

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. M. Nauck, Diabeteszentrum Bad Lauterberg

**Charakterisierung von Patienten mit Typ-1-Diabetes, die bis 2002/2003 mit
täglich zwei Injektionen von Depot-Insulin Hoechst® CR oder CS behandelt
wurden**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Anja Scheepker, geb. Opstad
aus
Oslo/ Norwegen

Göttingen 2010

DIESE DISSERTATION WURDE UNTER DER ANLEITUNG VON PROF. DR. MED. M. NAUCK AM
DIABETESZENTRUM BAD LAUTERBERG IN DEN JAHREN 2004-2009 ERSTELLT.

DEKAN:	PROF. DR. MED. C. FRÖMMEL
I. BERICHTERSTATTER:	PROF. DR. MED. M. NAUCK
II. BERICHTERSTATTER/-IN:	PROF. DR. MED. RADDATZ
III. BERICHTERSTATTER/-IN:	PROF.DR. RER.NAT. VIRSIK-KÖPP
TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG:	22. NOVEMBER 2010

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER TABELLEN.....	IV
VERZEICHNIS DER AB BILDUNGEN.....	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1. EINLEITUNG	1
2. PATIENTEN UND METHODEN	6
3. ERGEBNISSE	11
4. DISKUSSION	23
5. ZUSAMMENFASSUNG	28
6. LITERATUR	30

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Patientencharakteristika	11
Tabelle 2: Korrektur mit schnellwirksamem Insulin	16
Tabelle 3: Hypoglykämien.....	17
Tabelle 4: Folge- und Begleiterkrankungen	18
Tabelle 5: Vergleich Patientencharakteristika in den Gruppen CR/CS	19
Tabelle 6: Insulinverteilung nach der Umstellung von Depot CR/CS im Vergleich zur Kontrollgruppe	20

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Depot-Insulin Hoechst CR	8
Abbildung 2: Ernährungsanamnese	13
Abbildung 3: Insulininjektionen	14
Abbildung 4: Ergebnis der Patientenbefragung	22

Abkürzungsverzeichnis

NPH - Insulin	Neutrales Protamin-Hagedorn-Insulin
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
ICT	Intensified Conventional Therapy
CR – Insulin	Chromatographisch gereinigtes Rinderinsulin
CS – Insulin	Chromatographisch gereinigtes Schweineinsulin
BMI	Body Mass Index
ANOVA	Analysis of Variance
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
KE	Kohlenhydrat – Einheit
KHK	Koronare Herzerkrankung
ACVB	Aortokoronarer Venen – Bypass
ICD 10	International Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision

1. Einleitung

Mit dem Begriff des Diabetes mellitus wird eine Gruppe metabolischer Erkrankungen bezeichnet, die phänotypisch mit einer Hyperglykämie einhergehen (Powers 2003). Die beiden Hauptkategorien des Diabetes mellitus sind der Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Der Diabetes mellitus Typ 1 (insulinpflichtiger Diabetes mellitus; absoluter Insulinmangel) ist eine Erkrankung, die durch die immunologische Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas entsteht (Martin und Kolb 1998). Der Diabetes mellitus Typ 2 fasst eine Gruppe Erkrankungen zusammen, die jeweils durch eine unterschiedlich ausgeprägte Insulinresistenz, eine gestörte Insulinsekretion und eine vermehrte Glukoseproduktion gekennzeichnet ist (Powers 2003).

Weltweit ist eine Zunahme der Häufigkeit (Prävalenz) von Diabetes mellitus zu beobachten. Man muss davon ausgehen, dass in Deutschland mehr als 5 % der Gesamtbevölkerung an dieser Erkrankung leiden (Berger und Pieber 2000, Janka 2002).

Neue Zahlen deuten auch auf eine deutliche Steigerung der Diabeteshäufigkeit in Deutschland hin, vermutlich auf einen Anteil von 7-9 % der erwachsenen Bevölkerung (vgl. IDF Diabetes Atlas <http://www.diabetesatlas.org/map> abgerufen am 24.1.2010)

Der Anteil der Patienten mit Typ-1-Diabetes an allen Diabetespatienten in Deutschland wird gegenwärtig auf etwa 5 % geschätzt. Der Anstieg der Diabeteshäufigkeit wird beim Typ-2-Diabetes mit einer Zunahme der Adipositas in der Bevölkerung und der gesteigerten Lebenserwartung begründet, während beim Typ-1-Diabetes Veränderungen des Geburtsgewichtes, schnelles postpartales Wachstum und perinatale Infektionen vermutet werden (Janka 2002).

Die vorliegende Arbeit befasst sich hauptsächlich mit dem Diabetes mellitus Typ 1 und dessen Therapiemöglichkeiten. Die bevorzugten Insulin-Regime zur Therapie des Typ-1-Diabetes wechselten seit erstmaliger Verfügbarkeit von Insulin im Jahr 1922 bis heute mehrmals. Das hing mit der Verfügbarkeit unterschiedlicher Insulinpräparate (Normalinsulin, Verzögerungsinsuline, Mischinsuline; Belmonte et al. 1971, Dörzbach und Müller 1971, Teuscher 1975, Froesch et al. 1979) ebenso zusammen wie mit dem jeweils aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (Stötter 1963, Robbers 1969, Schöffling und Schulz 1974, Froesch et al. 1979,

Berger et al. 1982). So waren die ersten Jahre der Insulintherapie von der mehrfach täglichen Verabreichung von Normal- bzw. Altinsulin geprägt (Joslin et al. 1922/1923, Stolte 1934, Banting und Best 1922). Das Insulin wurde auch nasal, rektal oder vaginal appliziert (Mohnike und Lippmann 1964). Die Menschen mussten jedoch bald erkennen, dass Insulin - auf diese Weise dem Körper zugeführt - praktisch wirkungslos blieb. Auch die Inkorporation des Insulins in Mineral-, Pflanzen- und tierisches Fett als weitere Applikationsart musste bald aufgegeben werden. Nach diesen Misserfolgen, die subkutane Applikation zu umgehen, war es Ziel der Wissenschaftler, einen Weg zu finden, die Insulinwirksamkeit zu protraahieren.

Es galt, das Alt- bzw. Normalinsulin durch Depot-Insuline zu ersetzen oder zu ergänzen (Robbers 1969). Seit den 1930er und 1940er Jahren wurde die Möglichkeit gesucht, die Anzahl der Insulininjektionen dank der Verfügbarkeit von länger wirksamen Insulinpräparaten (Hagedorn et al. 1936, Feiler 1951, Kuntze und Otto 1951, Sauer 1964, Robbers 1969, Belmonte et al. 1971, Schöffling und Schulz 1974) zu senken. Mit Hilfe der Substanzen Protamin (nach Hagedorn) und Surfen sowie Suspensionen aus Zink-Insulin-Kristallen konnte Verzögerungsinsulin mit einer deutlich längeren Wirkdauer (bis 24 Stunden) hergestellt werden (Laube 1987). 1938 wurde die Verbindung von Insulin mit Surfen (farblose Substanz; Bis-(2-methyl-4-Aminochinoly-6)-Carbamid-dihydrochlorid), das sogenannte „Surfen-Insulin“ von Lautenschläger als Depot-Insulin Bayer eingeführt, später war es lange Zeit als „Depot-Insulin Hoechst“ im Handel. Dieses Insulin war anfänglich eine Suspension. Durch Modifikation der Zusammensetzung konnte jedoch erreicht werden, dass seine Depot-Wirkung auch erhalten blieb, wenn es in klarer Lösung hergestellt wird. Somit wurde mit dem Depot-Insulin-Hoechst „klar“ (Robbers 1969) zum ersten Mal ein Verzögerungsinsulin in den Handel gebracht, das ohne zusätzliche Eiweißkomponente in klarer Lösung zur Verfügung stand. 1949/50 konnte nachgewiesen werden, dass das Surfen-Insulin ebenso wie das Protamin-Zink-Insulin eine salzartige Verbindung des Surfens mit dem Insulin darstellt. Es handelt sich also um ein Insulin-Surfenat, dessen protraahierende Wirksamkeit vorwiegend auf seiner geringen Löslichkeit im Milieu des Unterhautfettgewebes beruht (Mohnike und Lippmann 1964).

Ein typisches Behandlungs-Regime wurde z.B. die heute so genannte „konventionelle Insulinbehandlung“ mit täglich zwei Injektionen von Mischungen aus

Normalinsulin (Anteil 30-50 %) und NPH-Insulin (Neutrales Protamin-Hagedorn-Insulin). Die konventionelle Insulintherapie beinhaltet eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch Abfolge und Größe der Mahlzeiten (fixes Kohlenhydrat-Gerüst) (Dreyer et al. 2003). Bis Ende der 70er Jahre stellten die täglichen zwei Injektionen von saurem Surfeninsulin eine häufig durchgeführte Therapie für Menschen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland dar (Sauer 1989). Erst die Möglichkeit der besseren Kontrolle der Stoffwechsellage durch zunächst Harnzucker- und später Blutzucker-Selbstmessungen (Teststreifen-Methoden) machte seit den 1980er Jahren die „intensivierte konventionelle Insulinbehandlung“ möglich, die eine gedanklich und in der Praxis möglichst sauber getrennte Versorgung mit Basalinsulin (zur Deckung des mahlzeitunabhängigen Grundbedarfs), Mahlzeit-Insulin und Korrektur-Insulin verwirklicht. Spätestens die Erkenntnisse des „Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT) stellten unverrückbar fest, dass mit diesem Behandlungsansatz am ehesten eine normnahe Stoffwechselkontrolle möglich ist (HbA_{1c}-Werte um 7-7.5 %) (The DCCT Research Group 1987) und dass dies ausreicht, Folgeschäden sehr wirksam zu verhindern (The DCCT Research Group 1993). Deshalb ist die Standardbehandlung eines Typ-1-Diabetes heute die intensivierte konventionelle Insulinbehandlung (engl. „intensified conventional therapy“, ICT) oder eine Insulinpumpenbehandlung (Zinman et al. 1997, Kudva 2002, Weissberg-Benchell et al. 2003, Hunger-Dathe et al. 2003).

