

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
25. Jahrgang · Heft 5
Mai 2007

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thevs †

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Annemarie Musch
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-gesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Essen
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Freiburg
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
WissenschaftlicheVerlags-gesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Kurt Kochsiek Würzburg

Der alte Patient 157

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Petra Schumm-Draeger, München, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Rimonabant 158

Endocannabinoid-Rezeptorantagonist zur Behandlung von Risikopatienten

Zertifizierte Fortbildung



Annemarie Musch, Stuttgart

Inhalierbares Insulin 168

Übersicht

Cornelius Bollheimer, Christiane Girlich, Ulrike Woenckhaus und Roland Büttner, Regensburg

Diabetes mellitus Typ 2 175

Medikamentöse Therapie

Fragen aus der Praxis

Tilidin bei Niereninsuffizienz? 187

Pharmakovigilanz

Unbeabsichtigtes Absetzen einer Dauermedikation beim Schnittstellenübergang 189

Klinische Studien

Therapie der Migräneattacke: „Triptane“ sind nicht gefährlich 191

Zolmitriptan: Nasale Applikation wirksam und sicher 191

Reflux-assoziiertes Husten: Helfen Protonenpumpenhemmer? 192

Referiert & kommentiert

Pharmakoökonomie 193

Aus Forschung und Entwicklung 194

Therapiehinweise 198

Kongresse, Symposien, Konferenzen 199

Impressum

200

Der alte Patient



osteoporose.com

Der Anteil alter und sehr alter Patienten in der ärztlichen Praxis nimmt ständig zu, und es ist eine Binsenweisheit, dass mit steigendem Alter die Anfälligkeit für Krankheiten nicht nur zunimmt, vielmehr nehmen die Erkrankungen auch einen längeren Verlauf. Im Alter findet darüber hinaus ein Paradigmenwechsel statt, indem akute, in der Regel heilbare Krankheiten rückläufig sind, dafür aber chronische, im Allgemeinen nicht mehr auszuheilende Erkrankungen zunehmen. Die Therapie dieser chronischen Krankheiten versucht, Progredienz und Verlauf günstig zu beeinflussen und vor allem akute Verschlechterungen zu verhindern. Eine endgültige Heilung ist aber nur noch in den seltensten Fällen möglich. Eine weitere Besonderheit alter Patienten ist die Multimorbidität.

Erschwerend kommt hinzu, dass der alte Patient, solange er noch einigermaßen mobil ist, oft von mehreren Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen behandelt wird, die oft wenig oder nichts voneinander wissen. In der Betreuung dieser alten Patienten fehlt häufig eine ordnende Hand, eine Führung in dem diagnostischen und therapeutischen Dickicht. Die Erhebung der Therapie-Anamnese erfordert nicht selten kriminalistische Fähigkeiten, nicht weil der Patient bössartig ist, in der Regel liegt eine ungewollte Gedankenlosigkeit vor. Erst auf gezieltes Nachfragen erfährt man von einer gynäkologischen Hormonbehandlung, „aber das ist von meinem Frauenarzt und das interessiert Sie ja nicht“. Mit ähnlichen Argumenten erfährt man von einer Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika durch einen Orthopäden als Ursache der Verschlechterung einer vorher gut eingestellten Herzinsuffizienz, die Beispiele ließen sich nahezu unbegrenzt fortsetzen.

Um eine umfassende medikamentöse Behandlung alter Patienten sicherzustellen, müssen Ärzte eingehende Kenntnisse zur Physiologie und Pharmakologie alter Menschen besitzen. Organe altern nicht synchron, so wird die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter am stärksten beeinträchtigt. Deshalb ist bei allen Medikamenten, die renal eliminiert werden, eine Dosisanpassung erforderlich und bei Arzneimitteln mit nephrotoxischer Komponente ist eine besonders strenge Indikationsstellung nötig. Der Arzt muss in jedem Einzelfall entscheiden, welche Gesundheitsstörungen behandelt werden müssen und welche symptomlosen Befunde keiner Behandlung bedürfen (Laborkosmetik!).

Bei allen Beschwerden, die unter der Behandlung erstmalig auftreten, müssen Neben- und/oder Wechselwirkungen ausgeschlossen werden. Zu beachten ist, dass Leitlinien nie an alten Patienten entwickelt oder getestet worden sind. Jede Dauertherapie alter Patienten erfordert eine besonders sorgfältige und regelmäßige Überwachung. Der Arzt sollte, wenn möglich, alles vermeiden, was den Patienten belastet, vor allem aufwendige diagnostische Maßnahmen. Sie dürfen nur zur Abklärung von Beschwerden, nicht zur Absicherung symptomloser Befunde durchgeführt werden. Das *nil nocere* hat in der Altersmedizin einen besonders hohen Stellenwert.

Vom Patienten wird eine gewissenhafte Compliance erwartet, ebenso aber auch eine aktive Mitarbeit, zum Beispiel durch Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol, unzureichende körperliche Bewegung, Reduktion, besser Vermeidung von Übergewicht, also eine gesunde Lebensführung. Damit es nicht vergessen wird: Die ärztliche Aufgabe für die alte Generation beginnt jedoch viel früher. Schon die Jugend sollte durch Gesundheitsförderung und -erziehung auf ein gesundes Altern vorbereitet werden. Der Arzt sollte nie vergessen, dass er neben seinen individualmedizinisch-kurativen Aufgaben auch sozialmedizinisch-bevölkerungsbezogene Aufgaben wahrzunehmen hat, und es soll abschließend daran erinnert werden, dass dafür die Bildung und der sozioökonomische Status der Patienten eine führende Rolle spielt.

Kurt Kochsiek, Würzburg

Rimonabant

Endocannabinoid-Rezeptorantagonist zur Behandlung von Risikopatienten

Petra Schumm-Draeger, München, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Mit Rimonabant steht erstmals ein Substanz zur Verfügung, die über das so genannte Endocannabinoid-System wirkt. Der Cannabinoid(CB)-1-Rezeptorantagonist ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung von Patienten mit Adipositas mit einem Körpermassenindex (BMI) über 30 kg/m² oder mit Übergewicht (BMI über 27 kg/m²) plus Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 und/oder Fettstoffwechselstörungen zugelassen.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist auf zentrale unerwünschte Wirkungen zu achten. Wechselwirkungen sind mit anderen Substanzen denkbar, die auch über CYP3A verstoffwechselt werden.

Rimonabant (20 mg pro Tag) reduziert signifikant Bauchumfang und Körpergewicht. Vier klinische Phase-III-Studien bis zu zwei Jahren (RIO-Studien) haben an mehr als 6 600 Patienten mit Adipositas gezeigt, dass, unabhängig von der erreichten Gewichtsabnahme, gegenüber Placebo ein erhöhter HDL-Cholesterol, reduzierter Triglycerid-Spiegel sowie eine bessere Insulinsensitivität, bei Typ-2-Diabetikern ein signifikant verbesserter HbA_{1c}-Wert erreicht werden. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall, Schwindel oder Schlafstörungen waren leicht und vorübergehend. Patienten mit einem erhöhten Bauchumfang und Typ-2-Diabetes und/oder Fettstoffwechselstörungen sind diejenigen, die voraussichtlich am meisten von den direkten Effekten des Wirkstoffs Rimonabant mit der Reduktion multipler Risikofaktoren profitieren werden.

Arzneimitteltherapie 2007;25:158-65.

