

Apotheker Dr. Alexander Ravati,
Dr. Ravati-Seminare und Festung-Apotheke, Koblenz

Erhöhtes Hypoglykämie-Risiko durch neues Langzeit-Insulin?

Lektor: Prof. Dr. Georg Kojda, Universitätsklinikum Düsseldorf

ABSTRACT: A 44 year old male with typ-I-diabetes, hypertension, hyperlipidemia and coronary artery disease, who received the new Insulin detemir as substitute to conservative prolonged insulin-therapie, showed an increased incidence of hypoglycemia since therapy alteration. As an impressive hypoglycemia occured during the patients visit in the pharmacy, subsequent controlling of the complete patients medical profile with seven other drugs, including carvedilol, revealed a potential risk of drug interactions. We discuss in how far the incidence could correlate with the high albumin binding of the new insulin. Another focus is the question if the betablocker carvedilol is a good choice for diabetic patients and which pharmacological alternatives could be favoured (Apothekenmagazin 2006;24(07-08):176-178).

Fallbeschreibung

Der Typ-I-Diabetiker Herr Zucker betrat die Apotheke mit den Worten „ich brauch mal wieder Insuline“ und legte folgendes Rezept vor. Auf Nachfrage zur Qualität der Zuckereinstellung gab der Patient an, dass er erst vor wenigen Monaten von Humaninsulin plus NPH-Insulin auf die neueren Insuline umgestellt worden sei. Carvedilol müsse er wegen seiner ausgeprägten Hypertonie schon seit ein paar Jahren einnehmen. Gelegentlich träten Unterzuckerungen auf, die den Patienten überfallsartig überkämen. Während der Abwicklung und Bedruckung der Rezepte war plötzlich ein lautes „oh je“ vom Kunden zu vernehmen. Ein Blick auf die Stirn des Patienten ergab ein beeindruckendes Bild: Sie war regelrecht „schweißgebadet“ und

das Wasser lief die Wangen hinunter. Daraufhin half ich dem Patienten auf einen Stuhl in der Offizin und gab ihm schnell 15 g Glucose halbfester Form peroral (Jubin®), wobei er innerhalb von ca. 3 Minuten wieder bei vollem Bewusstsein war. Anschließend verzehrte Herr Zucker ca. 10 g Glucose zusätzlich in fester Form. Im Übrigen nimmt Herr Zucker zur Dauermedikation noch die folgenden sechs weiteren Arzneistoffe: Phenprocumon, Simvastatin, Ramipril, Lercanidipin, HCT und Moxonidin.

Kurzbeschreibung der FAM

- **Humalog®** (Insulin lispro) (1, 2)
 Das biosynthetisch aus Escherichia coli hergestellte Insulinderivat unterscheidet sich von Humaninsulin durch die umgekehrte Reihenfolge der Aminosäuren 28 (Lysin) und 29 (Prolin) in der B-Kette. Dieser Aminosäureaustausch erschwert die Bildung von Hexameren, so dass Insulin lispro schneller aus dem Gewebe dissoziiert und damit einen Wirkeintritt nach ca. 15 min. aufweist. Der bei Humaninsulin notwendige Spritz-Ess-Abstand von 15–30 Minuten entfällt, sogar die postprandiale Applikation ist bei Schnellmahlzeiten zugelassen. Ein weiterer Vorteil ist die kürzere Wirkdauer des Insulin lispro von ca. 2 Stunden, wodurch die bei Humaninsulin gegebenenfalls notwendigen Zwischenmahlzeiten entfallen können.

Krankenkasse bzw. Kostenträger		Hilfs- BVG- mittel- 6		Impf- stoff- 7		Spez- St- Bader- 8		Begr- Prüfung- 9		Apotheken-Nummer / K	
Gebühr frei	BEK										
Geb.- pl.	Name, Vorname des Versicherten		Zuzahlung		Gesamt-Brutto						
noctu	Zucker, David										
Sonstige	geb. am										
Unfall	14.10.1961										
Arbeits- unfall	Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status		Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.		Faktor		Taxe		
	Vertragsarzt-Nr.		VK gültig bis		Datum						
Rp. (Bitte Leeräume durchstreichen)											Vertragsarztstempel
auf Kleim	Humalog Patr. f. Pen. ZAM 10 x 3 ml N3										Dr. Hakim Hüpoğlu Internist und Diabetologe
auf Kleim	Levemir Penfill ZAM 10 x 3 ml N3										
auf Kleim	Carvedilol STADA 25 mg TAB N3										
bbrl											Unterschrift des Arztes Muster 16 (4.2002)
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!											47102194
Unfalltag		Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer									