Dennoch sind einige Patienten mit Typ-1-Diabetes bei tradierten Behandlungs-Regimes geblieben, für die weniger Langzeit-Ergebnisse vorliegen, weil sie heute fast zu Außenseiter-Behandlungsmethoden geworden sind. Dies gilt z.B. für die Behandlung mit den schon angesprochenen Surfen -Insulinen/-Präparaten (Verzögerungs-, Intermediär oder Retardinsuline) Depot-Insulin Hoechst® CR (chromatographisch gereinigtes Insulin vom Rind, hergestellt aus Rinderpankreas) und Depot-Insulin Hoechst® CS (chromatographisch gereinigtes Insulin vom Schwein, hergestellt aus Schweinepankreas), die auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zweimal täglich injiziert werden sollten (Feiler 1951, Kuntze und Otto 1951, Mohnike und Lippmann 1964, Kacerowsky-Bielesz et al. 1983). Es handelt sich um klare Lösungen mit saurem pH, wobei als Verzögerungs-Zusatz („Depotkörper“) Aminoquinurid-Dichlorid (Surfen; 0.167 mg/ml) verwendet wird. Der Verzögerungseffekt der Aminoquinurid-Komponente kommt dadurch zustande, dass im sauren Milieu (pH=3.4) gelöste Insulin-Aminoquinurid-Kristalle nach der Injektion

im neutralen Gewebs-pH als amorphe Partikel ausfallen. Für diese Insulinpräparationen (Intermediärinsuline = Depotinsuline mit relativ kurzer Wirkungsdauer) wird ein Wirkeinsatz nach ca. 1 h, eine maximale Wirkung nach 2-6 h und eine Wirkdauer von 12-16 h angegeben (Mohnike und Lippmann 1964, Robbers 1969, Dörzbach und Müller 1971, Schöffling und Schulz 1974, Froesch et al. 1979, Kacerowsky-Bielesz et al. 1983, Sauer 1989). Bis 1967 stellten die Insuline ein Gemisch aus Rinder- und Schweineinsulin dar. Dann wurde auf Monospezies-Insuline (also reines Schweine- und reines Rinderinsulin) umgestellt. Damals hatten Forschungen ergeben, dass Schweineinsulin sich nur in einer Aminosäure vom Humaninsulin unterscheidet und seltener als Rinderinsulin, das sich in drei Aminosäuren unterscheidet (Nicol und Smith 1960), allergische und andere immunologische Probleme auslöst. Chromatographisch gereinigtes Rinder (CR-) und Schweineinsulin (CS) weist unter immunologischen Gesichtspunkten (Antikörperbildung, Allergie und Lipoatrophie) deutliche Vorteile gegenüber seinem Vorgänger (Depot-Hoechst klar) auf (Federlin et al. 1974). Genaue Untersuchungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Depot-Insuline CR/CS, wie sie z.B. für Normalinsulin und NPH-Insulin vorliegen (Starke et al. 1989 a, Starke et al. 1989 b), gibt es für diese älteren Insulinpräparationen nicht. Analoge Präparate mit Humaninsulin sind nicht verfügbar, wahrscheinlich, weil sich dieses Verzögerungsprinzip nicht ohne weiteres auf Humaninsulin anwenden lässt. Die Behandlung eines Typ 1-Diabetes mit Depot-Insulin Hoechst® CR bzw. CS ist mit einer „freien Kost“ (Stolte et al. 1931) nicht vereinbar, weil mit einem solchen Insulin-Regime zu den Mahlzeiten keine abgrenzbaren Insulinstiege entsprechend dem Mahlzeit-induzierten Insulinbedarf erzeugt werden können. Deshalb ist zur Kontrolle des Glukose-Stoffwechsels eine klassische Diabetes-Diät notwendig, wobei sich die Kohlenhydrat-Verteilung über zahlreiche Mahlzeiten am Wirkprofil des Insulins orientiert.

Mitte 2003 wurden diese selten eingesetzten Insulin-Präparationen vom Markt genommen und sind jetzt nicht mehr verfügbar. Patienten, die bis dahin mit Depot-Insulin Hoechst® CR bzw. CS behandelt wurden, mussten deshalb jetzt mit anderen Insulinen (in der Regel im Sinne einer intensivierten konventionellen Insulintherapie) behandelt werden. Da zahlreiche Patienten zu diesem Zweck unser Diabeteszentrum in Bad Lauterberg aufsuchten, schien es uns interessant, diese Patienten zu charakterisieren und Patienten, die mit der „üblichen“ intensivierten

Insulinbehandlung therapiert werden, gegenüberzustellen. Deshalb haben wir Informationen zur Diabetesbehandlung, zur Stoffwechselkontrolle, und zu Folgeerkrankungen bei einer Serie von konsekutiven Patienten, die über lange Zeit mit den Insulinpräparaten Depot-Insulin Hoechst® CR bzw. CS behandelt wurden, mit entsprechenden Daten bei Patienten, die im Sinne einer ICT therapiert wurden, verglichen. Vorläufige Auswertungen wurden in Abstrakt-Form bereits mitgeteilt (Scheepker et al. 2004).

2. Patienten und Methoden

Allgemeines Studiendesign:

53 konsekutive Patienten mit Typ-1-Diabetes, bei denen eine Umstellung der Insulinbehandlung von den Präparaten Depot Insulin Hoechst® CR bzw. CS vorgenommen wurde, wurden mit 53 Patienten unter laufender intensivierter Insulintherapie verglichen. Die Krankenakten wurden retrospektiv ausgewertet. Als Basis für die Identifizierung der entsprechenden Patientenakten diente die EDV-Liste mit ICD-10-Diagnosen aus den Jahren 2002 und 2003. Es wurden die Patienten mit Typ-1-Diabetes, die stationär in unserer Diabetesklinik in Bad Lauterberg in dem Zeitraum Januar 2002 bis Dezember 2003 waren, herausgesucht. Anschließend wurden die Patienten identifiziert, die mit der Therapie Depot CR/CS behandelt und zur anschließenden Umstellung stationär aufgenommen waren. Für jeden Patienten unter Behandlung mit Depot Insulin Hoechst® CR bzw. CS wurde ein Patient mit Typ-1-Diabetes unter intensivierter konventioneller Insulintherapie, der in der gleichen Woche auf die gleiche Station aufgenommen wurde, in die Vergleichsgruppe mit aufgenommen. Mit einem strukturierten Erfassungsbogen wurden anthropometrische Daten, wichtige Kenndaten der Diabetesbehandlung einschließlich Angaben zur Ernährung und zur Häufigkeit von Hypoglykämien, und das Vorhandensein von typischen Folgeerkrankungen und Begleiterkrankungen erfasst.

Erfassung von Patientencharakteristika und Therapiedaten:

Ausgewertete Patientencharakteristika waren:

- Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, "Body Mass Index (BMI)" (Tab. 1).
- Zur Diabetesanamnese wurde das Manifestationsalter der Typ-1-Diabetes untersucht, die Diabetesdauer errechnet und es wurde ermittelt, wie lange (in Jahren) die aktuelle Therapieform (Depot CR/CS - Therapie oder eine ICT) besteht. Ebenso wurden Stoffwechselfparameter (HbA_{1c} - Wert) festgestellt (Tab. 1).
- Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen pro Tag bei zwei verschiedenen Insulinformen.
- ob eine Korrektur mit schnellwirksamem Insulin bei hyperglykämischen Abweichungen mit Normalinsulin oder einem schnellwirksamen Analogon erfolgte. Bei einer Korrektur mit Insulin wurde untersucht, ab welchem Blutzuckerwert die Anpassung erfolgte und in welchen Intervallschritten die weiteren Einheiten appliziert wurden (Tab. 2).

- Anzahl der schweren Hypoglykämien und Anzahl der Hypoglykämie-Episoden (Tab. 3).

- Folgeerkrankungen (Neuropathie, Retinopathie, Nephropathie und Makroangiopathie) und Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie (Triglyceride und LDL-Cholesterin)) (Tab. 4).

Insgesamt waren in der Gruppe von mit Depot-Insulin CR bzw. CS behandelten Patienten 24 Frauen und 29 Männer mit in die Studie eingeschlossen, während in der mit intensivierter konventioneller Insulintherapie versorgten Gruppe 20 Frauen und 33 Männer betreut wurden.

Einige Eigenschaften von Depot Insulin Hoechst[®] CR/CS sind in Abb. 1 dargestellt: Es handelt sich im Gegensatz zum NPH-Insulin um eine klare Lösung (die Inhaltsstoffe fallen erst im physiologischen pH, d.h. nach subkutaner Injektion aus); die letzten verfügbaren Chargen hatten ein Verfallsdatum, das im Dezember 2003 endete (Abb. 1).

A

Depot-Insulin Hoechst® CR

Wirkstoff: Insulin vom Rind

5 Flaschen zu je 10 ml (= 400 I.E.)

**Depot-
Insulin
Hoechst®
CR**

5 Flaschen zu je
10 ml (= 400 I.E.)

1 ml enthält: 40 I.E. Insulin vom Rind, 0,167 mg Aminoquinuriddihydrochlorid.
Sonstige Bestandteile: 1 mg Methyl-4-Hydroxybenzoat als Konservierungsmittel,
Glukose, Salzsäure zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Gebrauchsinformation beachten.

Die Injektionslösung
muß immer wasserklar
und farblos sein.