Das Endocannabinoid-System

Das Endocannabinoid-System spielt vermutlich eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Körpergewichts, des Glucose- und des Lipidstoffwechsels [4]. Das Endocannabinoid-System mit den Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂

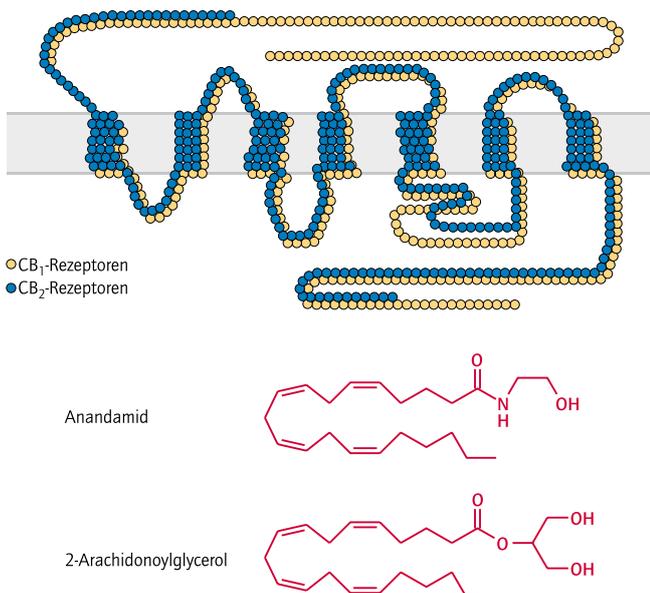


Abb. 1. Die Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂ sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die von den Endocannabinoiden Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol aktiviert werden

wurde auf der Suche nach einem Wirkungsmechanismus für Tetrahydrocannabinol entdeckt. Natürliche Endocannabinoide sind beispielsweise Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol, die ihre Wirkungen über Cannabinoid-1- und Cannabinoid-2-Rezeptoren vermitteln (Abb. 1). Diese Rezeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. CB₁-Rezeptoren sind vor allem in Hirngewebe nachzuweisen, finden sich aber auch in vielen peripheren Organen, beispielsweise in Fettgewebe, Muskelgewebe, Leber und im Gastrointestinaltrakt. CB₂-Rezeptoren befinden sich nach bisheriger Kenntnis nur auf Immunzellen. Eine Stimulierung der CB₁-Rezeptoren durch Agonisten einschließlich der Endocannabinoide führt zu einer Hemmung der Neurotransmitter-Freisetzung in zentralen und peripheren Neuronen, und zwar in autonomen und in sensorischen Neuronen. In anderen Zellen konnten verschiedene Funktionen in einem Zusammenhang mit einer CB₁-Stimulation gesehen werden, beispielsweise die Regulation der Proliferation, der Differenzierung, der Motilität und der Apoptose. Möglicherweise spielt hier die Wirkung auf verschiedene Wachstumsfaktoren eine Rolle.

Chefärztin Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger, Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, 3. Med. Abteilung, Engelschalkinger Straße 77, 81925 München, E-Mail: Petra-Maria.Schumm-Draeger@extern.lrz-muenchen.de
Dr. Susanne Heinzl, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Endocannabinoide werden nicht in den Neuronen gelagert, sondern werden vermutlich nur bei Bedarf neu biosynthetisiert und dann freigesetzt. Dies bedeutet, dass *Basalspiegel* von Endocannabinoiden nur *schwer nachweisbar* sind. Zudem werden die Endocannabinoide durch Hydrolyse auch sehr *rasch wieder inaktiviert*. Aufgrund verschiedener Untersuchungen in den vergangenen zehn Jahren vermutet man, dass Endocannabinoide in *Belastungssituationen* produziert werden, um das Gleichgewicht anderer Neurotransmitter, Mediatoren, Hormone und Zytokine aufrechtzuerhalten.

Die CB₁-Rezeptorstimulation ist nach dieser Vorstellung von kurzer Dauer und begrenzt auf die Zellen oder Gewebe, die einer Belastung oder einer Schädigung ausgesetzt sind. Sie endet, wenn der Organismus sich von der Belastungssituation wieder erholt hat.

Nach bisheriger Kenntnis ist das Endocannabinoid-System eine Art „Erholungs-System“. Eine vorübergehende Aktivierung erfolgt zum

- **Entspannen:** Reduktion von Schmerzen und Angst, Anpassung der Körpertemperatur, Regulation der Hormonproduktion, Herabsetzen des Muskeltonus und des Blutdrucks
- **Ausruhen:** Hemmung der motorischen Aktivität
- **Vergessen:** Beseitigung angsterzeugender Erinnerungen
- **Schützen:** Verminderung der Erregungsleitung im Gehirn
- **Essen:** Anregung des Appetits und Verstärkung des Belohnungsverhaltens

Inzwischen weiß man jedoch auch, dass es chronisch-pathologische Zustände gibt, in denen es zu einer lang dauernden Überstimulation der Endocannabinoid-Synthese oder einer Hemmung ihres Abbaus kommt, was zu einer permanenten Überaktivierung von CB₁-Rezeptoren führt. Eine Überstimulation des Endocannabinoid-Systems wird beispielsweise bei Übergewicht und bei Nicotinmissbrauch beobachtet (Abb. 2).

Die dauernde Überaktivierung des Systems bei Übergewicht ist mit vermehrter Aufnahme von Nahrung und mit einer Fettanreicherung verbunden. Peripher wird durch die permanente CB₁-Aktivierung die Lipogenese in Adipozyten stimuliert.

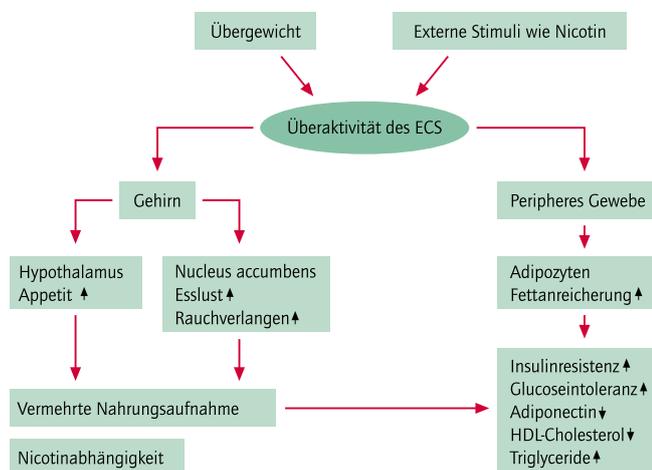


Abb. 2. Rolle des Endocannabinoid-Systems (ECS) bei Übergewicht und Nicotinmissbrauch

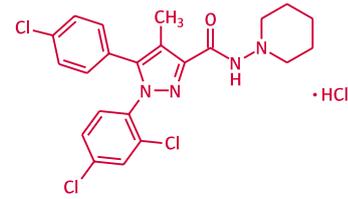


Abb. 3. Rimonabant (Acomplia®), Endocannabinoid-Rezeptorenblocker zur Behandlung von Risikopatienten mit Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und/oder Fettstoffwechselstörungen

CB₁-Rezeptorantagonist Rimonabant

Im Jahr 1994 wurde in den Laboratorien von Sanofi-Synthelabo der erste selektiv wirkende CB₁-Rezeptorantagonist Rimonabant (Abb. 3) entdeckt, der im September 2006 als Acomplia® in den Handel gekommen ist.