- **Levemir®** (Insulin detemir) (1, 2)
 Detemir ist ein neueres Langzeit-Insulin, das zur Basaltherapie zweimal täglich subcutan appliziert wird. Als Verzögerungsprinzip wurde an der B-Kette biosynthetisch die Aminosäure Threonin in B30 gegen die lang-

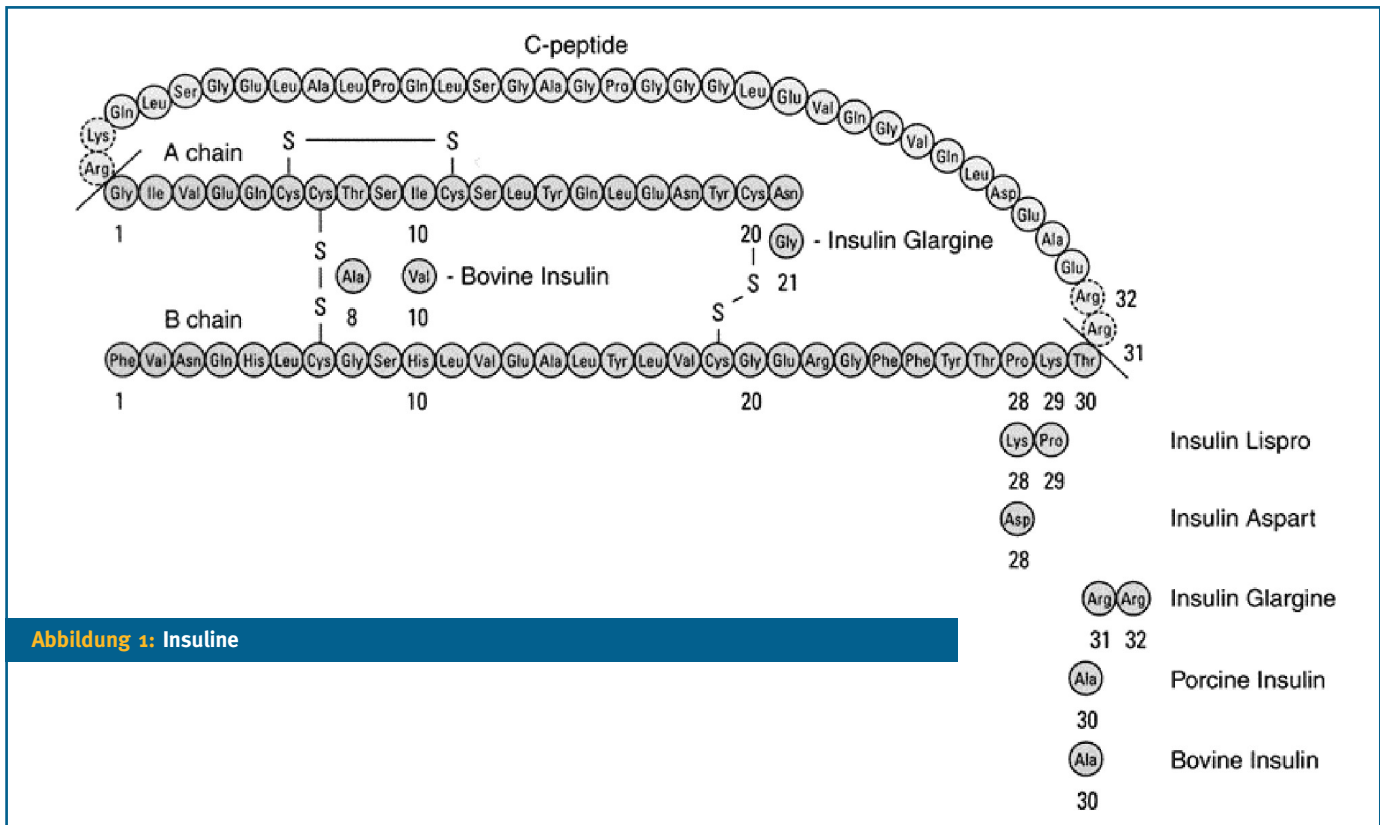


Abbildung 1: Insuline

kettige C-14-Fettsäure Myristinsäure ausgetauscht. Dadurch kommt es einerseits bei der subkutanen Applikation zur Ausbildung lipophiler Aggregate, die langsam aus dem Fettdepot diffundieren, und andererseits zu einer hohen Plasmaproteinbindung, die zur langen Wirkdauer des Insulins beiträgt. Die hohe Plasmaproteinbindung impliziert jedoch eine potentielle Gefahr von Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka mit sehr hoher Plasmaproteinbindung. Verdrängungsreaktionen könnten im Falle von Insulin levemir zu Hypoglykämie führen.

• Carvedilol (1, 2)

Carvedilol ist ein unselektiver Betablocker (β_1 und β_2), der seine vasodilatierende Wirkung durch eine gleichzeitige Blockade an α_1 -Rezeptoren bewirkt. Carvedilol wird bei essentieller Hypertonie, chronisch stabiler Angina pectoris und in Kombination bei chronischer Herzinsuffizienz in steady-state-Dosis von 1 bis 2 x täglich 12,5 bis 50 mg eingesetzt. Die Dosierung sollte wie bei allen blutdrucksenkenden Medikamenten einschleichend erfolgen, wobei bei Patienten mit Herzinsuffizienz besonders vorsichtig vorgegangen werden sollte. Die Startdosis beträgt hier 2 x 3,125 mg und sollte im Abstand von 2 Wochen jeweils unter engmaschiger Therapiekontrolle langsam erhöht werden. Die Nebenwirkungen entsprechen den typischen der α - und β -Blocker inklusive kardiodepressiver Effekte (über β_1), orthostatischer Dysregulationen (über α_1), Bronchokonstriktion (über β_2) und peripherer Durchblutungsstörungen (über β_2).