B



C

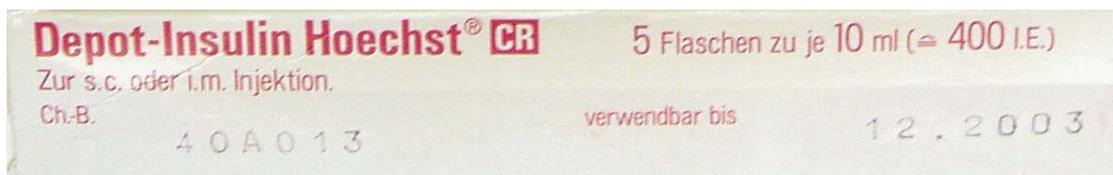


Abbildung 1: Depot-Insulin Hoechst CR

- A: Beschreibung des Insulinpräparates auf der Medikamentenpackung
- B: Insulinflasche mit klarer Insulin-Surfenlösung
- C: Verfallsdatum der letzten verfügbaren Charge

Hypoglykämien:

Die Häufigkeit von Hypoglykämien wurde bei der Anamnese erfragt. Bei den Hypoglykämien wurde einmal zwischen schweren Hypoglykämien und weniger schweren Hypoglykämie-Episoden unterschieden. Zu schweren Hypoglykämien wurde alle Vorfälle, in denen Fremdhilfe (durch Angehörige oder Ärzte) in den letzten

drei Monaten notwendig war, gezählt. Bei den Hypoglykämie-Episoden wurden die selbstbemerkten - (Hypoglykämie-Symptome) oder selbstgemessenen (Blutzuckerwerte < 50 mg/dl) - Hypoglykämien aufgelistet.

Begleit- und Folgeerkrankungen:

Eine Hypertonie wurde bei RR > 140/90 mmHg oder bei Behandlung mit Antihypertensiva festgestellt. Des Weiteren wurden Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Makroangiopathie und Neuropathie) erfragt. Zur Frage einer Retinopathie wurde ein Augenarztbericht/ Retinauntersuchung ausgewertet. Die Anamnese einer Laserkoagulation wurde ebenfalls als Hinweis auf eine Retinopathie gewertet. Bei der Frage nach Nephropathie wurde das Vorliegen einer Mikro- oder Makroalbuminurie untersucht, während bei der Suche nach Makroangiopathie eine koronarangiographisch nachgewiesene KHK, ein durchgemachter Myokardinfarkt oder Zustand nach ACVB-Operation wegweisend waren. Zur Abklärung einer Neuropathie wurde das Vibrationsempfinden (mittels einer Vibrationsgabel nach Rydell-Seifert) am Malleolus medialis untersucht. Eine Pallhypästhesie wurde bei einem Ergebnis von $\leq 5/8$ diagnostiziert. Ebenso wurden die Lipidwerte ermittelt, um die Häufigkeit gleichzeitig vorliegender Hyperlipidämie zu ermitteln. Bei der Aufnahme wurde Größe und Gewicht gemessen, so dass ein BMI-Wert ausgerechnet werden konnte. Alle Patienten, bei denen im Rahmen der vorliegenden Erfassung die Behandlung von Depot-Insulin Hoechst® CR/CS auf ein intensiviertes Insulin-Regime umgestellt worden war, erhielten ca. 6-12 Monate später einen Fragebogen, der Fragen zur Therapiezufriedenheit mit der früheren (Depot-Insulin Hoechst® CR/CS) und jetzigen Therapie (ICT) stellte.

Fragebogen zur Therapie-Zufriedenheit:

Im Patientenbogen (Abb. 4) wurden folgende Fragen angesprochen:

- Ist die Zusammenstellung der Mahlzeiten seit der Umstellung "freier" geworden?
- Genießen Sie die neue Freiheit in der Wahl der Mahlzeiten und ihrer Größe (d.h. ihres KE-Gehaltes) seit der Umstellung?
- Ist der Aufwand (Blutzuckermessungen, Anzahl der Insulininjektionen, Protokollierung der Messwerte) seit der Umstellung größer geworden?

- Fühlen sie sich durch den Behandlungs-Aufwand (Blutzuckermessungen, Insulininjektionen, Protokollierung der Messwerte) seit der Umstellung mehr belastet?
- Fällt Ihnen seit der Umstellung die Kontrolle der Blutzuckerwerte (HbA_{1c}, Blutzucker-Schwankungen usw.) leichter?
- Fällt es Ihnen seit der Umstellung leichter, Hypoglykämien (Unterzuckerungs-Zustände) zu vermeiden?
- Würden Sie, wenn Sie die Wahl hätten, die alte Behandlung mit Insulin Depot CR (oder CS) vorziehen?

Statistische Auswertung:

Die statistische Analyse erfolgte mittels einfacher ANOVA (Statistica, Version 5.0, Statsoft Europe, Hamburg) oder mit Kontingenz-Tafel-Analyse (Fisher's exakter Test bei Vierfeldertafeln, χ^2 -Test bei Mehrfeldertafeln) mit Hilfe des Programms GraphPAD PRISM, Version 3.0.

3. Ergebnisse

Die 53 konsekutiven Patienten mit Typ 1-Diabetes, die mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS behandelt wurden, wurden mit 53 Patienten unter einer intensivierten Therapie verglichen. Patienten unter einer Therapie mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS waren deutlich älter und seit sehr langer Zeit mit dieser Therapie behandelt worden (Tab. 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Parameter [Einheit]	Insulinbehandlung mit		Signifikanz [p-Wert]
	Depot-Insulin Hoechst® CR/CS	Intensivierte Konventionelle Therapie	
Alter [Jahre]	65 ± 12	47 ± 18	< 0.0001
Geschlecht [w/m]	24/29	20/33	0.55
BMI [kg/m ²]	25.2 ± 3.3	25.3 ± 4.1	0.86
Manifestations-Alter [Jahre]	28 ± 15	26 ± 15	0.39
Diabetes Dauer [Jahre]	36 ± 10	21 ± 16	< 0.0001
Aktuelle Therapie seit [Jahre]	30 ± 12	7 ± 5	< 0.0001
HbA _{1c} [%]	7.5 ± 1.1	7.5 ± 1.1	0.94

ANOVA FÜR KONTINUIERLICHE VARIABLEN, χ^2 -TEST FÜR KATEGORISCHE VARIABLEN

Die mit Depot-Insulin CR/CS behandelten Patienten waren 65 ± 12 Jahre alt, während die mit einer intensivierten konventionellen Therapie behandelten Patienten 47 ± 18 Jahre zählten (p < 0.0001). Das Manifestationsalter unterschied sich aber nicht signifikant von den Patienten, die mit intensivierter konventioneller Therapie behandelt wurden (28 ± 15 Jahren vs. 26 ± 15 Jahren bei Patienten mit einer intensivierten konventionellen Therapie, p = 0.39). Hieraus kann geschlossen werden, dass sich die Patienten beider Gruppen wohl hinsichtlich der Therapieoptionen und der Auswahl des jeweiligen Therapieregimes zum Zeitpunkt ihrer Diabetesmanifestation oder im Verlauf des Diabetes, nicht aber mit Bezug auf die Biologie ihrer Erkrankung unterschieden haben. Bei gleichem Manifestationsalter waren Patienten unter Therapie mit Depot CR/CS älter und länger mit dieser

Therapie behandelt worden (30 ± 12 Jahren vs. 7 ± 5 Jahren; $p < 0.0001$). Die festgestellte Diabetesdauer lag bei denen unter Therapie mit Depot CR/CS bei 36 ± 10 Jahren, während die Diabetesdauer bei denen unter einer intensivierten konventionellen Therapie sich auf 21 ± 16 Jahren erstreckte.

Trotz gleicher Gesamt-Kohlenhydrat-Zufuhr ($p = 0.40$) waren die Hauptmahlzeiten bei Patienten unter Depot-Insulin Hoechst® CR/CS kohlenhydratärmer und Zwischenmahlzeiten kohlenhydratreicher (Abb. 2). Die Patienten unter intensivierter konventioneller Insulintherapie hatten daher die Option, im Wesentlichen nur Hauptmahlzeiten zu essen, während die Mehrzahl der mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS behandelten Patienten die Kohlenhydrate regelmäßig gleichmäßig auf häufige Mahlzeiten verteilten, wie es der Wirkkinetik dieser Insulinpräparationen entspricht.