Pharmakodynamik

Rimonabant moduliert durch die selektive Blockade des CB₁-Rezeptors die Überaktivität des Endocannabinoid-Systems, dies führt zur Gewichtsabnahme und zur Besserung verschiedener metabolischer Risikofaktoren. Rimonabant wirkt an verschiedenen Stellen des Endocannabinoid-Systems. Es wirkt an CB₁-Rezeptoren im Gehirn und reguliert damit ein verstärktes Hungergefühl. Gleichzeitig wirkt es an CB₁-Rezeptoren im Fettgewebe des Bauchraums, in Muskeln und in der Leber und verbessert so den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel (Tab. 1).

Pharmakokinetik

Rimonabant steht als Filmtablette mit einer Dosierung von 20 mg zur Verfügung. Empfohlen wird die Einnahme von 20 mg morgens vor dem Frühstück. Die pharmakokinetischen Parameter von Rimonabant sind bis zu einer Dosierung von 20 mg dosisproportional. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rimonabant ist nicht bestimmt. Maximale Plasmaspiegel sind etwa 2 h nach

Tab. 1. Wirkungsorte und Mechanismen des CB₁-Rezeptorenblockers

Wirkungsort	Mechanismus	Wirkung auf
Hypothalamus/ Nucleus accumbens	Verminderte Nahrungszufuhr	Körpergewicht abdominale Adipositas
Fettgewebe	Vermehrte Adiponectin-Freisetzung Verringerte Lipogenese	Dyslipidämie Insulinresistenz
Muskel	Verstärkte Glucose-Aufnahme	Insulinresistenz
Leber	Verringerte Lipogenese	Dyslipidämie Insulinresistenz
Gastrointestinaltrakt	Verstärkte Sättigungssignale	Körpergewicht abdominale Adipositas

Tab. 2. Pharmakokinetische Parameter von Rimonabant

Parameter	
Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit	Nicht bestimmt
Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration im Steady-State	196 ± 28,1 ng/ml
Plasmaeiweißbindung	>99,9 %
Ausscheidung über Fäzes	97 %
Ausscheidung über Urin	3 %
Eliminationshalbwertszeit	9 bis 16 Tage

Einnahme erreicht, die Rimonabant-Exposition im Steady-State ist etwa 3,3fach höher als die nach der ersten Gabe. Bei Patienten mit Adipositas ist die Zeit bis zum Erreichen des Steady-State infolge des höheren Verteilungsvolumens mit 25 Tagen fast doppelt so lang wie bei Normalgewichtigen. Bei zunehmendem Körpergewicht sinkt die Spitzen- und steigt die Talkonzentration.

Gleichzeitige Nahrungszufuhr erhöht die Plasmakonzentration (maximale Konzentration um 67 %, AUC um 48 %). Deshalb wird empfohlen, Rimonabant morgens vor dem Frühstück einzunehmen, um eine gleichmäßige Resorption zu gewährleisten.

Verteilung

Das scheinbare periphere Verteilungsvolumen von Rimonabant korreliert vermutlich mit dem Körpergewicht, es ist bei Patienten mit Adipositas höher als bei normalgewichtigen Patienten. Detaillierte Angaben zur Verteilung liegen nicht vor.

Plasmaproteinbindung

Die Plasmaproteinbindung von Rimonabant ist mit über 99,9 % sehr hoch.

Metabolismus

Rimonabant wird vorwiegend in der Leber durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP3A) und über Aminhydrolase-Stoffwechselwege metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch biliäre Sekretion mit den Fäzes, vorwiegend in Form von Metaboliten. Nur etwa 3 % einer Rimonabant-Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden.

Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 9 Tagen sehr lang, bei Patienten mit Adipositas kann die Halbwertszeit bis auf 16 Tage steigen.

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei leicht eingeschränkter Leberfunktion verändern sich die pharmakokinetischen Parameter von Rimonabant nicht. Für Rückschlüsse auf die Pharmakokinetik bei mäßig schwerer und schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden oder gar keine Daten vor. Auch die Auswir-

kungen der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Rimonabant wurden bislang nicht untersucht.

Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Ältere Patienten haben vermutlich höhere Plasmakonzentrationen als jüngere Patienten. Gezielte Untersuchungen liegen hierzu nicht vor. Bei Männern und Frauen bestehen keine Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Japanern mit 3 bis 4 Tagen deutlich kürzer als bei Weißen, der Unterschied ist auf unterschiedliche periphere Verteilungsvolumina zurückzuführen, Japaner haben im Mittel ein geringeres Körpergewicht als Weiße.

Patienten mit schwarzer Hautfarbe können niedrigere Plasmakonzentrationen aufweisen als andere Patienten.

Klinische Ergebnisse

Im RIO-Programm (Rimonabant in obesity) wurden über 6600 Patienten mit Übergewicht in vier Phase-III-Studien untersucht, die alle ähnlich aufgebaut waren (Tab. 3)

Allen Patienten der RIO-Studien wurde empfohlen, den Kaloriengehalt der Ernährung um 600 kcal/Tag zu reduzieren. Sie wurden doppelblind und randomisiert mit Plazebo oder Rimonabant 5 bzw. 20 mg über 1 oder 2 Jahre behandelt. In der Rio-North-America wurde nach einem Jahr der Behandlungsarm erneut geteilt (rerandomisiert).

Das mittlere Alter aller Patienten lag zwischen 45 und 56 Jahren. 80 bis 95 % hatten einen Bauchumfang über 88 cm (Frauen) oder über 102 cm (Männer). Das mittlere Körpergewicht lag bei 94 bis 104 kg, der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei 33 bis 38 kg/m². 53 bis 66 % der Studienteilnehmer blieben 12 Monate in den Studien.

Wie Tabelle 4 zeigt, waren die Wirkungen von Rimonabant auf Lipidparameter und Körpergewicht in den Studien konsistent und vergleichbar

Insgesamt war die Abbruchrate in den klinischen RIO-Studien vergleichbar mit jeder anderen Langzeitstudie in einer ähnlichen Studienpopulation. In den Studien des RIO-Programms haben 15,7 % der Patienten die Behandlung mit Rimonabant aufgrund unerwünschter Wirkungen abgesetzt. Bei den Langzeitstudien lag die Abbruchrate unter Rimonabant

Tab. 3. RIO-Studien-Programm mit Rimonabant (n = 6628)

Studie	Patienten	n	Dauer
RIO-North America (Rio-NA) [6]	Adipöse oder Übergewichtige mit/ohne Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus ausgeschlossen)	3 040	1 + 1 Jahr rerandomisiert
RIO-Europe [9]	Adipöse oder Übergewichtige mit/ohne Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus ausgeschlossen)	1 507	2 Jahre
RIO-Lipids [2]	Adipöse oder Übergewichtige mit unbehandelter Dyslipidämie (Diabetes mellitus ausgeschlossen)	1 036	1 Jahr
RIO-Diabetes [8]	Adipöse oder Übergewichtige mit Diabetes mellitus	1 045	1 Jahr

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Wirkungen von 20 mg Rimonabant über 12 Monate auf Lipidparameter und Körpergewicht

Parameter	RIO NA	RIO Europe	RIO Lipids	RIO Diabetes
Bauchumfang	-6,1 cm	-6,5 cm	-7,1 cm	-5,2 cm
HDL-Cholesterol	+7,2 %	+8,9 %	+8,1 %	+8,4 %
Triglyceride	-13,2 %	-15,1 %	-12,4 %	-16,4 %
Gewichtsreduktion über 10 % nach 1 Jahr	25,2 %	27,4 %	32,6 %	16,4 %

bant im zweiten Jahr im Bereich der Placebo-Gruppe. Insgesamt waren die unerwünschten Arzneimittelwirkungen leicht und vorübergehend und das Sicherheitsprofil von Rimonabant war gut.