Frage

1. War die vor kurzem getätigte Umstellung des Patienten optimal zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Minderung der Hypoglykämien, vor allem im Hinblick auf das neue Langzeitinsulin?
2. Inwieweit könnte das Carvedilol für die Hypoglykämien des Patienten mitverantwortlich sein und welches Arzneimittel wäre ggf. besser geeignet?

Antwort

1. Die Umstellung von Humaninsulin auf das schnell wirksame Insulin lispro ist empfehlenswert, da es nicht nur durch Wegfall des

Spritz-Ess-Abstands die Lebensqualität verbessert, sondern durch die deutlich kürzere Wirkdauer die Hypoglykämierisiko senkt. Die Verwendung von Insulin detemir ist generell durchaus empfehlenswert, da die Plasmaspiegel unter den neuen Langzeitinsulinen wie Insulin glargin (Lantus®) oder Insulin detemir deutlich konstanter sind als unter NPH-Insulin. Dies könnte prinzipiell zu einer Verminderung von Unterzuckerungen beitragen. Die Werbeaussagen des Herstellers NovoNordisk suggerieren diesen Vorteil. Jedoch stellt die Verwendung von Insulin detemir bei Patienten, die mehrere andere Medikamente als Komedikation brauchen, wegen der oben beschriebenen möglichen Wechselwirkungen durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung ein schwer kalkulierbares Risiko dar. Da das Arzneimittel sich erst seit kurzem am Markt befindet, ist zur Relevanz dieser Interaktion noch zu wenig bekannt (siehe auch „Zusatzhinweise“). Besser wären daher sicherheitshalber bei Patienten mit Polymedikation Insuline ohne Interaktionspotential wie Insulin glargin oder die konventionellen Langzeitinsuline geeignet.

2. Ein unselektiver Betablocker kann den Glucosespiegel senken, da die endogene Glucosemobilisation u.a. über β_2 -Rezeptoren vermittelt wird. Der Insulin-Bedarf kann sinken und ist wegen des erhöhten Hypoglykämie-Risikos entsprechend anzupassen. Außerdem hemmen Betablocker, die typischen Warnsymptome einer Unterzuckerung wie Tremor, Heißhunger und Herzrasen. Da der Patient tatsächlich Probleme hat, bietet sich eine Rücksprache mit dem Arzt an. Dieser könnte Carvedilol gegen einen α -Blocker (z.B. Doxazosin) plus einen β_1 -selektiven Betablocker wie Bisoprolol unter engmaschiger Therapieüberwachung austauschen. Gegebenenfalls pharmakologisch geeigneter als Betablockerkomponente sind Celiprolol (z.B. Selectol®) wegen seiner partiell agonistischen Aktivität (PAA) am β_2 -Rezeptor sowie Nebivolol (z.B. Nebilet®) wegen seiner vasodilatierenden Zusatzkomponente. Nebivolol fördert die Freisetzung von vasodilatierendem NO (Stickstoffmonoxid) aus dem Gefäßendothel. Gerade Diabetiker könnten davon profitieren, denn sie leiden durch die diabetischen Mikro- und Makroangiopathien häufig an den Folgen einer peripheren Minderdurchblutung, wie Parästhesien, schlecht heilende Wunden und Impotenz.

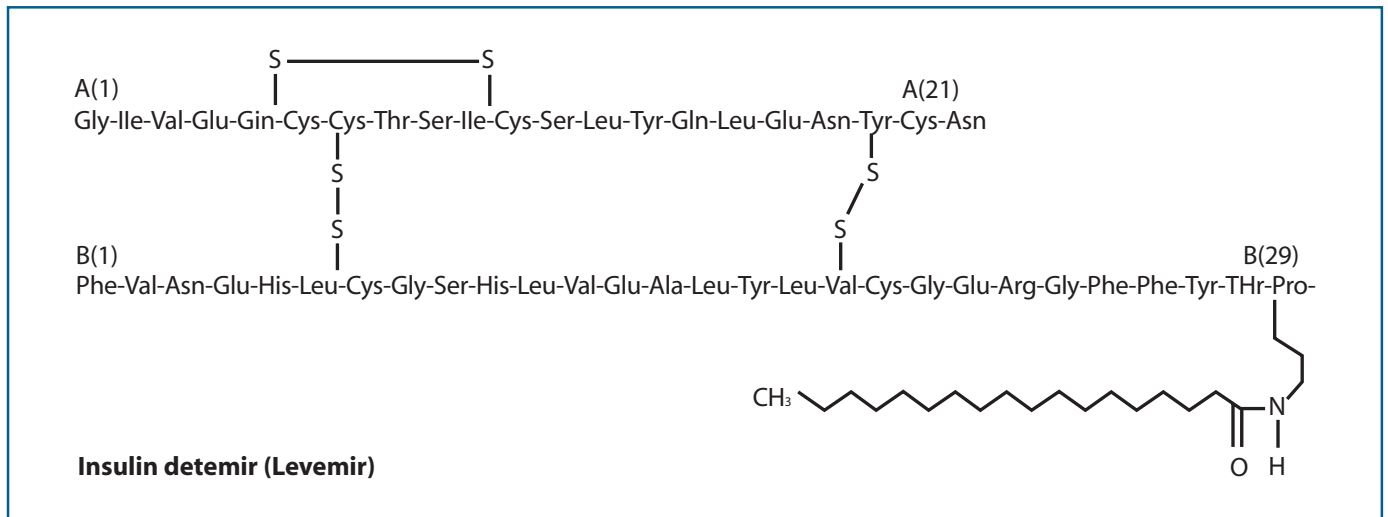


Abbildung 2: Insulin Levemir

Der Patient ist über die beschriebenen Probleme aufzuklären und entsprechend für die Lage zu sensibilisieren. Bezüglich der Beta-blocker sollten Insulin-pflichtige Diabetiker wissen, dass von den üblichen Warnsymptomen der Hypoglykämie, das verstärkte Schwitzen nicht gehemmt wird, da die Schweißdrüsen von Acetylcholin über mACh-Rezeptoren stimuliert werden. Hierauf sollte der Patient entsprechend sensibel achten und bei nicht durch starke körperliche Belastung erklärbarer, plötzlicher Hyperhidrosis unverzüglich 1-3 BE (1 BE ~ 12 g) Glucose zu sich nehmen. Hierzu empfiehlt sich besonders Glucose in flüssiger Form, da sie leichter eingenommen werden kann als die trockenen Plättchen und auch schneller zur Wirkung kommt. Ein Handelpräparat mit Flüssigglucose ist beispielsweise das Jubin®.

Zusatzhinweise

Die in der Fachinformation von Levemir® unter „Pharmakokinetik“ gegebenen Hinweise, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Fettsäuren aufräten (2), müssen wegen des prinzipiellen Risikos hinterfragt werden. Begründet wird die Aussage vom Hersteller mit Protein-Bindungsstudien, bei denen sich laut Auskunft von NovoNordisk keine Interaktionen mit den getesteten Arzneistoffen oder in der Nahrung vorkommenden Fettsäuren gezeigt hätten. Liest man jedoch in der im „Journal of Pharmaceutical science“ publizierte Studie genauer nach, wurden gerade mal vier(!) Arzneistoffe untersucht (3). Als weiteres Argument führt der Hersteller an, dass in klinischen Studien die Hypoglykämie-Rate mit 6% vergleichbar ist mit dem NPH-Insulin. Hierzu ist anzumerken, dass wegen des deutlich konstanteren Plasmaspiegels bei Insulin detemir eigentlich ein niedrigeres Risiko zu erwarten gewesen wäre. Außerdem ist die Behauptung angesichts des aus-

gewählten Patientenkollektivs in den vorliegenden Studien (z.B. 4, 5) mit wenig Komedikation geradezu fahrlässig! In der Praxis treten multimorbide Patienten, die auch Diabetiker sind, häufig auf. Allein bei unseren Kunden erhält von den derzeit drei auf Levemir® eingestellten Patienten keiner weniger als 5 zusätzliche Arzneimittel. Sobald die Therapie umgestellt wird und insbesondere wenn ein neues Fertigarzneimittel mit Plasmaalbumin-Bindung > 95% zusätzlich appliziert wird, sollte der Patient aus Sicherheitsgründen engmaschiger überwacht werden. So kann die benötigte Insulin-Dosis oder die Dosis anderer Arzneistoffe gegebenenfalls reduzieren werden.

Literaturhinweise

- (1) ABDA-Datenbank, ABDATA, Eschborn.
- (2) Fachinformationen der Pharmazeutischen Unternehmer: Lilly für Humalog (Stand der Fachinfo: 10/2003); NovoNordisk für Levemir®, Stand 03/2005; STADA für Carvedilol, Stand 07/2004.
- (3) Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Markussen J.; Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. J Pharm Sci. 1997, Dec; 86(12):1365-8.
- (4) Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E; Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group; Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1081-7.
- (5) Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M.; Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. Diabetes Care. 2001 Feb;24(2):296-301.

Jörg Brüggmann / Alexander Ravati

Optimale Arzneimittelberatung – Fallbeispiele aus Offizin und Klinik

Bei einem Kleinkind besteht der Verdacht auf Borreliose – welches Antibiotikum ist das Richtige? Wie verträgt sich Grapefruitsaft mit bestimmten Arzneimitteln? Welche Alternativen gibt es bei der Einnahme von Valproinsäure für Patienten mit Schluckbeschwerden? Was sind die Vor- und Nachteile der Hormonsubstitution?

Dieses Buch enthält authentische und ausführlich kommentierte Fallbeispiele, die fit machen für die spontane Lösung arzneimittelbezogener Probleme. Denn das Beratungsgespräch in der Öffentlichen Apotheke verlangt ein flexibles Reagieren auf die individuelle Situation des Patienten. Im Krankenhaus müssen Apotheker die Pharmakotherapie durch persönliche Arzneimittel-anamnese und medizinische Daten richtig beurteilen. Das Werk liefert anhand authentischer Fälle Lösungen, bei denen auch humorvolle und kritische Äußerungen nicht zu kurz kommen.