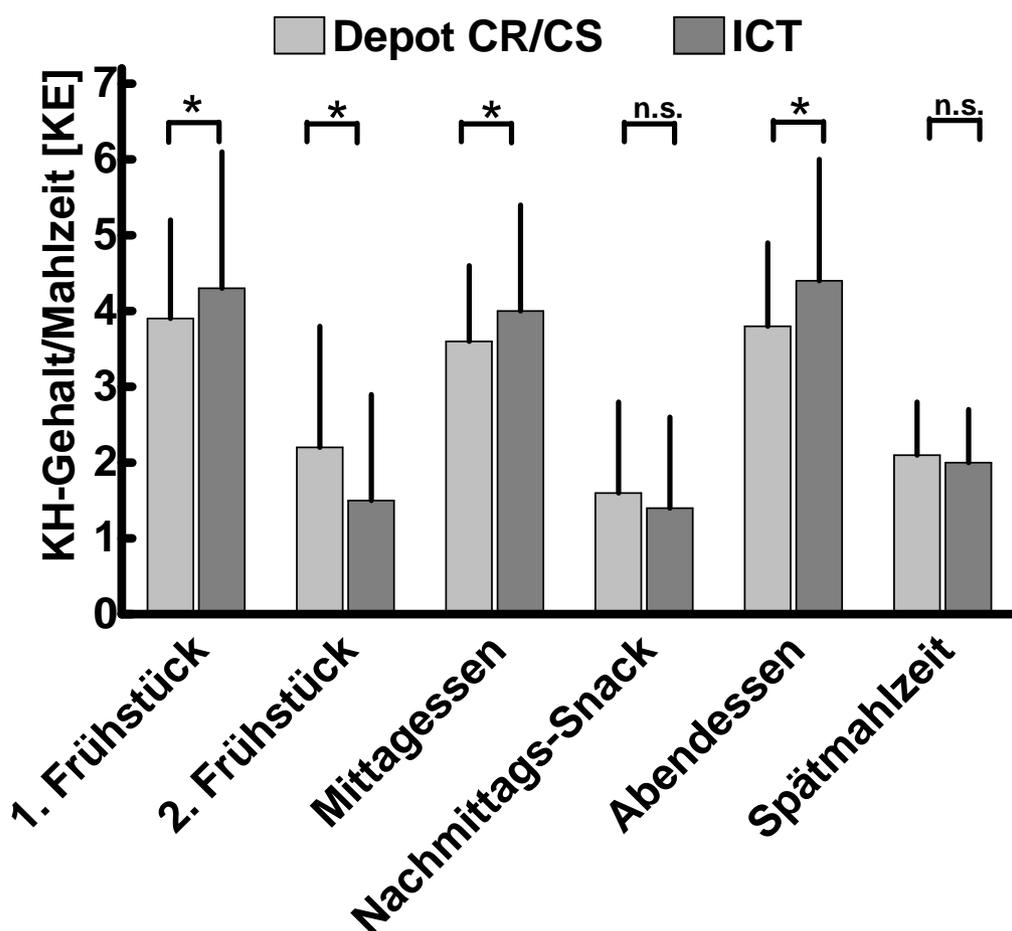


Abbildung 2: Ernährungsanamnese

Unterschiede bei der Kohlenhydrat-Aufnahme in Bezug auf Haupt- und Zwischenmahlzeiten (Ernährungsanamnese) bei Patienten unter Therapie mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS (hellgrau) vs. Patienten unter intensivierter konventioneller Insulintherapie (dunkelgrau). Die Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den mit einer Klammer verbundenen Messwerten ($p < 0.05$) an.

Die Zahl der Injektionen/Tag (2.1 ± 0.7 vs. 5.5 ± 1.3 , $p < 0.0001$) und der Injektionszeitpunkte/Tag (2.0 ± 0.5 vs. 3.8 ± 0.5 , $p < 0.0001$; Abb. 3) unterschieden sich - wie erwartet - deutlich.

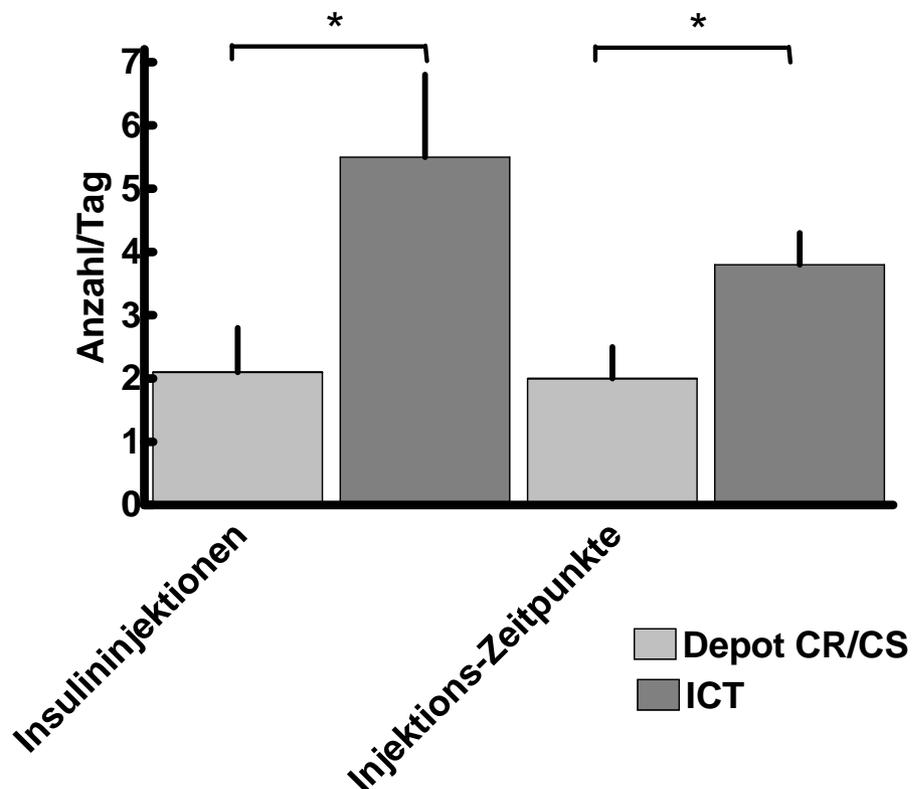


Abbildung 3: Insulininjektionen

Unterschiede in der Anzahl der täglichen Insulin-Injektionen (links) und Injektions-Zeitpunkte (rechts) bei Patienten unter Therapie mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS (hellgrau) vs. Patienten unter intensivierter konventioneller Insulintherapie (dunkelgrau). Die Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den mit einer Klammer verbundenen Messwerten ($p < 0.0001$) an.

Patienten unter Therapie mit Depot Insulin Hoechst® CR/CS erhielten morgens eine Injektion von 28.0 ± 9.5 I.E. und abends 18.3 ± 9.5 I.E., Gesamt-Tagesdosis 47.8 ± 19.5 I.E./d oder 0.64 ± 0.21 I.E./kg Körpergewicht pro Tag. Patienten mit intensivierter konventioneller Insulinbehandlung erhielten als Basalinsulin NPH-Insulin ($n = 33$), NPH-Insulin und Insulin Semilente® zur Nacht ($n = 2$) oder Insulin *glargin* (Lantus®; $n = 18$). Als schnellwirksames Insulin zu den Mahlzeiten wurde Normalinsulin ($n = 30$) bzw. schnellwirksame Insulinanaloge (Insulin *lispro*, Humalog®; $n = 17$, oder Insulin *aspart*, NovoRapid®; $n = 6$) eingesetzt. Die Gesamt-

Tagesdosis lag bei 33.4 ± 13.9 oder 0.46 ± 0.17 I.E./kg Körpergewicht pro Tag (niedriger, $p < 0.0001$ vs. Therapie mit Depot Insulin Hoechst CR/CS).

Weniger Patienten unter Therapie Depot-Insulin Hoechst[®] CR/CS führten eine Blutzucker-Selbstkontrolle durch (34 Patienten unter einer Insulinbehandlung mit Depot-Insulin CR/CS führten Blutzucker-Selbstkontrollen durch vs. 53 Patienten in der Gruppe mit einer intensivierten konventionellen Therapie – Tab. 2). Die Blutzucker-Selbstkontrolle unterschied sich auch in der Häufigkeit pro Tag (meistens 3-5mal täglich bei intensivierter Insulintherapie, häufig ≤ 2 mal bei Behandlung mit Depot-Insulin Hoechst[®] CR/CS). Entsprechend seltener wurde eine Blutzucker-Korrektur mit einem schnellwirksamem Insulin (Normalinsulin oder schnellwirksame Insulinanaloge) durchgeführt. Insgesamt führten in der Gruppe mit Depot CR/CS-Insulin 20 Patienten eine Korrektur mit schnellwirksamen Insulin (bei 18 Patienten erfolgte die Korrektur mittels Normalinsulin, bei zwei Patienten mittels Insulinanalogon) durch. Von den 53 Patienten (d.h. alle) mit einer ICT haben 30 Patienten mit Normalinsulin korrigiert, während 23 Patienten ein schnellwirksames Insulinanalogon anwendeten. Die Patienten unter einer Insulinbehandlung mit Depot CR/CS haben oberhalb höherer Blutzuckerswellen begonnen zu korrigieren (165 ± 50 mg/dl vs. 132 ± 18 mg/dl bei der ICT, $p = 0.0029$; Tab. 2).

Tabelle 2: Korrektur mit schnellwirksamen Insulin

Parameter [Einheit]		Insulinbehandlung mit		Signifikanz [p-Wert]
		Depot-Insulin Hoechst® CR/CS	Intensivierte Konventionelle Therapie	
Blutzucker-Selbstkontrolle Häufigkeit [pro Tag]	Unregelmäßig	8	8	0.016
	≤ 2	8	0	
	3 – 5	16	26	
	≥ 6	2	2	
Korrektur mit schnell-wirksamem Insulin Durchführung (ja/nein) [%]		20/33 [39%]	53/0 [100%]	< 0.0001
Korrektur mit Normalinsulin/ schnellwirksamem Analogon		18 2	30 23	0.011
Korrektur ab Blutzucker [mg/dl] /Korrekturschwelle		165 ± 50 (n = 13)	132 ± 18 (n = 28*)	0.0029
1 I.E. Insulin pro [mg/dl] / Korrekturintervall		35 ± 18 (n = 12)	39 ± 16 (n = 27*)	0.47

ANOVA FÜR KONTINUIERLICHE VARIABLEN, χ^2 -TEST FÜR KATEGORISCHE VARIABLEN

* Von den anderen Patienten waren die Daten nicht verfügbar

Der HbA_{1c}-Wert (Normalwert < 6.1 %) war in beiden Gruppen vergleichbar (Tab. 1). In beiden Gruppen wurden ein HbA_{1c}-Wert von 7.5 ± 1.1 (p = 0.94) ermittelt.

Die Häufigkeit schwerer (innerhalb 3 Monate) und aller (pro Woche, Selbstauskunft) Hypoglykämieepisodes unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 3).

In der mit Depot CR/CS behandelte Gruppe sahen wir vier Patienten mit 1 bis 3 schweren Hypoglykämien in den letzten drei Monate vs. 6 Patienten in der Kontrollgruppe. Hypoglykämie-Episoden traten bei 27 Patienten, die mit Depot CR/CS behandelt wurden, mindestens einmal in der Woche auf, während bei 33 Patienten in der Kontrollgruppe Hypoglykämie-Episoden auftraten.