RIO-Lipids [2]

In der RIO-Lipids-Studie erhielten 1036 übergewichtige Patienten mit einer Dyslipidämie und einem BMI zwischen 27 und 40 kg/m² Placebo-kontrolliert Rimonabant in einer Dosierung von 5 mg oder 20 mg täglich. Die über 1 Jahr mit 20 mg Rimonabant behandelten Patienten nahmen durchschnittlich 8,6 kg ab, während die Patienten der Placebo-Gruppe im Durchschnitt nur eine Gewichtsreduktion von 2,3 kg erreichten. In der Rimonabant-Gruppe verloren 75 % der Patienten über 5 % ihres Körpergewichts, in der Placebo-Gruppe gelang dies nur 28 %. Neben Körpergewicht und Taillenumfang wurden auch Stoffwechselfparameter güns-

tig beeinflusst. Die HDL-Cholesterolkonzentration stieg unter 20 mg Rimonabant im Vergleich zu Placebo um 23 %, die Triglycerid-Werte nahmen um relativ 15 % ab. Auch die LDL-Partikelgröße wurde günstig beeinflusst, der Anteil kleiner atherogener LDL-Partikel nahm signifikant ab.

Hormonparameter und wesentliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wurden unter der Einnahme von Rimonabant günstig beeinflusst: So stieg die Adiponectin-Konzentration, die Leptin-Konzentration sank und das C-reaktive Protein als wichtiger inflammatorischer Marker in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risikoprofil wurde ebenfalls signifikant abgesenkt. Darüber hinaus wurden auch die Insulinsensitivität verbessert und im oralen Glucose-Toleranztest signifikant niedrigere Blutzucker-Werte dokumentiert.

Rimonabant wurde gut vertragen. Nur leichte Nebenwirkungen, die meist rasch vorübergingen, wurden vermehrt beobachtet, dies waren Übelkeit (12,7 %) und Schwindel (10,4 %). Kardiovaskuläre und zentralnervöse Nebenwirkungen oder depressive Verstimmungen und Angstzustände wurden nicht beobachtet.

RIO-Europe [9]

In die multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte RIO-Europe-Studie wurden 1507 übergewichtige Patienten mit einem BMI von über 30 kg/m² oder einem BMI von über 27 kg/m² mit Hyperlipoproteinämie oder Hypertonie eingeschlossen. Die Patienten erhielten Rimonabant entweder in einer Dosierung von 5 mg oder 20 mg täglich. Nach einer einjährigen Behandlung konnte in der Placebo-Gruppe eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 4,8 kg, in der Rimonabant-Gruppe (20 mg/Tag) von 8,6 kg ($p < 0,001$) dokumentiert werden. Mit 5 mg Rimonabant täglich fand sich kein signifikanter Unterschied zu Placebo. Fast 70 % der Patienten, die mit 20 mg Rimonabant täglich behandelt wurden, verloren mehr als 5 % ihres Ausgangsgewichts im Vergleich zu 30,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Mehr als 10 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren 39 % in der Rimonabant-Gruppe, dagegen nur 12,4 % in der Placebo-Gruppe. Entsprechend konnte eine Abnahme des Bauchumfangs unter 20 mg Rimonabant von 8,5 cm im Vergleich zu 4,5 cm unter Placebo erreicht werden (Abb. 4).

Durch die Gabe von Rimonabant konnte der Anteil der Patienten mit einem metabolischen Syndrom um die Hälfte von 42,2 % auf 19,6 % reduziert werden. Darüber hinaus fand sich auch eine günstige Beeinflussung der metabolischen Parameter. So stieg der HDL-Cholesterolspiegel um 27 %, unter Placebo nur um 17,3 %. Die Triglycerid-Werte konnten durch Rimonabant um 10,6 % reduziert werden, unter Placebo stiegen sie dagegen um 6,6 %.

Eine genaue Analyse der erhobenen Daten zeigt, dass die günstige Beeinflussung des HDL-Cholesterols und des Triglycerid-Spiegels sich nicht nur durch die Gewichtsreduktion erklären lässt, vielmehr dürfte Rimonabant einen direkten Effekt auf den Lipidmetabolismus entfalten. Auch die Insulinsensitivität, die mit oralem Glucose-Toleranztest bestimmt wurde, konnte durch Rimonabant signifikant verbessert werden.

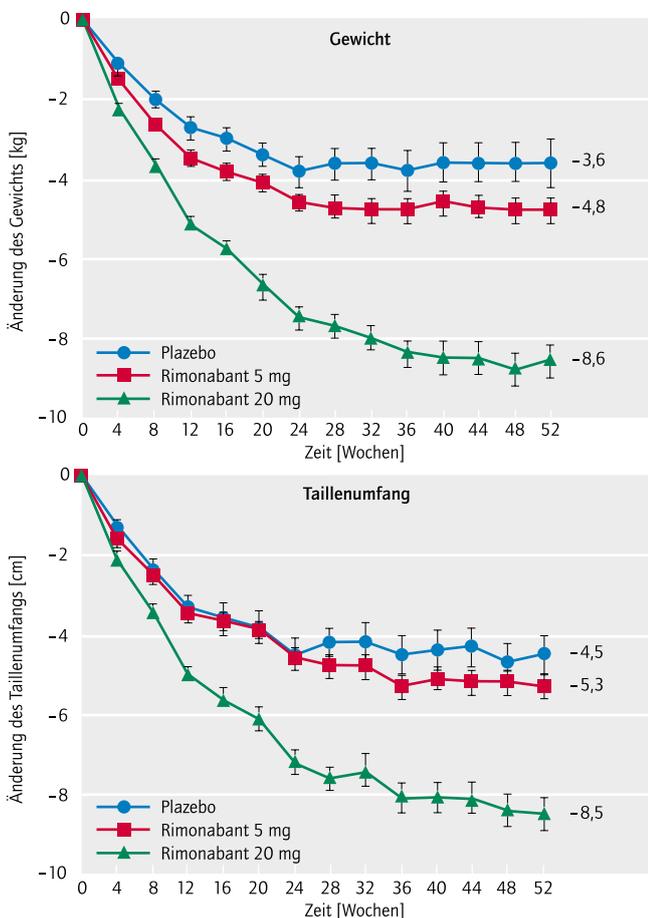


Abb. 4. Ergebnisse der RIO-Europe-Studie

Die Therapie mit Rimonabant erwies sich als sicher und verträglich. Nur leichte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhöen und Schwindel traten in der Rimonabant-Gruppe häufiger auf. Die Abbruchrate betrug in der Rimonabant-Gruppe und der Placebo-Gruppe etwa 40 %.

RIO-North America [7]

In der RIO-North America erhielten in 72 Zentren in den Vereinigten Staaten und Kanada 3045 übergewichtige Patienten mit einem BMI von über 30 kg/m² oder einem BMI von über 27 kg/m² mit Begleiterkrankungen wie Hyperlipoproteinämie oder Hypertonie Rimonabant entweder in einer Dosierung von 5 mg oder 20 mg. Zunächst wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 2 : 2 randomisiert und mit Placebo, 5 oder 20 mg Rimonabant über 52 Wochen doppelblind behandelt. Dann wurden die mit Rimonabant behandelten Patienten erneut entweder mit derselben Rimonabant-Dosis oder mit Placebo über weitere 52 Wochen behandelt, die Placebo-Gruppe erhielt auch im zweiten Jahr Placebo.

