



Insulin zum inhalieren?

>...I

*Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!*

Die Zuckerkrankheit gehört schon seit je her zu den wichtigsten Beratungsthemen in der Apotheke. Das kommt nicht von ungefähr, denn chronisch Kranke benötigen eine umfassende interdisziplinäre Betreuung. Welchen Stellenwert eine kompetente pharmazeutische Beratung hierbei haben kann, ist am Beispiel der Herzinsuffizienz durch amerikanische Apotheker erst kürzlich wieder eindrucksvoll belegt worden (siehe Apothekenmagazin Ausgabe Dezember 2000). Jeder von Ihnen wird Diabetiker kennen, und den meisten von Ihnen sind sicher auch die speziellen Probleme dieser Patientengruppe gut vertraut. Immerhin sind in Deutschland etwa 4 Millionen Menschen zuckerkrank (ca. 5 %), etwa 10 % davon weisen eine insulinpflichtige Form der Erkrankung auf (Typ I-Diabetes, IDDM, Insulin-Dependent-Diabetes Mellitus). Zu den wichtigsten langfristigen Problemen, die sich aus den Schwierigkeiten einer artefiziellen Einstellung des Blutzuckerspiegels ergeben, zählen die Schäden an kleinen (Mikroangiopathien) und großen Blutgefäßen (Makroangiopathien), die zur Erblindung (diabetische Retinopathie), Nierenschäden (Nephropathie, Dialyse), Herzinfarkt, Schlaganfall und Amputationen von Gliedmaßen (diabetischer Fuß) führen. Darüber hinaus kommt es häufig zu Nervenschäden (diabetische Polyneuropathie), die sich u.a. als Impotenz, Parästhesien (Taubheitsgefühl und Kribbeln besonders an den Füßen) und Blasenatonie äußern können (Herold, G., Innere Medizin, 1998).

Die Einstellung des Blutzuckers mit Insulin

Trotz dieser drastischen Schäden ist eine optimale Einstellung des Blutzuckers langfristig nur bei einem Bruchteil der Patienten verwirklicht. Als Gründe hierfür werden u.a. eine suboptimale Betreuung sowie auch die Schwierigkeiten genannt, die sich aus der Insulintherapie direkt für die Patienten ergeben. So erfordert eine effektive Blutzuckerkontrolle mindestens 2-3 Injektionen pro Tag. Das bedeutet, dass die Patienten, was sie auch tun und wo sie auch sind, nicht nur das Spritzenbesteck, sondern auch Hilfen zur Messung des Blutzuckerspiegels „parat“ haben müssen. Eine sehr schwierige Aufgabe, vor allem dann, wenn eine konsequente, langfristig angelegte Beratung und Betreuung fehlt, um die fast zwangsläufig erlahmende Motivation immer wieder aufzufri-

schen. Darüber hinaus erlaubt die Messung des Blutzuckerspiegels allein nur eine ungenügende Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels. Einen viel besseren Parameter stellt die Messung des glykosylierten Hämoglobins dar, weil dieser HbA_{1c}-Wert weniger stark schwankt und die Beurteilung des mittleren Blutglukosespiegels über einen Zeitraum von mehreren Wochen erlaubt. Beim Gesunden beträgt der Anteil von HbA_{1c} etwa zwischen 5-8 % des Gesamthämoglobins. Es gibt eine Reihe von Schemata, die aus Kombinationen zwischen Verzögerungsinsulinen (lang wirksam) und Alt-Insulinen (kurzwirksam) bestehen, um die artefizielle Einstellung des Blutzuckers zu erleichtern. Hierzu sollen auch erst kürzlich eingeführte neu entwickelte Insuline wie Insulin lispro (Humalog®) oder Insulin Aspart (NovoRapid®) beitragen. Darüber hinaus existieren auch Injektions- und Dosishilfen, wie die allseits bekannten Insulin-Pens. Trotzdem, die lästige „Pikselei“ jeden Tag ist geblieben, und sie ist sicher auch ein wichtiger Grund für die bei fast jedem insulinpflichtigen Diabetiker auftretenden „non-compliance“-Phasen. Dies könnte sich vielleicht bald ändern. In der Studie, über die ich Ihnen heute berichten möchte, ist ein System geprüft worden, bei welchem Insulin über den Resorptionsort Lunge, also durch einfache Inhalation in den Körper gebracht werden kann (Skyler JS, Lancet 2001;357:331-335).