Tabelle 3: Hypoglykämien

Parameter [Einheit]		Insulinbehandlung mit		Signifikanz [p-Wert]
		Depot-Insulin Hoechst® CR/CS	Intensivierte Konventionelle Therapie	
Schwere Hypoglykämien	0	49	47	0.36
[Anzahl pro 3 Monate]	1	3	4	
	2	0	2	
	≥ 3	1	0	
Hypoglykämie-Episoden		2.2 ± 1.0	2.6 ± 0.8	0.20
[Anzahl pro Woche]	< 1	12	5	0.10
	1	6	4	
	≥ 2	21	29	

ANOVA FÜR KONTINUIERLICHE VARIABLEN, χ^2 -TEST FÜR KATEGORISCHE VARIABLEN

Der systolische Blutdruck (143 ± 16 mmHg bei Depot CR/CS behandelten Patienten vs. 132 ± 17 mmHg bei Patienten unter einer intensivierten Insulintherapie), die Prävalenz eines Hypertonus und der Bedarf für Antihypertensiva war höher bei Patienten mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS. Bei denen mit Depot CR/CS behandelten Patienten hatten 49 einen arteriellen Hypertonus, während bei denen unter einer intensivierten konventionellen Therapie 32 Patienten einen Bluthochdruck hatten) (Tab. 4).

Tabelle 4: Folge- und Begleiterkrankungen

Parameter [Einheit]	Insulinbehandlung mit		Signifikanz [p-Wert]
	Depot-Insulin Hoechst® CR/CS	Intensivierte Konventionelle Therapie	
Neuropathie			
Vibrationsempfinden [/8]	4.8 ± 2.1	5.6 ± 1.7	0.02
Reduzierte Pallästhesie [ja/nein]	33/20	25/28	0.12
Retinopathie [ja/nein]	33/20	22/30	0.04
Nephropathie			
Mikro-/Makroalbuminurie [ja/nein]	16/37	6/47	0.016
Makroangiopathie			
Z. n. Myokardinfarkt [ja/nein]	5/48	1/52	0.09
Z. n. ACVB [ja/nein]	4/49	0/53	0.04
KHK [ja/nein]	6/47	0/53	0.012
Hypertonie			
RR _{systolisch} [mmHg]	143 ± 16	132 ± 17	< 0.0001
RR _{diastolisch} [mmHg]	79 ± 8	80 ± 8	0.76
Hypertonie [ja/nein]	49/4	32/19	0.0002
Lipoproteine			
Triglyzeride [mg/dl]	107 ± 47	108 ± 86	0.97
Triglyzeride > 150 mg/dl [ja/nein]	7/46	7/46	1.00
LDL-Cholesterin [mg/dl]	133 ± 38	117 ± 27	0.014
LDL-Cholesterin > 130 mg/dl [ja/nein]	24/29	12/41	0.013

ANOVA FÜR KONTINUIERLICHE VARIABLEN, χ^2 -TEST FÜR KATEGORISCHE VARIABLEN

Das LDL-Cholesterin war höher (LDL-Cholesterin war im Durchschnitt 133 ± 38 mg/dl bei Depot CR/CS behandelten Patienten vs. 117 ± 27 mg/dl bei ICT; Tab. 4), und die Häufigkeit makrovaskulärer Komplikationen war häufiger (Tab. 4). Bei den Insulinbehandlungen mit Depot CR/CS war eine Makroangiopathie in 16 Fällen bekannt, während bei den Patienten unter einer intensivierten konventionellen

Therapie bei nur einem Patienten eine Makroangiopathie geboten war. Die Häufigkeit mikrovaskulärer Folgeerkrankungen (Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie) unterschied sich weniger deutlich (Tab. 4).

Der BMI-Wert unterschied sich nicht signifikant in den beiden Gruppen (ein BMI von $25.0 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ bei denen, die mit Depot CR/CS behandelt wurden, vs. $25.3 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ bei denen mit ICT behandelten Patienten).

Die 10 Patienten, die mit Depot-Insulin Hoechst[®] CS (Schweineinsulin) behandelt worden waren, unterschieden sich nicht wesentlich von den 43 Patienten, die mit Depot-Insulin Hoechst[®] CR (Rinderinsulin) behandelt worden waren (Tab. 5):

Tabelle 5: Vergleich Patientencharakteristika in den Gruppen CR/CS

Parameter [Einheit]	Insulinbehandlung mit		Signifikanz [p-Wert]
	Depot-Insulin Hoechst [®] CR	Depot-Insulin Hoechst [®] CS	
Alter [Jahre]	63 ± 12	70 ± 13	0.16
Geschlecht [w/m]	17/26	7/3	0.16
BMI [kg/m ²]	25.0 ± 3.2	26.1 ± 3.8	0.35
Manifestations-Alter [Jahre]	26 ± 14	36 ± 15	0.02
Diabetes-Dauer [Jahre]	36 ± 12	34 ± 10	0.11
Aktuelle Therapie seit [Jahre]	30 ± 12	28 ± 6	0.49
HbA _{1c} [%]	7.5 ± 1.0	7.8 ± 1.3	0.39

ANOVA FÜR KONTINUIERLICHE VARIABLEN, χ^2 -TEST FÜR KATEGORISCHE VARIABLEN.

Die Mehrzahl der Patienten, die zuvor mit Depot-Insulin Hoechst[®] CR/CS behandelt worden waren, wurden nach der Therapieumstellung mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie behandelt (n = 47). Bei 6 Patienten wurde die Therapie mit zweimal täglicher Mischinsulin-Injektion (Normal- und NPH-Insulin) fortgesetzt. Nach der Therapieumstellung entschieden sich mehr Patienten, die zuvor mit Depot-Insulin Hoechst[®] CR/CS behandelt worden waren, für Insulin *glargin* (Lantus[®]) als Basalinsulin (n = 37 vs. 26 in der Kontrollgruppe), wahrscheinlich um die tägliche notwendige Anzahl der Insulininjektionen (vor der Umstellung: zwei Injektionen täglich) weiter niedrig zu halten. Mit Insulin *glargin* (Wirkdauer von etwa

24 Stunden (Bereich: 20-30 Stunden) war der Basalinsulin-Bedarf mit einer Injektion täglich gedeckt, während bei einer Basalinsulinversorgung mit NPH-Insulin (Wirkdauer von acht bis 12 Stunden) zwei bis vier mal täglich Injektionen des NPH-Insulins notwendig wären (Bolli und Owens 2000, Bolli 2001, Dreyer et al. 2003).

Hingegen wurden seltener die schnellwirksamen Insulinanaloga Insulin *lispro* (Humalog®; n = 4 vs. 20 bei ICT) und Insulin *aspart* (NovoRapid® (n = 11 vs. 14) eingesetzt, möglicherweise, weil nach wie vor gewohnheitsmäßig regelmäßig Zwischenmahlzeiten gegessen wurden. Die sonstigen Kenndaten der intensivierten konventionellen Insulintherapie (Gesamt-Insulindosis pro Tag usw.) nach der Therapieumstellung bzw. Optimierung unterschieden sich nicht länger hinsichtlich beider Gruppen.

Die Unterschiede in der Insulinverteilung sind in der folgenden Tabelle beschrieben:

Tabelle 6: Insulinverteilung nach der Umstellung von Depot CR/CS im Vergleich zur Kontrollgruppe

Kategorie	Depot CR/CS nach der Umstellung	Kontrollgruppe
Mischinsuline	6	0
ICT	47	53
davon:		
a) <u>Basalinsuline</u>		
Lantus®	37	26
NPH – Insuline	10	27
b) <u>Bolus – Insuline</u>		
1) Altinsuline	32	19
2) Schnellwirksame Analoga:	15	34
Humalog®	4	20
NovoRapid®	11	14

Von den 47 Patienten, die von Depot CR/ CS auf eine intensivierte Therapie umgestellt wurden, haben 39 Patienten den Fragebogen zur Therapiezufriedenheit

ausgefüllt zurückgeschickt. Ein Patient ist zwischenzeitlich verstorben; wir haben einen Brief von der Ehefrau des Verstorbenen erhalten. Bei der Frage, ob die Zusammenstellung der Mahlzeit seit der Umstellung „freier“ geworden ist, antworteten 11 Personen, dass dieses gar nicht zutrifft, während 17 Patienten diese Annahme bestätigten. Seit der Umstellung genießen 16 Menschen die neue Freiheit in der Wahl und Größe der Mahlzeiten, während dies für 12 Menschen gar nicht zutrifft. Bei der dritten Frage bzgl. des Aufwandes der Blutzuckermessungen, Anzahl der Insulininjektionen, Protokollierung der Messwerte empfanden 28 Patienten einen Mehraufwand. Durch den Behandlungsaufwand sahen sich 14 Menschen mehr belastet. Die Kontrolle der Blutzuckerwerte (HbA_{1c}, Blutzucker-Schwankungen) fielen 14 Menschen seit der Umstellung leichter, während 13 meinten, dass dies gar nicht zutrifft. Bei Frage 6 bestätigten 9 Personen, dass seit der Umstellung die Hypoglykämien leichter zu vermeiden seien, die gleiche Anzahl der Patienten sagten aber aus, dass dies nicht zutrifft. Als Gesamtbewertung (Frage 7) sprachen sich 17 für das frühere Regime (zweimal täglich Depot-Insulin CR/CS) aus, während 17 Patienten das neue Regime (ICT) bevorzugten. Einzelheiten zu den Fragebogen sind in der Abbildung 4 dargestellt.