Primäre Endpunkte waren die absolute Gewichtsveränderung vom Ausgangswert nach einem Jahr (primärer Endpunkt) und die Gewichtserhaltung während des zweiten Behandlungsjahres. Der Gewichtsverlust nach einem Jahr, war in der Rimonabant-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe. In der 5-mg-Gruppe nahmen die Probanden im Durchschnitt 4,4 kg ($p = 0,001$), in der 20-mg-Gruppe 8,7 kg ($p < 0,001$) ab, in der Placebo-Gruppe waren es nur 2,8 kg. Der Bauchumfang verringerte sich in der 20-mg-Gruppe ebenfalls signifikant um 8,2 cm (5-mg-Gruppe: 4,7 cm, Placebo-Gruppe: 3,9 cm).

Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Wirkung auf den HDL-Cholesterolverwert und den Triglycerid-Spiegel. Die HDL-Cholesterolkonzentration nahm in den Rimonabant-Gruppen im Vergleich zu Placebo zu, die Triglycerid-Spiegel sanken. Auch in dieser Studie konnte der Anteil der Patienten mit einem metabolischen Syndrom signifikant verringert werden.

Nach zwei Jahren war der Taillenumfang bei den Patienten, die über die gesamte Studiendauer mit 20 mg Rimonabant behandelt worden waren, im Schnitt 8,2 cm geringer, mit 5 mg Rimonabant dagegen nur 4,7 cm und mit Placebo 3,9 cm. 62,5 % der Patienten, die über zwei Jahre 20 mg Rimonabant erhalten hatten, nahmen über 5 % ihres ursprünglichen Körpergewichts ab, dagegen nur 36,7 % der Patienten mit 5 mg Rimonabant und 33,2 % in der Placebo-Gruppe. Der HDL-Cholesterolverwert stieg nach 2 Jahren in der 20-mg-Gruppe um 24,5 % versus 15,6 % in der 5-mg- und 13,8 % in der Placebo-Gruppe. Die Triglycerid-Werte waren mit 20 mg Rimonabant um 9,9 % reduziert, mit 5 mg um 5,9 % und mit Placebo um 1,6 %. Die Zahl der Patienten mit einem metabolischen Syndrom hatte sich in der 20-mg-Gruppe nach zwei Jahren weiter verringert von 34,8 auf 22,5 % ($p < 0,001$).

Nebenwirkungen waren in allen drei Gruppen häufig, jeweils über 95 % der Patienten waren betroffen. Signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppen traten jedoch nicht auf. In der 20-mg-Gruppe wurden etwas häufiger Depressionen und Ängstlichkeit als Nebenwirkungen gesehen. Bei Abfrage der Patienten in dreimonatigen Abständen mit einer speziellen Skala (Hospital anxiety and

depression scale) ergaben sich über die zweijährige Studiendauer jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Die Rate der Studienabbrecher lag nach 1 Jahr bei 45 bis 49 %, was als typisch für solche Studien in den USA bezeichnet wird. 9,4 % der Teilnehmer in der 5-mg-Gruppe und 12,8 % in der 20-mg-Gruppe hatten die Studie wegen Nebenwirkungen beendet, nach zwei Jahren lag dieser Wert bei 6,0 % in der 20-mg-, 8,3 % in der 5-mg- und 6,7 % in der Placebo-Gruppe, d. h., es zeigt sich wiederum kein Unterschied zwischen Therapie- und Placebo-Gruppe.

RIO-Diabetes [8]

In die multizentrische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, an der 151 Zentren in 11 Ländern beteiligt waren, wurden 1045 Männer und Frauen aufgenommen, die einen BMI zwischen 27 und 40 kg/m² hatten und die unter einem Diabetes mellitus Typ 2 litten, der seit mindestens 6 Monaten mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff in Monotherapie behandelt wurde. Die HbA_{1c}-Werte mussten zwischen 6,5 % und 10 %, die Nüchtern-Blutzucker-Spiegel zwischen 100 und 271 mg/dl liegen. Das Körpergewicht sollte während der letzten drei Monate um nicht mehr als 5 kg geschwankt haben.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Änderung des Gewichts nach einem Jahr im Vergleich zum Ausgangswert. Sekundäre Endpunkte waren Änderungen des HbA_{1c}-Werts, der Triglycerid- und HDL-Konzentration, des Taillenumfangs und der Prävalenz des metabolischen Syndroms. Etwa 50 % waren Frauen bzw. Männer, das mittlere Alter lag bei rund 55 Jahren. Sie hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 98 kg und einen Taillenumfang von rund 110 cm. Der HbA_{1c}-Wert lag bei 7,5 %. Die Patienten waren seit etwa 5 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. 65 % wurden mit Metformin, 35 % mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. 60 % hatten eine Hypertonie, 55 % eine Fettstoffwechselstörung und bei fast 80 % lag ein metabolisches Syndrom vor.

Wie in den anderen Studien des RIO-Programms wurden signifikante Wirkungen mit der 5-mg-Dosierung von Rimonabant nicht nachgewiesen. Die 20-mg-Dosis war im primären und in den sekundären Endpunkten aber signifikant wirksam.

20 mg Rimonabant senkten Körpergewicht und Taillenumfang im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant um $5,3 \pm 0,3$ kg bzw. $5,2 \pm 0,3$ cm. In der Intention-to-treat-Auswertung konnte mit 20 mg Rimonabant das Körpergewicht bei 49,4 % der Patienten um 5 % oder mehr (Placebo 14,5 %) und bei 16,4 % der Patienten um 10 % oder mehr (Placebo 2,0 %) gesenkt werden. Um das besonders unerwünschte viszerale Fettgewebe zu mobilisieren, ist eine mindestens 10%ige Verringerung des Körpergewichts sinnvoll.

Der HbA_{1c}-Wert sank in der 20-mg-Rimonabant-Gruppe von 7,3 % auf 6,7 % und war damit im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 0,7 Prozentpunkte stärker gesenkt ($p < 0,001$) (Tab. 5). Diese Wirkung war bei den mit Metformin und den mit einem Sulfonylharnstoff behandelten Patienten vergleichbar gut. 42,9 % der Patienten wiesen nach einem Jahr Behandlung mit 20 mg Rimonabant einen HbA_{1c}-Wert unter 6,5 % auf (Placebo-Gruppe 21 %). In einer Kovarianz-

Tab. 5. Wirkungen von Rimonabant auf sekundäre Endpunkte in der RIO-Diabetes-Studie (Intention-to-treat-Analyse) (*Unterschied zwischen der Veränderung Ausgangswert – Wert nach 1 Jahr)

Endpunkt	Plazebo (n = 317)	Rimonabant 5 mg (n = 330)	Rimonabant 20 mg (n = 315)	Unterschied Plazebo- Rimonabant 20 mg [%]*	p-Wert
HbA _{1c} [%]	7,3 ± 1,1	7,2 ± 1,1	6,7 ± 0,9	0,7 ± 0,1	< 0,001
HDL-Cholesteroll [mg/dl]	48 ± 11	49 ± 13	51 ± 12	8,4 ± 1,2	< 0,001
Triglyceride [mg/dl]	175 ± 107	170 ± 112	157 ± 99	16,4 ± 3,3	< 0,001
Systolischer Blutdruck [mm Hg]	130,3 ± 14,3	130,4 ± 14,5	129,5 ± 12,9		

analyse wurde errechnet, dass von der Senkung des HbA_{1c}-Werts 0,3 Prozentpunkte dem Gewichtsverlust zugeschrieben werden können, 0,4 Prozentpunkte jedoch auf einer Eigenwirkung von Rimonabant beruhen.

