglobin A₁ by Agar Gel" Clinical Chemistry, Vol.26, No.11, 1980,
(1598-1602)
12. Petersen, K.-G. et al: "Die Wirkung von Human- und Schweineinsulin
auf die Katecholaminausschüttung in der Hypoglykämie" in: "Neue
Insuline 1. Internationales Symposium", 73- 78, 1982
Herausgeber K.-G. Petersen et al, Freiburg 1982
13. Raptis, S. et al: "Inhibition of Pancreatic Glucagon Responses
to Arginine by Human Insulin {recombinant DNA} and Purified
Porcine Insulin in Normal and Diabetic Subjects" Diabetes
Care, 5, Suppl.2, 93-101, 1982
14. Rosak, Ch. et al: "Humaninsulin - Ein Mosaikstein der modernen
Diabetes-Therapie" Fortschr.Med.103,703/23, 1985

15. Teuscher, A. et al: "Hypoglycaemia Unawareness in Diabetics Transferred from Beef/Porcine Insulin to Human Insulin" *Lancet*, August, 15, 1987, 382-383