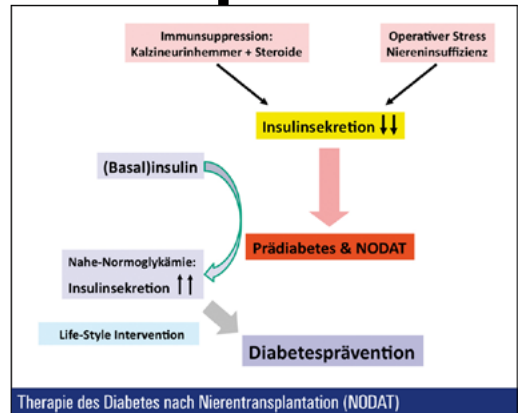




Basalinsulin reduziert Diabetes mellitus nach Nierentransplantation

Aus verschiedenen Gründen kommt es nach einer Nierentransplantation regelhaft zu Störungen des Glukosestoffwechsels, die von abnormer Nüchternblutglukose (Nüchtern-Blutzucker 100-125 mg/dL), über eine Glukosetoleranzstörung (2-Stunden Blutzucker im oralen Glukosetoleranztest [OGTT] von 140-199 mg/dL) bis hin zum manifesten Diabetes mellitus (2-Stunden Blutzucker im OGTT von ≥ 200 mg/dL) reichen. Die Gründe dafür liegen unter anderem an

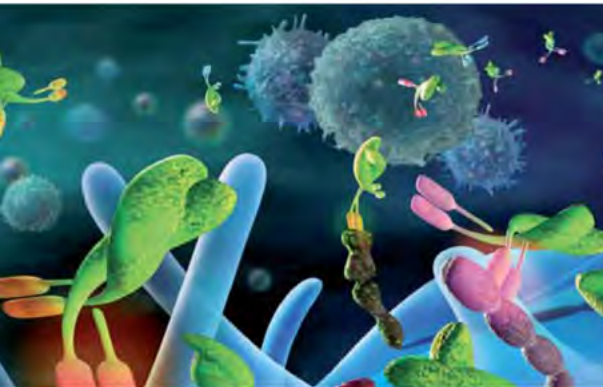
- [1] der Verabreichung von hochdosiertem Kortison und
- [2] Kalzineurin-Inhibitoren (Tacrolimus oder Cyclosporin A) nach Nierentransplantation,
- [3] chirurgischem Operations-Stress,
- [4] der Aktivierung von während der Dialyse durch die fehlende Nierenfunktion unentdeckt gebliebenen diabetischen Stoffwechsellagen mit beginnender Transplantatfunktion,
- [5] fehlender/m Bewegung/Sport,
- [6] fehlerhafter Ernährung.



Die Bezeichnung Post-Transplant-Diabetes (auch „New-Onset Diabetes After Transplantation“ oder NODAT) ist definitionsgemäß immer dann gerechtfertigt, wenn Patienten vor der Transplantation noch keine Diabetes-Diagnose hatten.

Wie Typ 2 Diabetes, ist auch der Post-Transplant-Diabetes mit kardiovaskulären Folgeerkrankungen, sowie mit reduziertem Patienten- und Transplantat-Überleben eng assoziiert. Einer der stärksten Prädiktoren





Thymoglobuline® – effektiver durch synergistischen Wirkansatz¹⁻⁴

- Effektive Induktionstherapie¹
- Verbessertes Organ- und Patientenüberleben¹



Thymoglobuline® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Antihuman T-Zell-Immunglobulin vom Kaninchen. Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung: Nach Auflösen des Pulvers in 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml Lösung 5 mg Antihuman T-Zell-Immunglobulin vom Kaninchen. Sonst. Bestandteile: Glycin, Mannitol, Natriumchlorid. Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Abstoßungskrisen nach Transplantationen von Niere, Herz, Leber und Bauchspeicheldrüse (üblicherweise in Kombination mit anderen Immunsuppressiva); Therapie von Abstoßungskrisen nach Transplantationen von Niere, Herz und Leber; Therapie der aplastischen Anämie, wenn andere Therapien versagen. Gegenanzeigen: akute oder chronische Infektionen, Überempfindlichkeit gegenüber Kaninchenproteine oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von Thymoglobuline®. Warnhinweis: Vorsicht bei Vorliegen einer Thrombozytopenie oder Leukozytopenie; ggf. Reaktivierung von Infektionen bei Kombinationsgabe mit anderen Immunsuppressiva sowie erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen inkl. Lymphome; mögl. Ausbleiben der Wirkung nach Applikation von Lebendimpfstoffen. Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung. Nebenwirkungen: Aus einer Studie: Sehr häufig: reduzierte Anzahl von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen, Fieber, Infektionen. Häufig: Durchfall, Schluckbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Serumkrankheit (Ausschlag, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Nierenprobleme, Schwellung der Lymphknoten), Muskelschmerzen, Tumore, Kurzatmigkeit, niedriger Blutdruck. Zusätzliche Meldungen nach Marktzugang: juckender Ausschlag, Atemprobleme, Magenschmerzen, Schwellungen im Gesicht, der Zunge oder im Hals, pfeifende Atmung oder Husten, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Kopfschmerzen, Blutungen, Blutergüsse, unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag, Halsschmerzen, Mundgeschwüre. Berichte über das Auftreten von Infektionen, Reaktivierung von Infektionen und Sepsis nach Verabreichung einer Kombination von mehreren Immunsuppressiva. Selten: Tumore und Lymphome. Hinweis: Nähere Informationen siehe Fach-/Gebrauchsinformation. Pharmazeutischer Unternehmer: Genzyme Europe B.V., Goolmeer 10, 1411 DD Naarden, Niederlande. Stand: Juli 2008.