Im Vergleich zu Plazebo stieg der HDL-Cholesteroll-Wert in der 20-mg-Rimonabant-Gruppe um 8,4 % (p < 0,001) von 45 auf 51 mg/dl, die Triglycerid-Werte sanken um 16,4 % (p < 0,001) von 188 mg/dl auf 157 mg/dl.

Auch der systolische Blutdruck nahm signifikant im Vergleich zur Plazebo-Gruppe ab.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms wurde in der Plazebo-Gruppe um 7,6 %, in der Rimonabant-Gruppe um 18,9 % vermindert, der Unterschied war ebenfalls signifikant (p = 0,007).

In allen vier RIO-Studien wurden die Parameter des metabolischen Syndroms durch die Behandlung mit Rimonabant in ähnlicher Größenordnung beeinflusst, die Daten sind damit sehr konsistent.

In der RIO-Diabetes-Studie wurden ähnliche Nebenwirkungen in vergleichbarer Häufigkeit wie in den anderen RIO-Studien gefunden.

Weitere Studien

Für die nächsten Jahre ist ein umfangreiches Studienprogramm initiiert und geplant, mit welchem die Wirkungen von Rimonabant auf kardiometabolische Risikofaktoren überprüft werden soll (Abb. 5).

Die Daten der SERENADE (Study evaluating rimonabant efficacy in drug naive diabetic patients) wurden Anfang Dezember 2006 vorgestellt [5] (siehe auch Seite 199). Die randomisierte doppelblinde Parallelgruppen-Studie wurde in 56 Zentren in 7 Ländern durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine um 600 kcal reduzierte Ernährung sowie die Empfehlung zu vermehrter körperlicher Aktivität. Randomisiert wurden 140 Patienten mit Plazebo, 138 mit Rimonabant über 6 Monate behandelt. Aus ethischen Gründen war eine längere Studiendauer nicht möglich.

Primärer Endpunkt der Studie war die Wirkung von Rimonabant (20 mg/Tag) auf den HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die bislang nicht mit Antidiabetika behandelt worden waren. Die Therapie mit Rimonabant senkte den HbA_{1c}-Wert signifikant (p = 0,0002) von 7,9 % auf 7,1 %, in der Plazebo-Gruppe fiel er von 7,9 % auf 7,5 %. Besonders ausgeprägt war die Rimonabant-Wirkung bei Patienten mit hohem Ausgangswert. Bei den sekundären Endpunkten zeigte Rimonabant folgende Wirkungen:

- Signifikante Senkung des Blutglucose-Werts
- Signifikante Senkung von Körpergewicht und Taillenumfang
- Signifikante Erhöhung der Adiponectin-Konzentration
- Signifikante Erhöhung der Insulinsensitivität
- Signifikante Erhöhung der HDL-Cholesteroll-Konzentration
- Signifikante Senkung der Triglycerid-Werte

Nebenwirkungen

In Plazebo-kontrollierten Studien brachen 15,7 % der Patienten in den Rimonabant-Gruppen die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen ab, dies waren Übelkeit, Stimmungsänderungen mit depressiven Symptomen, depressive Störungen, Angst und Schwindelgefühl.

In den vier Rio-Studien wurden von über 80 % der Patienten aller Gruppen Nebenwirkungen berichtet; schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei nur 4,2 % der Plazebo-Gruppen und 5,9 % der 20-mg-Rimonabant-Gruppen auf.

Das Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege oder einer Gastroenteritis (Häufigkeit > 10 %) ist im Zusammenhang mit der Medikation derzeit nicht zu erklären.

Mit der zentralen Wirkung im Zusammenhang stehen dagegen die häufiger (zwischen 1 und 10 %) beobachteten depressiven Störungen, Stimmungsänderungen mit depressiven Symptomen, Angst, Reizbarkeit, Nervosität,

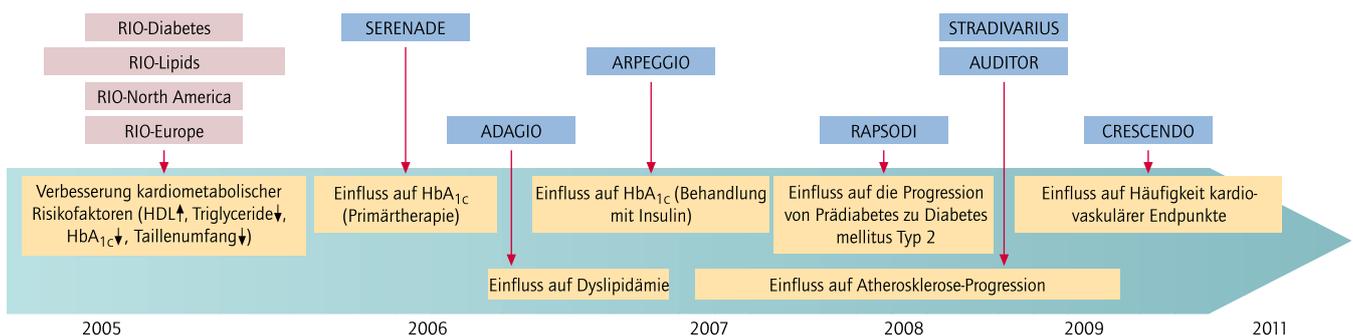


Abb. 5. Studienprogramm für Rimonabant bis zum Jahr 2011

Schlafstörungen, die gelegentlich (0,1 bis 1 %) auftretenden Paniksymptome und emotionalen Verstimmungen sowie selten auftretende Halluzinationen.

Weitere mögliche Nebenwirkungen waren darüber hinaus Gedächtnisverlust, Durchfall und Erbrechen, Hitzewallungen, Pruritus und übermäßiges Schwitzen, Tendinitis, Muskelkrämpfe und Asthenie. Studien zur Überprüfung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses unter der Einnahme von Rimonabant haben keine Auffälligkeiten über zwei Jahre bei >3000 Patienten ergeben. Wenngleich es unter Rimonabant zu einer leichten Steigerung von Depressionen oder depressiven Verstimmungen kam, konnte kein Unterschied bei den entscheidenden Charakteristika gegenüber Placebo festgestellt werden. Basierend auf den Ergebnissen des „Hospital Anxiety and Depression Scores“ (HAD-Score), der im RIO-Programm erhoben wurde, konnten keine relevanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten für Angst und Depression festgestellt werden. Insbesondere das Thema *Suizidalität* wurde im RIO-Studienprogramm sehr genau untersucht, und es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Suizidalität unter der Einnahme von Rimonabant.

Insgesamt waren die unerwünschten Arzneimittelwirkungen leicht und vorübergehend; wie oben ausgeführt war die Abbruchrate im gesamten RIO-Studienprogramm mit 15,7 % nicht unterschiedlich zu Studien mit vergleichbaren Populationen, und in den Langzeitstudien lag die Abbruchrate unter der Einnahme von Rimonabant im zweiten Jahr im Bereich der Placebo-Gruppen.