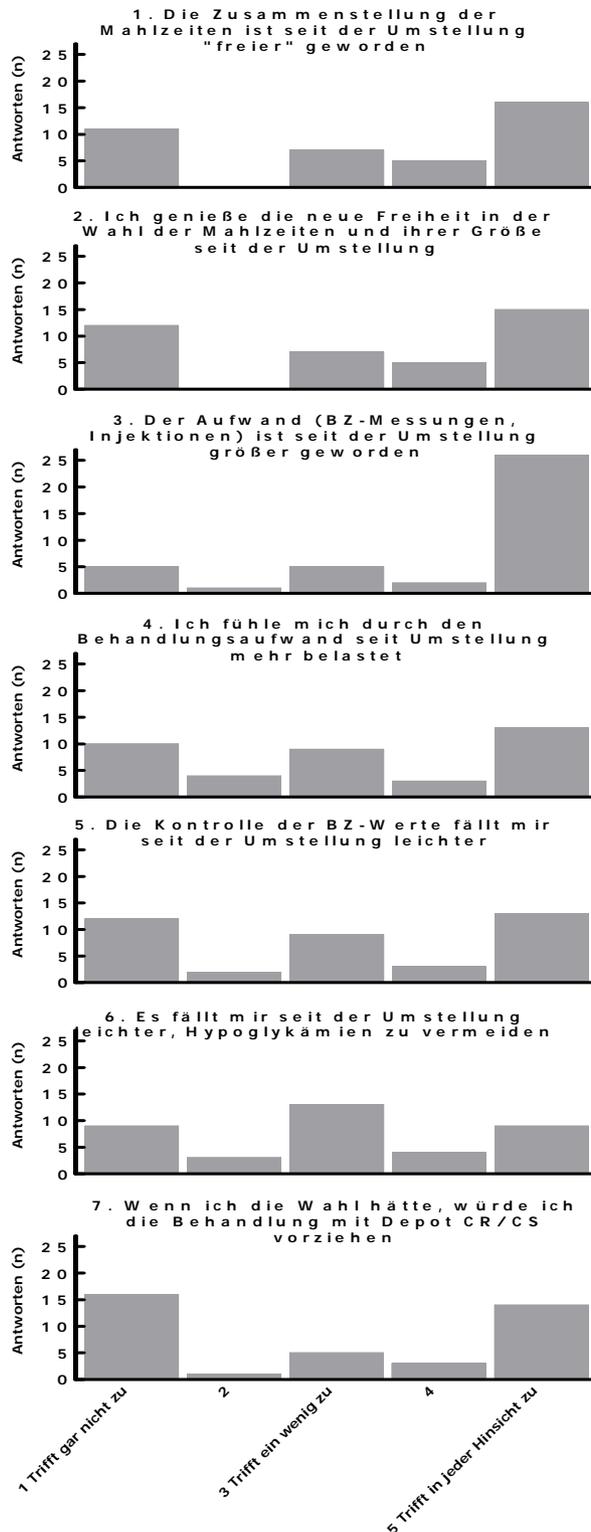


Abbildung 4: Ergebnis der Patientenbefragung

Ergebnisse der Befragung zur Zufriedenheit mit der (aktuellen) intensivierten Insulintherapie im Vergleich zur (früheren) Behandlung mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS. Der Wortlaut der Fragen und die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten sind aus der Abbildung ersichtlich. Angegeben ist die Anzahl (von 39 zurückgesandten Fragebögen bei 47 mit intensivierter Insulintherapie behandelten Patienten) der Antworten in der entsprechenden Kategorie.

4. Diskussion

Erstaunlicherweise gelang es den betreffenden Patienten mit Hilfe einer täglich zwei Injektionen der Insulinpräparate Depot-Insulin Hoechst® CR und CS, eine Qualität der Stoffwechselkontrolle ähnlich wie bei einer intensivierter Therapie zu erreichen (Tab. 1). Hierbei stimmt nicht nur der HbA_{1c}-Wert sehr genau mit dem der Kontrollgruppe überein, sondern er entspricht in etwa auch dem Durchschnittswert bei intensivierter konventioneller Insulinbehandlung in der DCCT-Studie (The DCCT Research Group 1993). Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass eine Insulinbehandlung mit zwei Injektionen pro Tag im Prinzip eine Stoffwechselkontrolle ähnlich wie bei ICT erlaubt, wenn Insulin-Präparate wie Depot-Insulin Hoechst® CR/CS verwendet werden. Dies ist ein deutlicher Unterschied zur konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen auf NPH-Basis, wie sie in der Kontrollgruppe der DCCT eingesetzt wurden (The DCCT Research Group 1993). Deshalb liegt es nahe, dass die Insulinpräparate Depot-Insulin Hoechst® CR/CS Eigenschaften haben, die sich von NPH-Insulin bzw. Mischinsulinen auf NPH-Basis deutlich unterscheiden. Unglücklicherweise war es bei Einführung dieser Präparate in den 1950er Jahren nicht möglich und üblich, so genaue pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen durchzuführen, wie es für neue Insulinpräparationen heute selbstverständlich wäre. Deshalb gibt es zu möglichen vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften nur Vermutungen oder allenfalls Hinweise. Sie könnten sich auf die Wirkdauer (zwei Injektionen pro Tag decken nach der klinischen Erfahrung auf jeden Fall eine volle 24 h-Periode ohne Lücken in der Insulinversorgung ab) und auf die Reproduzierbarkeit der Plasma-Insulin-Konzentrationen im Zeitverlauf nach Injektion, also auf Bioverfügbarkeit bzw. Resorptionskinetik und insbesondere ihre Reproduzierbarkeit beziehen. Solche Unterschiede sind kürzlich zwischen Verzögerungs-Insulinen wie NPH-Insulin, Insulin *glargin* (Lantus®) und Insulin *Detemir* (Levemir®) gezeigt worden (Heise et al. 2004).

Zum Erreichen einer akzeptablen Stoffwechselkontrolle unter Therapie mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS waren mehrere, eher kleine Mahlzeiten notwendig, insbesondere auch größere Zwischenmahlzeiten (Abb. 2). Es ist wahrscheinlich, dass sich die älteren Patienten der Gruppe, die mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS behandelt wurden, bei ihrer Diabetes-Manifestation, die lange Zeit zurücklag, an diese diätetischen Notwendigkeiten gewöhnt hatten. Denn damals, vor Einführung

der intensivierten konventionellen Insulintherapie, gab es keine Insulin-Regime, die in adäquater Weise kurzfristig auf Änderungen der Kohlenhydrat-Aufnahme hätten reagieren können. Möglicherweise wird eine solche, durch die Wirkkinetik des Insulins diktierte Ernährung, so sehr verinnerlicht, dass selbst nach Verfügbarkeit der intensivierten konventionellen Insulintherapie die gewohnte Zwei-Spitzen-Therapie beibehalten wurde. Offensichtlich gibt es unterschiedliche Prioritäten in Hinsicht auf die Zahl der Insulininjektionen pro Tag und die von Seiten der Insulin-Wirkkinetik diktierten Notwendigkeiten der Kohlenhydrat-Aufnahme. Diese Überlegungen bestätigen noch einmal, dass es sich bei der beschriebenen Patientengruppe um eine sehr deutlich identifizierbare Population von Patienten mit Typ 1-Diabetes handelt. Unserer klinischen Erfahrung nach benutzten Patienten, die mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS behandelt wurden, Variationen in der Ernährung (Kohlenhydratzufuhr) typischerweise auch zur Korrektur bei zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerwerten.

Nicht unbedingt erwartet ist das Ergebnis, dass sich die beiden Therapieformen (Behandlung mit den Insulinpräparaten Depot-Insulin Hoechst® CR/CS vs. intensivierte konventionelle Therapie) weder hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämie-Episoden noch in ihrer bedrohlichen, schweren Form, unterscheiden. Das kann bedeuten, dass es mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS genauso gut gelingt, Hypoglykämien zu vermeiden wie mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie. Es kann aber auch ein Hinweis sein, dass die Kontrollgruppe u.a. Patienten eingeschlossen hat, deren vordringliches klinisches Problem Hypoglykämien waren, und die deshalb in die Klinik aufgenommen worden waren (Härtel et al. 2004). Für letztere Interpretation spricht die vergleichsweise hohe Rate schwerer Hypoglykämien im Vergleich mit anderen Publikationen, z.B. aus der DCCT-Studie (The DCCT Research Group 1991) oder anderen Untersuchungen aus Deutschland (Bott et al. 1997). Erfahrungsgemäß haben ca. 40 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes, die in unsere Klinik aufgenommen werden, eine Hypoglykämie-Problematik (Härtel et al. 2004). Dies ist eher mit relativ niedrigen HbA_{1c}-Werten assoziiert (Mühlhauser et al. 1998). Dies würde auch beim Vergleich zum HbA_{1c}-Wert der Patienten, die mit den Präparaten Depot-Insulin Hoechst® CR/CS behandelt wurden, bewertet werden müssen. Diese Patientengruppe kam nicht zur Therapieverbesserung bei Problemen, sondern häufig nur wegen des auslaufenden Insulinpräparates zur Behandlung.

Bemerkenswert ist auch, dass die akzeptable Stoffwechselkontrolle unter Therapie mit Insulin Depot CR/CS mit deutlich weniger Aufwand hinsichtlich Blutzucker-Selbstkontrolle und Korrektur mit schnellwirksamem Insulin (Tab. 2) gelang.

Die Häufigkeit mikrovaskulärer Folgeschäden der mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS behandelten Patienten unterschied sich nur geringfügig von der Kontrollgruppe, was insbesondere angesichts der erheblich längeren Diabetesdauer dieser Patienten beachtlich ist. Diese Ergebnisse bestätigen indirekt, dass die Stoffwechselkontrolle der Patienten, die mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS behandelt wurden, tatsächlich – und vermutlich über lange Zeit – so akzeptabel war, wie es durch den jetzt bestimmten HbA_{1c}-Wert (Tab. 1) angezeigt wird.

Das höhere Lebensalter der Patienten mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS und eine erhöhte Hypercholesterinämie- und Hypertonus-Prävalenz erklären etwas häufigere makrovaskuläre Folgeschäden (Tab. 4). Es erscheint unwahrscheinlich, dass die signifikant unterschiedliche Häufigkeit von KHK und ACVB eine Folge unterschiedlicher Stoffwechselkontrolle ist. Das makrovaskuläre Erkrankungsrisiko bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wird im wesentlichen durch begleitende Faktoren des Metabolischen Syndroms (Reindel et al. 2004) bestimmt.

Der ermittelte BMI-Wert der beiden Gruppen zeigt, dass die Patienten im Durchschnitt normalgewichtig sind. Diese Beobachtung stimmt mit der allgemeinen Einschätzung, dass Patienten mit Typ 1-Diabetes in der Regel im Unterschied zu Patienten mit Typ 2-Diabetes normalgewichtig sind, überein.

Die Depot-Insuline werden aus der Pankreas von Rind bzw. Schwein hergestellt. Relativ selten werden allergische Reaktionen auf Rinderinsulin und noch seltener auf Schweineinsulin beschrieben (Federlin et al. 1974). Unsere Patienten, die noch mit Depot CR/CS Insulinen behandelt wurden, hatten keine Allergien entwickelt und mussten daher nicht aus Verträglichkeitsgründen diese Insuline absetzen.

10 Patienten wurden mit Depot-Insulin Hoechst® CS (Schweineinsulin) behandelt und 43 Patienten wurden mit Depot-Insulin Hoechst® CR (Rinderinsulin) therapiert. Der Grund dafür, dass mehr Patienten auf Depot-Insulin CR eingestellt wurden, lag in der besseren Verfügbarkeit von Rinderpankreas gegenüber Schweinepankreas. Zur Versorgung eines Diabetikers mit tierischem Insulin wurden bisher Organe von durchschnittlich 50 Schlachttieren pro Jahr verbraucht. Bei Auftreten von Allergien und Resistenzen bei der Anwendung von Rinderinsulin wurden die Patienten auf

Schweineinsulin umgestellt (Prelevic et al 1988). Allergien traten dann sehr selten auf.

Bei Rindern ist BSE (bovine spongiforme Encephalopathie), eine für Rinder tödliche Erkrankung des Zentralnervensystems, aufgetreten. Eine Übertragung dieser Erkrankung auf den Menschen durch Arzneimittel mit Ausgangsstoffen vom Rind (wie Depot CR Insulin) könnte theoretisch möglich sein, ist aber äußerst unwahrscheinlich und ist bisher nicht beobachtet worden (Earl-Slater 1997). Diese Bedenken haben unsere Patienten nicht geäußert.

Die Patienten mit Typ-1-Diabetes unter Behandlung mit den Insulinpräparaten Depot-Insulin Hoechst® CR/CS hatten diese Therapie freiwillig und entgegen aktueller Behandlungsempfehlungen (Dreyer et al. 2003) beibehalten. Deshalb ist zu unterstellen, dass ihnen die häufig angeführten Vorteile einer intensivierten Insulintherapie (Nutzung der Blutzucker-Selbstkontrolle zur Therapieoptimierung durch mehrfach tägliche Korrektur, genaue und separate Substitution des Basalinsulinbedarfs zur Vermeidung von Blutzuckerschwankungen bei Verschieben oder Weglassen von Mahlzeiten und freie Kost, die jeweils durch zeitnahe Injektion von schnellwirksamem Insulin abgedeckt wird) nicht so wichtig waren wie die Fortführung einer Behandlung mit zwei Injektionen ihres bewährten Insulinpräparates pro Tag.

Auch darf unterstellt werden, dass nur die ausgewählten Patienten, denen mit dieser Therapie eine gute Stoffwechselkontrolle gelang, und/oder die über lange Zeit frei von Folgeerkrankungen geblieben waren, bei dieser Behandlungsform geblieben sind. Deshalb können Schlussfolgerungen über die Behandlung mit den Präparaten Depot-Insulin Hoechst® CR/CS nicht allgemein, sondern nur in Hinblick auf diese relativ kleine, ausgewählte Patientengruppe gezogen werden, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine persönlichen Erfahrungen mit der intensivierten konventionellen Insulintherapie gemacht hatte. Es stellt sich nun die Frage, wie sie heute, nachdem sie diese Behandlungsform auch aus eigener Erfahrung kennen gelernt haben, die frühere und die jetzige Therapie im Vergleich bewerten. Das interessante Ergebnis unserer Befragung war deshalb, dass die Patienten einerseits typische Vorteile der neuen, intensivierten Behandlungsstrategie realistisch schilderten, sich andererseits aber in ihrer Gesamtbewertung zur Hälfte für das frühere Regime (zweimal täglich Depot-Insulin Hoechst® CR/CS) aussprachen. Das

verwundert nicht, weil das hier beschriebene Patientenkollektiv die Therapie mit diesen eigentlich veralteten Insulinpräparaten ja über Jahre auch trotz anders lautender Information (z.B. durch Ärzte, bei Informationsveranstaltungen und Schulungsmaßnahmen) beibehalten hatte. Es sollte überlegt werden, ob das Zur-Verfügung-Halten selten angewandter Präparate die Therapieoptionen für besondere Patienten-Kollektive nicht wirklich nach wie vor bereichern würde.

5. Zusammenfassung

Fragestellung:

Die Behandlung eines Typ-1-Diabetes erfolgt heute nach dem Standard der intensivierten Insulintherapie. Dennoch sind bis zur Beendigung der Herstellung von Depot-Insulinen tierischer Herkunft einige Patienten bei einer Therapie mit den Präparaten Depot CR bzw. CS der Firma Aventis (früher Hoechst) geblieben. Die vorliegende Erfassung gilt dem Ziel, diese Patienten zu charakterisieren.

Patienten und Methodik:

53 konsekutive Patienten mit Typ-1-Diabetes, bei denen eine Umstellung der Insulinbehandlung vorgenommen wurde (Alter 65 ± 12 J., BMI 25.2 ± 3.3 kg/m²) wurden mit 53 Patienten unter intensivierter Therapie (Alter 47 ± 18 J.; $p < 0.0001$, BMI 25.3 ± 4.1 kg/m²) verglichen. 39 Patienten beantworteten einen Fragebogen zur Therapiezufriedenheit mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS bzw. der anschließend durchgeführten intensivierten Insulintherapie. Statistische Analyse: ANOVA, Kontingenz-Tafeln.

Ergebnisse:

Bei gleichem Manifestationsalter (28 ± 15 vs. 26 ± 15 J.; $p = 0.56$) waren Patienten unter Therapie mit Depot CR/CS älter und länger mit dieser Therapie behandelt worden (30 ± 12 J. vs. 7 ± 5 J.; $p < 0.0001$). Trotz gleicher Gesamt-Kohlenhydrat-Zufuhr waren die Hauptmahlzeiten bei Patienten unter Depot-Insulin Hoechst® CR/CS kleiner und die Zwischenmahlzeiten größer ($p < 0.05$). Die Anzahl der Injektionen (2.1 ± 0.7 vs. 5.5 ± 1.3 , $p < 0.0001$) und der Insulin-Injektions-Zeitpunkte (2.0 ± 0.5 vs. 3.8 ± 0.5 , $p < 0.0001$) unterschieden sich deutlich. Der HbA_{1c}-Wert (normal < 6.1 %) war vergleichbar (7.5 ± 1.1 vs. 7.5 ± 1.1 %, $p = 0.95$). Die Häufigkeit schwerer (innerhalb 3 Monate) und aller (pro Woche, Selbstauskunft) Hypoglykämien unterschied sich nicht signifikant. Systolischer Blutdruck, Hypertonusprävalenz und Antihypertensivabedarf waren höher bei Patienten mit Depot-Insulin Hoechst® CR/CS (alle $p < 0.05$). Das LDL-Cholesterin war höher (133 ± 38 vs. 117 ± 27 mg/dl, $p = 0.02$), makrovaskuläre Komplikationen häufiger (Z. n. Myokardinfarkt, ACVB, koronarangiographisch nachgewiesene KHK, alle $p < 0.05$). Die Häufigkeit mikrovaskulärer Folgeschäden unterschied sich nur geringfügig. Nach Umstellung

auf intensivierte Insulin-Therapie erkannten viele Patienten typische Vorteile dieses Behandlungs-Regimes. Sie gaben aber zu erkennen, dass in der Gesamtbewertung für ca. die Hälfte Depot-Insulin Hoechst® CR/CS nach wie vor bevorzugt werden würde.

Schlussfolgerung:

Mit den Insulinpräparaten Depot-Insulin Hoechst® CR und CS gelang es, bei den in Frage kommenden Patienten mittels zwei Injektionen pro Tag eine Stoffwechselkontrolle wie bei intensivierter Therapie zu erreichen und mikrovaskulären Komplikationen mindestens genauso gut vorzubeugen. Höheres Lebensalter und eine erhöhte Hypercholesterinämie- und Hypertonus-Prävalenz erklären häufigere makrovaskuläre Folgeschäden. Ein erheblicher Anteil dieser Patienten würde weiterhin Depot-Insulin Hoechst® CR/CS einsetzen, wenn es weiter verfügbar wäre.