Weitere Informationen erhalten Sie über Genzyme GmbH, Siemensstr.5 b, 63263 Neu-Isenburg, Tel.: +49 (0) 6102 3674-0, Fax +49 (0) 6102 3674-600.

¹ Willoughby LM et al. Transplantation 2009; 87: 1520-1529.

² Bourdage JS et al. Transplantation 1995; 59: 1194.

³ Rebellato LM et al. Transplantation 1994; 57: 685.

⁴ Bonnefoy-Berard N et al. Transplantation 1991; 51: 669.

für den Post-Transplant-Diabetes ist die frühe Post-Transplant-Hyperglykämie (Ansteigen der Blutzuckerwerte auf ≥ 200 mg/dL), allerdings sehen die derzeit noch gültigen Guidelines aus dem Jahr 2003 nicht vor, diese Hyperglykämie zu therapieren (*Davidson J, Transplantation 75, S3-24, 2003*): In Anlehnung an den Typ 2 Diabetes empfehlen die Guidelines eine schrittweise Therapie, nämlich Lifestyle Intervention, gefolgt von oralen Antidiabetika, erst am Ende der Therapieempfehlungen kommt Insulin als Reaktion auf eine mit anderen Mitteln nicht beherrschbare metabolische Situation zum Einsatz.

Dieses Konzept wurde durch die TIP-Studie („Treat-to-target Trial of Basal Insulin in Posttransplant Hyperglycemia“) an der Medizinischen Universität Wien im Sinne eines „Bottom-up“-Ansatzes herausgefordert: Die Studienhypothese war, dass der frühzeitige Einsatz von Insulin die Hyperglykämie therapiert oder diese weitgehend verhindert, wodurch die Betazellen des Pankreas vor Überlastung geschützt und somit ein Post-Transplant-Diabetes verhindert oder reduziert werden kann (*Hecking M, J Am Soc Nephrol 2012*).

Die Entscheidung, Basalinsulin zu verwenden, basierte auf der Praktikabilität mit einer idealerweise einmaligen Insulingabe pro Tag und dem günstigen Effizienz-Nebenwirkungsprofil, d. h. HbA1c-Senkung gegenüber Hypoglykämierate. Dies wurde vor allem für Typ 2 Diabetiker in mehreren größeren Studien bei der Frage, welche Form der initialen Insulintherapie (biphasische, versus rein prandiale versus Basalinsulin-Therapie) optimal ist, gezeigt (*Holmes RR, N Engl J Med 361: 1736-47, 2009*).

Zudem kann bei der Wahl des Basalinsulins und seines speziellen Wirkprofils darauf Rücksicht genommen werden, dass der Blutzuckerverlauf bei organtransplantierten Patienten in der Regel nicht durch einen morgendlichen, sondern viel-

mehr, vermutlich bedingt durch Kortikosteroide und damit einer relativen Nebenniereninsuffizienz, durch nachmittägliche bis frühabendliche Blutzuckeranstiege charakterisiert ist, während die morgendlichen Blutzuckerwerte in aller Regel normal, meist oft auch im niedrig-normalen Bereich sind.

Voraussetzung für die Durchführung der TIP-Studie war, dass bei allen an der Studie teilnehmenden nierentransplantierten Patienten, die vor ihrer Operation in eine Basalinsulin-Behandlungsgruppe sowie in eine konventionell therapierte Kontrollgruppe randomisiert wurden, mehrmals täglich der Blutzucker gemessen wurde. Die Therapie in der Basalinsulin-Gruppe wurde erst bei Überschreiten abendlicher Blutzuckerwerte von 140 mg/dL begonnen, um den erwähnten charakteristischen Blutzuckerspitzen in den späten Nachmittags- und frühen Abendstunden Rechnung zu tragen. In der Kontrollgruppe oblag eine blutzuckersenkende Therapie prinzipiell der behandelnden Bettenstation, es wurde aber im Studienprotokoll empfohlen, erst ab einem Blutzucker von 180 mg/dL mit einer Therapie zu beginnen und primär Sulfonylharnstoffe als Antidiabetika einzusetzen. Bei Blutzuckerwerten >250 mg/dL musste laut Protokoll eine Therapie mit kurzwirksamem Insulin erfolgen.