Rimonabant induziert keine Veränderungen der Leberenzymparameter.

Wechselwirkungen

Wegen der Verstoffwechslung über das Cytochrom-P450-System ist bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Telithromycin oder Clarithromycin Vorsicht angeraten.

Indikation, Dosierung und Anwendung

Rimonabant ist in Europa zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung von Patienten mit Adipositas mit einem BMI über 30 kg/m² oder mit Übergewicht (BMI über 27 kg/m²) plus Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 und/oder

Tab. 6. Wann sollte Rimonabant derzeit nicht eingesetzt werden?

Patienten mit einem Body-Mass-Index unter 27 kg/m ²
Patienten mit einem Body-Mass-Index über 27, aber unter 29,9 kg/m ² ohne weitere Risikofaktoren
Frauen in Schwangerschaft und Stillzeit
Patienten mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion
Patienten mit schweren unkontrollierten psychiatrischen Erkrankungen (z. B. schwere Depression) oder unter antidepressiver Medikation
Patienten unter antiepileptischer Medikation
Vorsicht bei Patienten, die mit einem CYP3A4-Hemmer behandelt werden
Patienten unter 18 Jahre

Tab. 7. Tagestherapiekosten von Rimonabant und anderen Präparaten zur Senkung eines erhöhten Körpergewichts

Rimonabant (Acomplia®)	28 Tabletten zu 20 mg	3,59 Euro/Tag
Sibutramin (Reductil®)	28 Kapseln zu 10 mg	1,57 Euro/Tag
Orlistat (Xenical®)	84 Kapseln zu 120 mg	3,21 Euro/Tag

Fettstoffwechselstörungen zugelassen. In **Tabelle 6** sind derzeitige Kontraindikationen aufgeführt.

Kardiometabolische Risikofaktoren müssen komplex angegangen werden, um Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu vermeiden. Neben Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhter LDL, erniedrigter HDL-Cholesterol-Spiegel, erhöhte Triglycerid-Werte) sind eine gestörte Glucose-Toleranz, ein manifester Diabetes mellitus Typ 2 (erhöhte Nüchtern- und postprandiale Blutzucker-Werte sowie erhöhte HbA_{1c}-Werte) und insbesondere ein erhöhter Bauchumfang relevante Marker des kardiovaskulären Risikoprofils. Zusätzlich zur Änderung des Lebensstils mit einer langfristigen Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und regelmäßigem sportlichen Training müssen medikamentöse Maßnahmen das kardiovaskuläre Risikoprofil dieser Patientinnen und Patienten senken.

Kosten der Therapie

Wie **Tabelle 7** zeigt, kostet die Einnahme von Rimonabant 3,59 Euro/Tag. Gegen die Einstufung als Lifestyle-Arzneimittel durch den Gemeinsamen Bundesausschuss hat der Hersteller Einspruch eingelegt (Entscheidung steht aus).

Bewertung und Fazit

Mit Rimonabant steht erstmals eine Substanz zur Verfügung, die auf Dauer eine ganzheitliche Behandlung kardiometabolischer Risikofaktoren ermöglicht und damit das signifikant erhöhte Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen adipöser Patienten zusammen mit der Lebensstilmodifikation senken kann. In besonderem Maße ist der Einsatz von Rimonabant bei Patienten sinnvoll, die am meisten vom direkten Effekt des Wirkstoffs Rimonabant auf multiple Risikofaktoren profitieren werden. Dies sind Patienten mit einem erhöhten Bauchumfang, Diabetes mellitus Typ 2 und/oder Fettstoffwechselstörungen.

Bisher verfügbare Medikamente zur Gewichtsreduktion ermöglichen zwar eine zumindest vorübergehende Ge-

Rimonabant	
+	Neue Substanz mit neuem Wirkungsmechanismus
+	In großen, randomisierten Studien nachgewiesene Wirkung
+	Bessert Parameter des gestörten Glucosestoffwechsels bei gleichzeitiger Senkung des Körpergewichts
+	Mit anderen Therapieprinzipien kombinierbar
-	Komplexes pharmakokinetisches Verhalten
-	Zentraler Angriffspunkt mit noch unbekanntem Risiken bei Langzeitanwendung oder entsprechend disponierten Patienten

wichtsabnahme (z. B. Sibutramin oder Orlistat), waren jedoch nicht geeignet, das kardiovaskuläre Risikoprofil und die entsprechend dafür verantwortlichen Faktoren direkt günstig zu beeinflussen und zu senken. Bei guter Verträglichkeit von Rimonabant kann das Körpergewicht signifikant gesenkt und durch direkte Effekte der Substanz unabhängig vom Körpergewicht (50 % direkte Wirkungen von Rimonabant) eine signifikante Verbesserung von Glucose-, Fettstoffwechsel und inflammatorischen Faktoren, verantwortlich für kardiovaskuläre Schäden, erreicht werden.

Mit dem ersten selektiven CB₁-Rezeptorantagonisten Rimonabant besteht damit eine neue Option der Therapie bei Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und/oder Fettstoffwechselstörungen, die, kombiniert mit Lebensstilmodifikation und gegebenenfalls notwendigen weiteren Medikamenten für die Grunderkrankung, eine signifikante Reduktion des erheblichen Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei dieser Gruppe von Patientinnen und Patienten gewährleistet.

Literatur

1. Cleland SJ, Sattar N. Does rimonabant pull its weight for type 2 diabetes? *Lancet* 2006;368:1632–4.
2. Deprés JP et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–34.
3. Di Marzo V, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822–5.
4. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: A Cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1919–26.
5. Iranmesh A, et al. Study evaluating rimonabant efficacy in drug naïve diabetic patients. 9th World Diabetes Congress, Kapstadt, 5. Dezember 2006.
6. Pagotto U. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005;365:1363–4.
7. Pi-Sunyer FX, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006;295:761–75.
8. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660–72.
9. Van Gaal et al. Effects of the cannabinoid-1-receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-EuropeStudy. *Lancet* 2005;365:1389–97.

— Bücherforum —

Guide to Pediatric Clinical Research

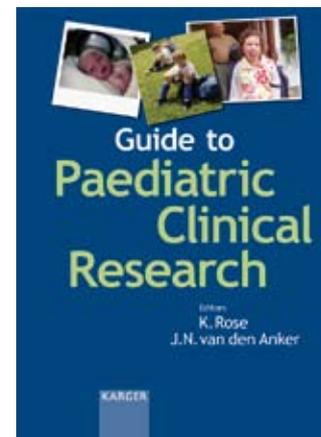
Herausgegeben von Klaus Rose und John N. van den Anker. S. Karger Verlag, Basel 2007. XXVI, 138 Seiten, 8 Abbildungen, 8 Tabellen. Geb. 65,50 Euro.