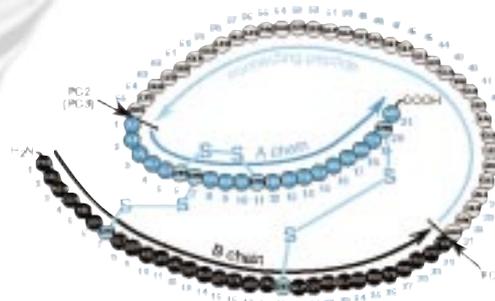


Abbildung 1:
Schematische Darstellung der Struktur von Insulin mit A-Kette („A chain“ in blau), Verbindungskette („connecting chain“ in grau), B-Kette („B chain“ in schwarz), Disulfidbrücken (-S-S- in blau), Carboxy- (-COOH) und Aminoterminus (-NH₂) (aus Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. Auflage, 1996)


EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

FORTSETZUNG VON S. 3

Subkutane vs. pulmonale Applikation von Insulin

Die 72 eingeschlossenen Patienten der Studie waren Typ I-Diabetiker beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 18 und 55 Jahren, litten im Mittel seit etwa 14,5 Jahren an ihrer Erkrankung und führten eine basale Therapie mit subkutan (s.c.) appliziertem Verzögerungsinsulin durch. Während die eine Hälfte während der Studienzeit von 12 Wochen tagsüber zusätzlich Altinsuline injizierten, verwendete

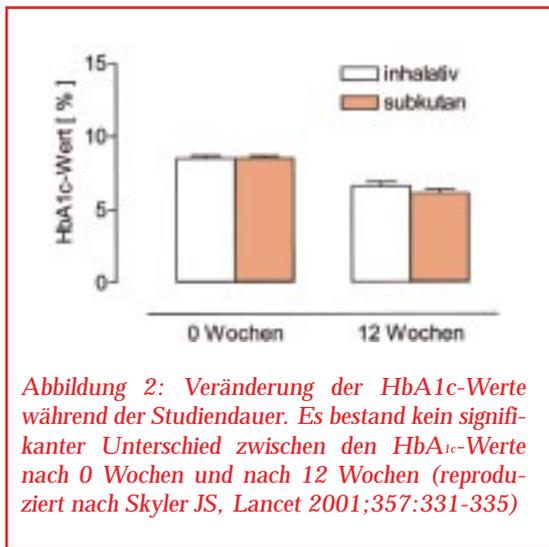


Abbildung 2: Veränderung der HbA1c-Werte während der Studiendauer. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den HbA1c-Werten nach 0 Wochen und nach 12 Wochen (reproduziert nach Skyler JS, Lancet 2001;357:331-335)

die andere Hälfte ein neu entwickeltes System zur inhalativen Insulinapplikation. Das System bestand aus Kapseln mit pulverisiertem Insulin, das über ein Aerosol in einem „Spacer“ vernebelt und dann eingeatmet wurde. Weitere Informationen zu diesem System konnte ich leider bis zum Redaktionsschluss (8.2.2001) nicht mehr erhalten. Die jeweilige Dosis wurde, wie beim s.c. Insulin, dem Bedarf entsprechend angepasst. Die Bioverfügbarkeit des inhalativen Insulins wurde mit 10 % angegeben. Regelmäßige Messungen des Blutzuckerspiegels halfen die applizierte Insulindosis in beiden Patientengruppen zu optimieren. Messungen von u.a. HbA1c und dem Plasmainsulinspiegel erfolgten seitens der Prüfarzte zu definierten Zeitpunkten und wurden in einem zentralen Labor durchgeführt. Zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen der Applikationsart Inhalation dienten standardmäßige Lungenfunktionstests wie die forcierte Vitalkapazität (FVC in L)

und das forcierte 15-Ausatemvolumen (FEV1 in L).