6.Literatur

1. Banting FG, Best CH (1922, Nachdruck 1990): Pancreatic extracts. 1922. J Lab Clin Med;115, 254-272.
2. Belmonte MM, Colle E, DeBelle R, Murthy DY (1971): Variability of NPH insulin preparations. Can Med Assoc J;104, 133-138.
3. Berger M, Cüppers HJ, Hegner H, Jörgens U, Berchtold P (1982): Absorption kinetics and biological effects of subcutaneously injected insulin preparations. Diabetes Care;5, 77-91.
4. Berger M, Pieber T: Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus. In: Berger M, editor. Diabetes mellitus. Urban & Fischer. München 2000, 12-14.
5. Bolli G B.(2001): Physiological insulin replacement in type 1 diabetes mellitus, Exp Clin Endocrinol Diabetes ; 109, Suppl 2: 317-332.
6. Bolli G B., Owens D R (2000): Insulin glargine, The Lancet; 356, 443-444.
7. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I (1997): Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. Diabetologia;40, 926-932.
8. Dreyer M, Berger M, Kiess W, Luedecke HJ, Redaelli M, Schatz H, Waldhäusl W (2003): Therapie der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Diabetes Stoffw;12, 49-66.
9. Dörzbach E, Müller R: Die Insulintherapie: Die Insulinpräparate. In: Pfeiffer EF, editor. Handbuch des Diabetes mellitus. Pathophysiologie und Klinik, Band II. J. F. Lehmanns Verlag. München 1971, 1087-1111.
10. Earl-Slater A (1997): Bovine spongiform encephalopathy threatens drugs in European Union. BMJ 315, 426
11. Federlin K, Jonatha E M, Hupfeld P, Schroeder K E (1974): Erfahrungen mit chromatographisch gereinigtem Insulin bei Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf, Insulinallergie oder Lipodystrophie. Therapiewoche; 17, 1940-1953.
12. Feiler R (1951): Klinische Erfahrungen mit Kombinations-Insulinen Hoechst, unter besonderer Berücksichtigung des "Komb"-Insulin Hoechst. Dtsch Med Wochenschr;76, 1448-1451.
13. Froesch ER, Blatter G, Candinas R, Süssstrunk H, Morell B (1979): Fortschritte und Entwicklungen in der Insulintherapie. Schweiz Med Wochenschr;109, 1802-1807.
14. Hagedorn HC, Jensen DN, Krarup NB, Wodstrup I (1936): Protamine insulinate. J Am Med Assoc;106, 177-180.

15. Härtel I, Nagel-Reuper C, Fischer H, Nauck M (2004): Patienten mit Typ 1-Diabetes und niedriger Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle (Abstrakt). *Diabetes Stoffw*; 13 (Suppl. 1), 100.
16. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E (2004): Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*; 53, 1614-1620.
17. Hunger-Dathe W, Braun A, Muller UA, Schiel R, Femerling M, Risse A (2003): Insulin pump therapy in patients with Type 1 diabetes mellitus: results of the Nationwide Quality Circle in Germany (ASD) 1999-2000. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 111, 428-434.
18. Janka H U: Epidemiologie des Diabetes mellitus – Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen. In: Helmut Schatz, editor. *Diabetologie kompakt Grundlagen und Praxis*. Blackwell Verlag. Berlin 2002, 6-11.
19. Joslin EP, Gray H, Root HF 1922/1923): Insulin in hospital and home. *J Metab Res*; 2, 651-699.
20. Kacerowsky-Bielesz G, Hohenecker J, Schindler H (1983): Die Behandlung von Diabetikern mit Optisulin-Depot CR im Vergleich zu Depot-Insulin Hoechst klar CR- ein Fortschritt in der Therapie. *Wien Med Wochenschr*; 133, 49-52.
21. Kudva Y C: Review (2002): intensive insulin pump therapy slightly improves glycemic control in type 1 diabetes. *ACP J Club*; 137, 56.
22. Kuntze J, Otto H (1951): Therapie des schweren Diabetes mellitus mit Kombinationsinsulinen "Hoechst". *Dtsch Med Wochenschr*; 76, 472-474.
23. Laube H (1987): Indikation verschiedener Insuline und Anwendung bei der kontinuierlichen Insulinzufuhr. *Therapiewoche*; 37, 4066-4072.
24. Martin S, Kolb H (1998): Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetes Stoffw*; 7, 17-24.
25. Mohnike G, Lippmann H (1964): Über Depot-Insulin-Hoechst "klar". *Med Welt*; 51, 2750-2752.
26. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M (1998): Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with Type I diabetes--a prospective population based study. *Diabetologia*; 4, 1274-1282.
27. Nicol D S, Smith L F (1960): Amino - acid sequence of human insulin. *Nature* 187, 483-485
28. Powers A C: Diabetes mellitus. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N, editors: *Harrisons Innere Medizin 2*. ABW Wissenschaftsverlag. Berlin 2003, 2307-2337.

29. Prelevic G, Wurzberger M, Despotovic N, Vuckovic S, Brkic S (1988): Delayed-type allergy to insulin of different species (bovine, pork, human). *Ann Allergy* 60, 463.
30. Reindel J, Zander E, Heinke P, Kohnert KD, Allwardt C, Kerner W (2004): The metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. Associations with cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *Herz*; 29, 463-469.
31. Robbers H: Die Insulinbehandlung des Diabetes. In: Robbers H, Adams AE, Herold G, Marghescu S, Strohfeldt P, Traumann KJ, editors: *Praktische Diabetologie: Grundlagen, Therapeutische Praxis, Betreuung des Diabetikers*. Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski. München-Gräfelfing 1969, 96-113.
32. Sauer H (1964): Heutige Möglichkeiten der Insulintherapie. *Der Internist*; 5, 135-140.
33. Sauer H (1989): Was haben die neuen Insuline gebracht?. *Diabetes-Journal*; 7, 327-330.
34. Scheepker A, Schröter W, Nauck M (2004): Charakterisierung von Patienten mit Typ 1-Diabetes, die bis 2002/2003 mit zweimal täglichen Injektionen von Insulin Depot CR oder CS behandelt wurden (Abstrakt). *Diabetes Stoffw*; 13 (Suppl. 1), 81.
35. Schöffling K, Schulz F: Die Behandlung des Diabetes mellitus mit Insulin. In: Mehnert H, Schöffling K, editors. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1974, 283-298.
36. Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M (1989 a): The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med*; 6, 239-244.
37. Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M (1989 b): Wirkungsprofil von humanem Ultralente-Insulin im Vergleich mit humanem NPH-Insulin. *Dtsch Med Wochenschr*; 114, 618-622.
38. Stolte K (1934): Die Behandlung der Zuckerkrankheit im Kindesalter. *Therapie der Gegenwart*; 75, 52-57.
39. Stolte K, Hirsch-Kauffmann H, Schädlich E (1931): Freie Diät beim Diabetes. *Med Klinik*; 27, 831.
40. Stötter G (1963): Praktische Gesichtspunkte zur Insulinbehandlung. *Dtsch Med J*; 14, 741-750.
41. Teuscher A (1975): Der Platz der "Monokomponent"-Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus. *Schweiz Med Wochenschr*.; 105, 485-494.
42. The DCCT Research Group: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (1987): results of feasibility study. *Diabetes Care*; 10, 1-19.
43. The DCCT Research Group (1991): Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*; 90, 450-459.

44. The DCCT Research Group (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*; 329, 977-986.
45. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R (2003): Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*; 26, 1079-1087.
46. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T (1997): Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*; 46, 440-443.

Danksagung

Ich danke allen, mit deren Unterstützung ich diese Arbeit verwirklichen konnte:

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Nauck für die geduldige und freundliche Betreuung der Arbeit. Sein Interesse an der Arbeit und an der Fertigstellung der Arbeit haben entscheidend dazu beigetragen, dass ich immer mit viel Freude und Begeisterung an dem Thema gearbeitet habe.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Dr. Wolfgang Schröter für die Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 20.03.1971 wurde ich als erstes Kind der Ärztin Inger Skretting Opstad und des Lehrers Arne Opstad in Oslo, Norwegen, geboren. Ich habe einen jüngeren Bruder.

Nach dem Abitur an dem Gymnasium in Bryne, Norwegen, habe ich im Herbst 1990 das Medizin-Studium an der Universität Ulm begonnen. Das praktische Jahr habe ich in Norwegen und Heidenheim in den Fächern Allgemein Chirurgie, Innere Medizin und Pädiatrie absolviert.

Im Sommer 1996 habe ich Dr. Dirk Scheepker geheiratet.

Die Ärztliche Prüfung habe ich im April 1997 in Baden – Württemberg abgelegt. Vom Oktober 1997 bis Juli 1999 habe ich als ÄIP und anschließend als Assistenzärztin in die Fachklinik Aukrug der LVA Schleswig Holstein gearbeitet. Die Approbation erhielt ich im April 1999.

Im August 1999 wurde unser Sohn Halvard geboren.

Vom Mai bis August 2000 war ich als Assistenzärztin in der Allgemein Chirurgie im Sentralsjukehuset i Rogaland, Stavanger/ Norwegen tätig. Dann folgte die Weiterbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin in der Allgemeinarztpraxis Dr. W. Schmidt, Hamburg September 2000 bis April 2002. Der Facharztprüfung am 10.07.2002 in Hamburg folgte die diabetologische Weiterbildung am Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Oktober 2002 bis Oktober 2004). Diabetologin bin ich seit 17.02.2006 nach der mündlichen Prüfung bei der Ärztekammer Niedersachsen.

Vom April 2005 bis einschließlich Juli 2006 war ich im Reha-Zentrum Bad Zwischenahn beschäftigt. Ab 01.08.06 bin ich ins Diabetes – Zentrum Quakenbrück (Christliches Krankenhaus Quakenbrück) gewechselt. Mit Beginn des Aprils 2008 bin ich als Ärztin für Allgemeinmedizin selbstständig in Westerstede, Niedersachsen, tätig. Seit Februar 2009 führe ich eine Diabetologische Schwerpunktpraxis im Ammerland.

Seit Januar 2004 promoviere ich unter Anleitung von Prof. Dr. M. Nauck (Diabeteszentrum Bad Lauterberg).