An der TIP-Studie nahmen 2 x 25 Nierentransplantierte ohne bekannte Diabetesanamnese teil. Das erste aufschlussreiche Ergebnis war die Aufdeckung einer massiven postoperativen Hyperglykämierate: 23/25 (92%) der Kontrollgruppenpatienten hatten Blutzuckerwerte ≥ 200 mg/dL, und 25/25 (100%) der Behandlungsgruppen-Patienten hatten vor Ende des zweiten postoperativen Tages Blutzuckerwerte ≥ 140 mg/dL, sodass mit Basalinsulin begonnen wurde. Die bereits bei Studiendesign antizipierte, große Diskrepanz zwischen abendlichen gegenüber

morgens gemessenen Blutzuckerwerten wurde eindeutig bestätigt, denn im Durchschnitt waren die Blutzucker-Abendwerte in der Kontrollgruppe um 73 mg/dL höher als die Morgenwerte.

Das Blutzuckerziel von 110-120 mg/dL in der Behandlungsgruppe wurde trotz einer durchschnittlichen Insulintagesdosis von 17 IU deutlich überschritten (Blutzucker-Tagesdurchschnitt in der Behandlungsgruppe: 139 mg/dL). Es kam in der Behandlungsgruppe fünfmal und in der Kontrollgruppe einmal zum Auftreten einer klinisch leichten und schnell reversiblen Hypoglykämie (Blutzucker: 41-60 mg/dL). Der HbA1c in der Behandlungsgruppe stieg – trotz Basalinsulin-Therapie – nach 3 Monaten um durchschnittlich 0.5% (von $5.2\% \pm 0.5\%$ auf $5.7\% \pm 0.6\%$) an. Allerdings war die Basalinsulin-Therapie insofern erfolgreich, als der HbA1c in der Behandlungsgruppe nach 3 Monaten weiterhin um durchschnittlich 0.5% niedriger war als in der Kontrollgruppe, wo der HbA1c deutlich stärker als in der Behandlungsgruppe von $5.3\% \pm 0.4\%$ auf $6.2\% \pm 0.7\%$ anstieg. Somit wurde der primäre Endpunkt der Studie (signifikanter Unterschied im HbA1c zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe nach 3 Monaten, im Sinne einer „Feasibility“-Studie) erreicht. In weiterer Folge, bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach 12 Monaten, blieb der HbA1c in der Behandlungsgruppe trotz Absetzen der Basalinsulin-Therapie robust auf dem gleichen Niveau.

Des Weiteren hatten die Behandlungspatienten bei OGTTs in den Monaten 3, 6 und 12 konsistent niedrigere Diabetes- und Prädiabetesraten (Odds Ratio =0.27 für Diabetes in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 12 Monaten). Außerdem war nach 12 Monaten keiner der Behandlungs-Patienten – aus klinischer Sicht – therapiebedürftig, wohingegen immerhin 28% der Kontroll-Patienten Antidi-

abetika benötigten. Der sogenannte Insulino-gene Index, ein Test der Betazellfunktion als Maß für die Insulinsekretion, abgeleitet aus den OGTTs nach 3, 6 und 12 Monaten war in der Basalinsulin-Gruppe deutlich besser als in der Kontrollgruppe, wohingegen der Orale Glucose Sensitivitäts-Index, ein Test der Insulinsensitivität, also dem Gegenteil der Insulinresistenz, unverändert blieb.

Dieses Ergebnis belegte die Studienhypothese, dass exogen verabreichtes Insulin die Betazellen des Pankreas vor chirurgisch und medikamentös ausgelöster „elektiver“ Überlastung schützt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die postoperative Hyperglykämie nach Nierentransplantation ein massives, und bis dato deutlich unterschätztes Problem darstellt. Abends, nicht morgens, haben Nierentransplantierte die höchsten Blutzucker-Werte, deshalb sollte der Blutzucker vornehmlich abends gemessen werden. Eine Therapie mit morgendlichem Basalinsulin ist ein einfaches Therapiekonzept und war in der beschriebenen Untersuchung sehr nebenwirkungsarm und verringerte signifikant die Post-Transplant-Hyperglykämie sowie die Entstehung eines Post-Transplant Diabetes mellitus.

Unsere weiterführenden Projekte beinhalten unter anderem die Durchführung einer vom „National Institutes of Health“ geförderten internationalen Multizenter-Studie, unter der Führung der University of Michigan (*Start in 2012; Koordination der europäischen Zentren durch die Medizinische Universität Wien*), sowie in Wien die Therapie von Nierentransplantierten mit neuester Insulinpumpen-Technologie, welche eine Weiterführung unserer auf präventiver Insulin-Therapie beruhenden Diabetes-prophylaxe – im Sinne einer klinischen Anwendung und Testung einer Closed-loop-Technologie – sein wird. Unser Behandlungskonzept könnte nach multizentrischer Reproduktion einen Paradig-