Die Effektivität von pulmonal appliziertem Insulin

Um das Wichtigste gleich vorweg zu nehmen: Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die durch Insulin induzierte Beeinflussung der postprandialen (nach der Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration und die während der Studiendauer alle 4 Wochen erfassten HbA1c-Werte! Das bedeutet, dass die Inhalation von Insulin genauso effektiv war wie die subkutane Applikation. Im Einzelnen verminderten sich zwar die HbA1c-Werte während der Studiendauer, was per se schon mal den Effekt einer intensiven Betreuung und Überwachung von Diabetikern anzeigt, aber diese Verminderung war in beiden Gruppen etwa gleich stark ausgeprägt (Abbildung 2). Es bestand kein

signifikanter Unterschied zwischen den HbA1c-Werten in den beiden Gruppen nach 0 Wochen und nach 12 Wochen. Ganz ähnlich verhielten sich die Plasmakonzentrationskurven für Glukose, die nach präprandialer Insulinapplikation und der 15 Minuten später erfolgten Gabe einer Standardmahlzeit innerhalb eines Zeitraumes von 3 Stunden postprandial aufgenommen wurden. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen subkutaner und inhalativer Anwendung von Insulin. Dagegen fand sich allerdings ein Unterschied bei der Bewertung der Applikationsform durch die Patienten, die auf der Basis eines standardisierten Fragebogens erfolgte. Danach lag die Zufriedenheit der Patienten mit der jeweiligen Applikationsmethode in der Inhalationsgruppe mit 35 % deutlich und signifikant höher als in der Injektionsgruppe (11 %, P<0.01). So wurde die Inhalation als leichter anwendbar, komfortabler, praktikabler, leichter dosierbar und fle-

xibler im Hinblick auf die Einstellung hinsichtlich der nachfolgenden Mahlzeit bewertet. Außerdem hatten die Patienten mehr Zutrau-

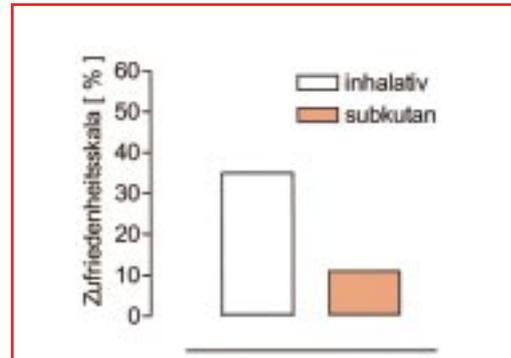


Abbildung 3: Zufriedenheit der Studienteilnehmer mit der Applikationsmethode. Positiv bewertet wurde u.a., dass die Inhalation leichter anwendbar, komfortabler, praktikabler, leichter dosierbar und flexibler im Hinblick auf die Einstellung hinsichtlich der nachfolgenden Mahlzeit war (erstellt nach Daten aus Skyler JS, Lancet 2001;357:331-335).

en zu sich selbst, die Medikation außer Haus einzunehmen. Schließlich zeigte die Auswertung der Lungenfunktionstests, dass die Inhalation nicht mit irgendeiner Beeinträchtigung der Lungenfunktion verbunden war, denn alle Messwerte (FCV, FEV1 etc.) zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Fazit

Die vorgestellte Studie unterstreicht das Konzept, dass die präprandiale Inhalation von Insulin mittels einer speziellen Pulver-Aerosol-Methode eine weniger invasive und besser akzeptierte Alternative zu der bisher üblichen präprandialen subkutanen Injektion von Insulin darstellt. Künftige Studien müssen zeigen, ob sich diese günstigen Ergebnisse reproduzieren lassen.

Einige Internetlinks zum Thema Diabetes:

- www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de (Fortbildung, Apotheker)
- www.uni-duesseldorf.de/inform/dfi/index.html (Diabetes-Forschungsinstitut, Düsseldorf)
- www.diabetes.de

Herzlichst Ihr



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT