



Antidiabetika

Antidiabetika – Austausch kann Therapieprobleme auslösen	1
Therapieziele	2
Hypoglykämien und Gewichtszunahme vermeiden	3
Ermittlung des individuellen Insulinbedarfs	3
Einstellung des Diabetespatienten	4
Substitution - wann kann sie problematisch werden?	6
Fazit: Antidiabetika – kritisch zu bewertende Arzneimittelgruppe im Hinblick auf eine Substitution	7
Literatur	8

1 Antidiabetika – Austausch kann Therapieprobleme auslösen

Bei einigen Arzneimittelgruppen kann die Substitution durch ein rabattbegünstigtes wirkstoffgleiches Medikament Therapieprobleme auslösen. Diese Arzneimittelgruppen werden unter dem Begriff kritische Indikationen zusammengefasst.

Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann:

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatica	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika

Quelle: Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e. V. (2)

Der Austausch eines Antidiabetikums gegen ein wirkstoffgleiches rabattbegünstigtes sollte vom Apotheker aus verschiedenen Gründen kritisch hinterfragt werden, da die Therapie des Diabetes mellitus sehr komplex ist und eine gute Einstellung der Blutzuckerwerte nicht verändert werden sollte. Dies trifft insbesondere bei der Verordnung von Insulinen zu, die nicht nur Typ-1- sondern auch Typ-2-Diabetiker betreffen können. Da der Verlauf der Diabeteserkrankung bei Typ-2-Diabetikern chronisch progredient stattfindet, selbst bei angepasster Lebensführung und guter Einstellung, reichen orale Antidiabetika nur zu Beginn der Erkrankung aus. Die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse büßen allein schon altersbedingt ihre Funktion zunehmend mehr ein, so dass irgendwann nur noch die



Insulintherapie hilft. Eine Veränderung der medikamentösen Therapie kann bei beiden Diabetesformen die Therapieziele in Frage stellen.

2 Therapieziele (1)

Die Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus sind

- die Prävention diabetesbedingter Folgeerkrankungen
- die Vermeidung schwerer Stoffwechsellentgleisungen (schwere Hypoglykämien bzw. Hyperglykämien mit Ketoazidosen)
- optimale Einstellung der Blutzuckerwerte unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Lebensgewohnheiten des Patienten.

Um dies zu erzielen, ist neben einer guten medikamentösen Einstellung ein umfangreiches Krankheitsmanagement gefragt. Das Versorgungsangebot und die entsprechenden Therapiemaßnahmen sind sehr komplex. Wenn Insulin gespritzt wird, muss der Patient intensiv geschult werden. Er lernt dabei den sicheren Umgang mit seinen Medikamenten und wichtige Aspekte einer diabetesgerechten Lebensführung. Neben der fachgerechten Verabreichung des Insulins zum richtigen Zeitpunkt oder der korrekten Durchführung der Blutzuckerselbstkontrolle in ausreichend häufigen Abständen werden beispielsweise diabetesgerechte Sportarten und Ernährungsempfehlungen vorgestellt. Es wird geübt, wann wie viel Insulin in Abhängigkeit vom Ernährungsverhalten und sonstigen Lebensumständen (Bewegung, Sport) gespritzt werden muss. Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass der Erfolg einer Insulintherapie abhängig ist vom Wissen des Patienten über die Zusammenhänge von Insulinbedarf bzw. -sekretion und Nahrungszufuhr sowie von seiner Fähigkeit, vermitteltes Wissen im Alltag umzusetzen (1).

Therapieziel Blutglukosewerte (1)

Durch regelmäßige Selbstmessung der Blutglukosewerte kann der Patient die Insulintherapie steuern. Vor den Mahlzeiten gelten Werte zwischen 91 und 120 mg/dl als normal. Vor dem Schlafengehen sollten die Werte bei 110 bis 135 mg/dl liegen. Für die postprandialen Blutglukosewerte liegen die Vorgaben zwischen 90 bis 180 mg/dl bzw. 100 bis 200 mg/dl zwei Stunden nach Beginn der Mahlzeit.

Bei Differenzen zwischen präprandialen Blutglukosewerten und dem HbA1c wird ein 6-Punkte-Blutglukosetagesprofil alle 2 Wochen empfohlen. Besteht die Neigung zu nächtlichen Hypoglykämien, sollten nachts zwischen 2.00 - 4.00 Uhr weitere Kontrollen der Blutglukosekonzentration stattfinden.

HbA1c Wert sollte möglichst unter 7,0 % liegen

Die Effizienz der Diabetes-Therapie kann durch Parameter wie den HbA1c-Wert oder das Blutglukose-Tagesprofil ermittelt werden. Die Notwendigkeit einer guten Stoffwechselführung und einer kontinuierlichen Senkung des HbA1c Wertes in die Nähe des Normbereiches zur Vermeidung von diabetesassoziierten Spätschäden wurde für den Typ-1-Diabetes im Rahmen prospektiver Langzeitstudien belegt (3, 4, 5). Der protektive Einfluss einer verbesserten Blutglukoseeinstellung auf das kardiovaskuläre Risiko sowie die Verringerung des Risikos von mikroangio- und neuropathischen Folgeschäden konnte mehrfach nachgewiesen werden. Der HbA1c-Wert sollte möglichst unter 7,0 % liegen. Oberhalb von 7,5 % nimmt das Spätkomplikationsrisiko exponentiell zu. Ähnliches gilt auch für Typ-2-Diabetes. Auch hier sollte der HbA1c-Wert möglichst im Normbereich liegen, allerdings nur, wenn es dabei nicht zu ausgeprägten Hypoglykämien kommt oder der



Patient unter der Therapie an Gewicht zunimmt (6, 7).

3 Hypoglykämien und Gewichtszunahme vermeiden (6, 7)

Gemäß der aktualisierten Version der DDG-Leitlinien von 2010 (6) gelten für Typ-2-Diabetiker folgende Parameter als ideale Therapieziele:

- Der HbA1c-Wert sollte unter 6,5 % liegen, allerdings nur unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme
- Blutzucker nüchtern und präprandial: 90 - 120 mg/dl (5,0 bis 6,7 mmol/l)

Ein neuer Aspekt der aktualisierten Leitlinie ist, dass der HbA1c-Wert bei Typ-2-Diabetikern nicht um jeden Preis gesenkt werden sollte, denn der Vermeidung von Hypoglykämien kommt eine wesentliche prognostische Bedeutung zu, wie die VADT-Studie (Veterans Affairs Diabetes Trial) (7) zeigen konnte. Bei der Studie wurde untersucht, ob Diabetiker von einer konsequenten Blutzuckersenkung auf einen möglichst niedrigen HbA1c-Wert (Normwert) gesundheitlich profitieren. Mediziner aus den USA hatten 1.791 „Veteranen“ (mittleres Alter: 60 J) mit einem langbekannten Diabetes mellitus Typ-2 (durchschnittlich 11,5 jährige Dauer) entweder für intensive Blutzucker-Einstellung oder Standard-Therapie randomisiert. Dabei wurden verschiedene Antidiabetika-Kombinationen, und wenn notwendig Insulin, eingesetzt. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden in beiden Gruppen ähnlich behandelt. Nach einer Beobachtungsphase von 5,6 Jahren lag der HbA1c-Wert in der Intensivtherapie-Gruppe deutlich niedriger als in der Standardtherapie-Gruppe (6,9% vs. 8,4%). Jedoch gab es zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Komplikationen keine Unterschiede. Desweiteren lagen keine Differenzen im Hinblick auf mikrovaskuläre Ereignisse vor (wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie). Die Intensivtherapie führte jedoch häufiger zu Hypoglykämien.

Fazit der VADT-Studie: Aggressive Blutzucker-Einstellung mit einer Kombination mehrerer Antidiabetika, einschließlich Insulintherapie führte nicht zu einer Verringerung der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Komplikationen und mikrovaskulären Spätschaden (7).

4 Ermittlung des individuellen Insulinbedarfs (1)

Der individuelle Insulinbedarf bei Patienten mit Typ-1-Diabetes leitet sich von der physiologischen Insulinsekretion ab. Diese erfolgt sowohl im Fastenzustand (basal, basaler Insulinbedarf ca. 1,0 E/h) als auch nach Nahrungszufuhr diskontinuierlich (pulsatil). Die prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Gesunden für Kohlenhydrate etwa 1,5 E/10 g (1). Andere Nahrungsmittel wie Eiweiße und Fette lösen eine deutlich niedrigere prandiale Insulinfreisetzung aus und sind in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. Die basale Insulinabgabe (ca. 40 - 50% des Tagesbedarfs) ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels im Fastenzustand.

Bei der individuellen Insulindosierung ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der jeweils vorherrschenden Insulinempfindlichkeit des Patienten abhängt. Der therapeutische Insulinbedarf kann daher nur mit Vorbehalt von der Insulinsekretion des Gesunden abgeleitet werden. Er wird umso höher ausfallen, je stärker die metabolische Entgleisung und damit die sekundäre Insulinresistenz ausgeprägt ist (1). Umgekehrt reduziert bei nur teilweisem Betazellverlust die verbliebene Insulinrestsekretion



den täglichen Insulinbedarf des Patienten. Die vom Gesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung gelten daher nur für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinempfindlichkeit (1). Für die Mehrzahl der Patienten muss die Insulindosis (basal und prandial) jedoch sekundär individuell angepasst werden. Eine adäquate Insulinersatztherapie berücksichtigt daher:

- das Ausmaß des Insulindefizits
- den Grad der vorherrschenden Insulinempfindlichkeit
- die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate
- die Nahrungszufuhr
- die körperliche Aktivität.

5 Einstellung des Diabetespatienten

Eine wirkungsvolle Behandlung von Diabetes mellitus muss an die vorliegende Erkrankung (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) sowie an die individuelle körperliche Verfassung, das Alter und die persönlichen Lebensumstände angepasst werden. Leistungssportler werden anders behandelt als Freizeitsportler, Senioren, die Schwierigkeiten mit dem Blutzuckermessen haben, anders als Berufstätige, die möglichst viel Flexibilität bei ihrer Lebensweise haben möchten. Zu Beginn der Einstellung gilt es, unter den vielen Behandlungsmöglichkeiten die optimale Therapieoption herauszufinden. Neben der best möglichen Medikation spielen auch Ernährung und Bewegung eine große Rolle, um die Therapieziele zu erreichen. Am langwierigsten dauert die Einstellung bei insulinpflichtigen Diabetikern.

Insulintherapie

Bei der Insulintherapie unterscheidet man zwischen

- der konventionellen Insulintherapie (CT)
- der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT).

Bei der ICT wird in Abhängigkeit von zu den Mahlzeiten und dem vor dem Essen gemessenen Blutzucker ein kurz wirksames Insulin gespritzt. Vorteil dabei ist, dass der Patient sehr flexibel essen kann und auch wechselnde Essenszeiten oder variierende Kohlenhydratmengen die Therapie nicht gefährden. Bei den kurzwirksamen Insulinen können beispielsweise Analog-Insuline oder Humaninsuline ausgewählt werden. Vorteil der Analog-Insuline ist, dass sie sehr schnell wirken, und zu den Mahlzeiten verabreicht werden können. Der Spritz-Ess-Abstand entfällt also im Gegensatz zu den Humaninsulinen. Hier muss 30 Minuten vor dem Essen gespritzt werden. Da Humaninsuline bis zu 6 Stunden wirken können, muss ggf. eine Zwischenmahlzeit eingenommen werden, nicht so bei den Analog-Insulinen, die nur bis zu 3 Stunden wirken.

Neben den kurzwirksamen Insulinen werden bei der ICT zusätzlich Verzögerungsinsuline verabreicht. Die Wirkung setzt ein ca. 2 Stunden nach dem Spritzen (über 10 bis 14 Stunden). Die ICT ermöglicht auch kurzfristige Korrekturen bei erhöhten Blutzuckerwerten. Wer mit Blutzuckermessen und dem Umgang mit dem Pen gut zurecht kommt, kann gute Therapieergebnisse erzielen. Eine Schulung ist allerdings sehr wichtig für das Umsetzen im Alltag. Dort lernen die Patienten im Rahmen eines Selbstmanagement mit der Krankheit umzugehen.



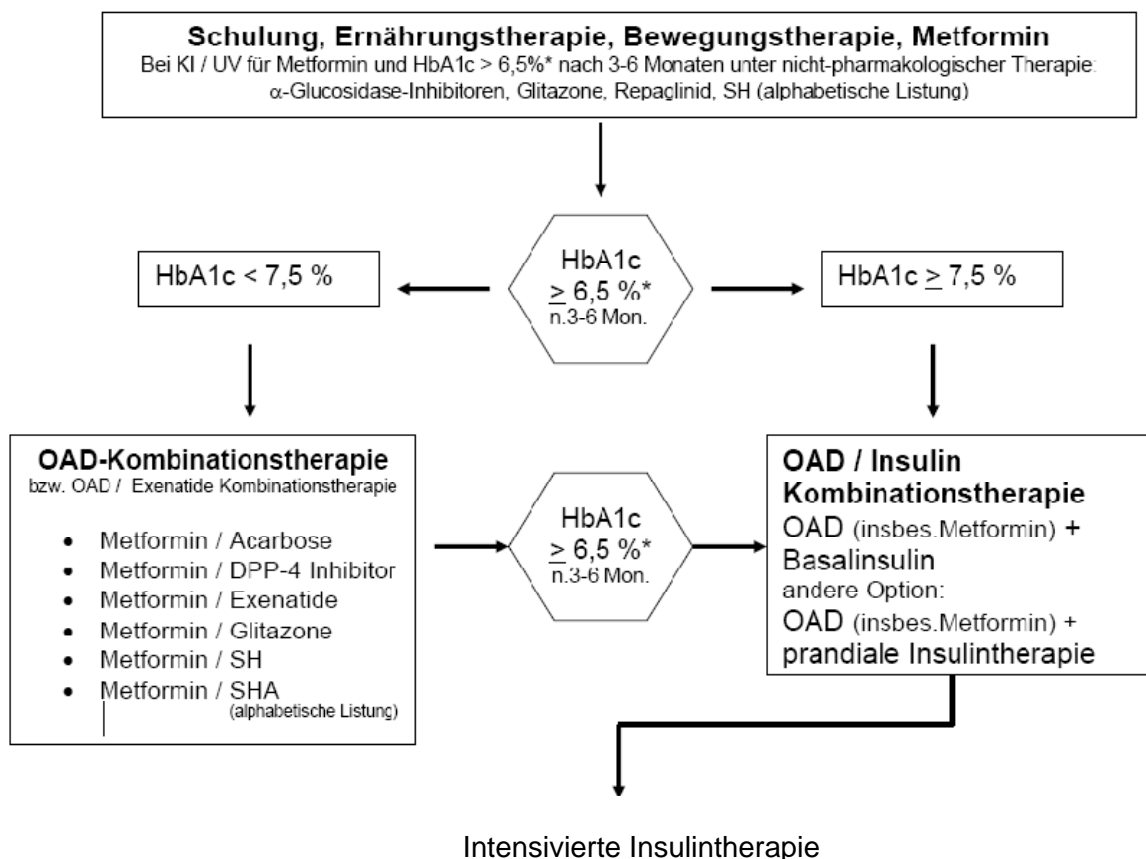
Die konventionelle Insulintherapie (CT)

Bei der konventionellen Insulintherapie wird der Patient mit Mischinsulinen behandelt. Die Verabreichung erfolgt vor dem Frühstück und vor dem Abendessen, manchmal auch vor dem Mittagessen. Die Therapie ist geeignet für Diabetiker mit festen Essgewohnheiten und einem regelmäßigen Tagesablauf. Der Patient kann unter diesen Bedingungen auf einfache Art den Blutzucker konstant halten. Nachteil der Therapie: der Patient muss eine genau festgelegte Menge an Kohlenhydraten konsumieren. Auch hier gibt es verschiedene Arten von Mischinsulinen, die eingesetzt werden können, beispielsweise Mischungen aus Humaninsulinen und langwirksamem Insulin oder schnellwirksamem Analoginsulin und langwirksamem Insulin. Bei den Kombinationen mit Analoginsulinen ist kein Spritz-Ess-Abstand einzuhalten. Mischungen aus Humaninsulin und langwirksamem Insulin beginnen nach ca. 30 Minuten zu wirken, hier sollte der Spritz-Ess-Abstand etwa 30 Minuten betragen. Je nach Mischungsverhältnis gibt es Unterschiede bei der Wirkung, so dass Zwischenmahlzeiten erforderlich werden können. Abweichungen von den Lebensgewohnheiten oder der Aufnahme der Mahlzeiten führen bei der CT zu Blutzuckerschwankungen.

Die oben aufgezeigten Insulintherapien zeigen, dass eine Therapie individuell auf den Patienten abgestimmt werden muss. Bei Typ-2-Diabetikern gibt es noch zahlreiche weitere Behandlungsoptionen, beispielsweise die Kombination eines oralen Antidiabetikums mit Insulintherapie. Folgende Übersicht vermittelt einen Eindruck über die Komplexität dieser Diabetestherapie:



Aktualisierte Leitlinie Typ-2-Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft (6)



Quelle: Matthaei S et al. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG. Diabetologie 2009; 4: 32-64

6 Substitution – wann kann sie problematisch werden?

Ein gut eingestellter Diabetespatient sollte keiner Therapieveränderung ausgesetzt werden. Es ist sehr schwierig, den Blutzuckerwert im Normbereich zu halten. Gelingt dies konstant, können Folgeschäden der Diabeteserkrankung vermieden werden. Chronische Komplikationen infolge schlechter Einstellung sind insbesondere durch Mikro- und Makroangiopathie begründet. Folgende Komplikationen können auftreten:

- Durchblutungsstörungen, Arteriosklerose, Thrombose
- erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall)
- Retinopathie
- Nephropathie
- Polyneuropathie
- Erhöhtes Infektionsrisiko (verminderte Funktion des Immunsystems bei erhöhter Blutzuckerspiegel)
- Diabetischer Fuß.

Sollte der Apotheker aufgrund der Rabattverträge dennoch vor der Entscheidung stehen, ob substituiert wird, oder ob er „Pharmazeutische Bedenken“ äußern soll, muss er kritisch die Folgen der Substitution in Bezug auf den Patienten prüfen:



Austausch von Zylinderampullen bei Folgeverordnung

Zylinderampullen können nur ausgetauscht werden, wenn sie mit dem Pen des Patienten funktionsfähig sind. Ist dies nicht der Fall, kann und muss der Apotheker „Pharmazeutische Bedenken“ äußern. Für die handschriftliche Begründung auf dem Rezept kann beispielsweise **„Zylinderampulle nicht kompatibel“** angegeben werden.

Austausch von Fertigpens bei Folgeverordnung

Wenn aufgrund der Rabattverträge ein Fertigpen gegen einen anderen ausgetauscht werden sollte, muss der Apotheker zunächst prüfen, ob der Patient damit zurecht kommt. Manche Pens setzen beispielsweise eine Lupenfunktion und eignen sich für Patienten mit Sehbehinderungen. Andere sind leicht zu bedienen und kommen älteren Patienten besser entgegen. Entspricht der zu substituierende Fertigpen nicht den Bedürfnissen des Patienten, sollte der Apotheker „Pharmazeutische Bedenken“ äußern.

Begründung: **„Gefährdung der Compliance“**.

7 Fazit: Antidiabetika – kritisch zu bewertende Arzneimittelgruppe in Hinblick auf Substitution

Eine Substitution bei Antidiabetika muss immer kritisch hinterfragt werden, da das verordnete Medikament individuell auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten wurde. Dies gilt ganz besonders bei einer Injektionstherapie mit Insulin. Handelt es sich um eine Erstverordnung, kann eine Aut-idem-Alternative abgegeben werden. Dies sollte allerdings dem Arzt mitgeteilt werden. Ist dieser einverstanden und gelingt die Einstellung des Patienten mit dem verabreichten Produkt, sollte nicht mehr gewechselt werden. Hier ist eine enge Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt von Vorteil. Vergisst dieser, das Aut idem Kreuz zu setzen, sollte der Apotheker ihn über die Konsequenzen der Substitution informieren. Sind Arzt und Apotheker der Meinung, dass keine Substitution stattfinden soll, kann der Apotheker „Pharmazeutische Bedenken“ äußern, wenn das Aut-idem-Kreuz nicht gesetzt wurde. Neben dem Abdruck des entsprechenden Sonderkennzeichens kann als Begründung beispielsweise handschriftlich auf dem Rezept **„Therapiegefährdung“** oder **„Gefährdung der Compliance“** oder **„Medikamentenwechsel gefährdet Therapie“** vermerkt werden.



Literatur

(1) Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ (Publiziert: 05/2003, aktualisiert 05/2007; Herausgeber: W. A. Scherbaum, W. Kerner; Autoren: S. Martin, M. Dreyer, W. Kiess, H.-J. Lüdecke, U.A. Müller, H. Schatz, W. Waldhäusl

(2) Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V.

(3) J. Pirart. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973: Part 1. Diabetes Care 1978a; 1, (3):168-188

(4) J. Pirart. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973: Part 2. Diabetes Care 1978b; 1, (4): 252-263

(5) P. Reichard, M. Pihl, U. Rosenqvist, J. Sule. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. Diabetologia 1996; 39, (12): 1483-8

(6) S. Matthaer, R. Bierwirth, A. Fritsche, B. Gallwitz, H.-U. Häring, H.-G. Joost, M. Kellerer, C. Kloos, T. Kunt, M. Nauck, G. Schernthaner, E. Siegel, F. Thienel.
Diabetologie Oktober 2010; 5 Suppl 2: S 127–S 132:
Aktualisierte Version der Praxisleitlinien der DDG 2010
http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DD2010_Inhalt.pdf

(7) VADT-Studie: aggressive Blutzuckereinstellung bei Patienten mit lang bestehender Typ-2-Diabetes reduziert nicht die kardiovaskulären Risiken, 2009
<http://www.medknowledge.de/abstract/med/med2009/02-2009-25-vadt-diabetes.htm>