Klinische Forschung an Kindern war bislang nur unter erschwerten Bedingungen oder überhaupt nicht möglich. Bei der Schaffung von Arzneimittelgesetzen war der Gesetzgeber praktisch in allen Ländern in diesem Punkt äußerst zurückhaltend. Das war und ist aus vielerlei Gründen auch verständlich. Andererseits führte gerade eben diese Zurückhaltung dazu, dass Ärzte und vorzugsweise Kinderärzte häufig Arzneimittel anwandten, die für die entsprechende Altersklasse gar nicht zugelassen waren. Dies war der so genannte „Off-Label-Use“ von Medikamenten. Darüber hinaus zeigte auch die Pharmaindustrie eher geringes Interesse an klinischen Arzneimittel-Studien bei Kindern. Damit begab und begibt sich der behandelnde Arzt nicht selten auf rechtsunsicheres Terrain. In der Zwischenzeit ist bei vielen Beteiligten, einschließlich der Politik, die Erkenntnis gereift, dass dies ein unhaltbarer Zustand ist. Klinische

Prüfungen werden in zunehmendem Maße auch bei Kindern eingefordert und auch vermehrt durchgeführt, und zwar nicht nur an Universitätskliniken, sondern auch an anderen klinischen Einrichtungen, die Kinder betreuen.

Das vorliegende Buch ist hierzu eine „Handlungsanweisung“ für alle, die an der klinischen Forschung in der Pädiatrie beteiligt sind, zusammengestellt von 24 Autoren aus Forschung, Pharmaindustrie, Ärzteschaft, Patientenorganisationen, Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden. Vorangestellt sind Kurzbiographien der einzelnen Verfasser, die einen Einblick in die Kompetenz des jeweiligen Autors erlauben.

Kernstücke des Buchs sind das Kapitel „Ethical Challenges of Clinical Research in Children“ und die Ausführungen zur Anpassung der Guidelines der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) und der Good Clinical Practice (GCP) an die spezielle Situation bei Kindern. Ein weiterer Abschnitt ist der Erstellung von Studienprotokollen für die verschiedenen Altersgruppen des



Kindesalters gewidmet. Bei alledem werden Früh- und Neugeborene sowie „very small children“ für mögliche klinische Versuche und Forschungen nicht ausgespart.

Insgesamt handelt es sich um eine gut gelungene Übersicht über den derzeitigen Wissens- und Kenntnisstand der klinischen Forschung mit Kindern und somit um eine unentbehrliche Grundlage für alle, die an einer Weiterentwicklung der klinischen Forschung in der Pädiatrie Interesse haben oder/und auf diesem Gebiet aktiv tätig sind.

Prof. Dr. Dr. Dieter Adam,
München

Rimonabant

Fragen zum Thema

1. Bei welcher Indikation ist Rimonabant zugelassen?

- A Senkung eines erhöhten Blutzucker-Spiegels
- B Behandlung der Nicotinabhängigkeit
- C Behandlung einer Adipositas (BMI > 30 kg/m²) oder von Übergewicht (BMI > 27 kg/m²) plus Risikofaktoren
- D Hypertonie

2. Über welchen Mechanismus wirkt Rimonabant?

- A Monoklonaler Antikörper gegen Fettzellen
- B Sympathomimetikum
- C Direkter Angriff an der Langerhans-Inselzelle
- D Hemmung des Cannabinoid-1-Rezeptors

3. Welches ist die empfohlene Dosierung von Rimonabant?

- A Zweimal täglich 400 mg oral
- B Einmal täglich 20 mg oral
- C 200 mg einmal täglich subkutan
- D Einmal wöchentlich 1000 mg intravenös

4. Wie verändert sich der maximale Plasmaspiegel bei Einnahme zu fettreicher Mahlzeit?

- A Er ist um etwa 67 % höher
- B Er ist unverändert
- C Er ist um 50 % niedriger
- D Er ist um 10 % niedriger

5. Welche Aussage zu Ausscheidung und Metabolisierung von Rimonabant ist richtig?

- A Es wird zu 70 % unverändert renal ausgeschieden
- B Es wird über CYP3A4 metabolisiert
- C Es wird zu einem großen Teil unverändert über den Darm ausgeschieden
- D Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 2,5 h recht kurz

6. Wie stark wurde der Bauchumfang in den vier RIO-Studien durch Rimonabant nach 12 Monaten Behandlung verringert?

- A Um 1 bis 2 cm
- B Um 10 bis 15 cm
- C Um 5,2 bis 7,1 cm
- D Der Bauchumfang blieb gleich

7. Wie viel Patienten erreichten nach einem Jahr eine Gewichtsreduktion von 10 % und mehr in der RIO-Lipids-Studie?

- A 7,3 %
- B Kein Patient
- C 87,5 %
- D 32,6 %

8. Welche unerwünschten Wirkungen von Rimonabant können mit dem Wirkungsmechanismus in Zusammenhang gebracht werden?

- A Kutane Toxizitäten wie Hand-Fuß-Syndrom
- B Haarausfall
- C Depressionen und Angst
- D Febrile Neutropenie

9. Welche Aussage zu möglichen Wechselwirkungen von Rimonabant ist richtig?

- A Bei gleichzeitiger Therapie mit Ketoconazol ist Vorsicht angeraten
- B Bei gleichzeitiger Therapie mit Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen, ist Vorsicht geboten
- C Rimonabant kann nicht gleichzeitig mit Antazida gegeben werden
- D Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren sind unwahrscheinlich

10. Welche Kosten verursacht eine 4-wöchige Rimonabant-Therapie?

- A Etwa 100 Euro
- B Etwa 80 Euro
- C Etwa 65 Euro
- D Etwa 20 Euro

Als Abonnent haben Sie zwei Möglichkeiten, an der zertifizierten Fortbildung teilnehmen:

- Sie tragen Ihre Antworten in den Antwortbogen auf der folgenden Seite ein und senden uns diesen per Post zu. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt.
- Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Ihr Zertifikat erhalten Sie dann per E-Mail.

Lösungen zu den Fragen aus Heft 3:

1B, 2A, 3D, 4B, 5C, 6C, 7A, 8C, 9D, 10 D



Lernen + Punkten mit der AMT

Rimonabant

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 102425) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2006/235) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Mai 2007 bis
15. Juni 2007)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Juni 2007** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Inhalierbares Insulin

Annemarie Musch, Stuttgart

Vor den Mahlzeiten inhaliertes Insulin ermöglicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 in Kombination mit einem Verzögerungsinsulin eine vergleichbare Einstellung des Blutzucker-Spiegels wie die konventionelle oder intensivierte konventionelle Insulin-Therapie. Auch in Kombination mit oralen Antidiabetika bei Typ-2-Diabetikern erwies sich die Inhalation von Insulin als wirksam. Vorteile der Therapie mit inhalierbarem Insulin werden in der besseren Patienten-Compliance gesehen. Die Zulassung für dieses inhalierbare Insulin (Exubera®) wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde am 24. Januar 2006 erteilt.

Arzneimitteltherapie 2007;25:168–74.

Das Ziel der Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ist es, eine Erniedrigung des Blutzucker-Spiegels auf möglichst normale Werte zu erreichen, um Spätfolgen zu verhindern oder zu vermindern und die Lebensdauer der Patienten zu verlängern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist die intensivierte konventionelle Insulin-Therapie das Therapieregime der Wahl. Bei Typ-2-Diabetikern kann dieses Ziel zunächst häufig auch mit diätetischen Maßnahmen, körperlicher Bewegung und der Gabe von oralen Antidiabetika erreicht werden. Vermutet wird aber, dass durch eine möglichst frühe Insulin-Therapie bei diesen Patienten die Betazell-Funktion bewahrt werden kann.

Es wird versucht, mit der Insulin-Therapie die physiologische Insulin-Sekretion im 24-Stunden-Profil nachzuahmen. Bisher ist dies nur durch mehrfach tägliche Insulin-Injektion möglich. Dies setzt eine erhöhte Compliance voraus, von Seiten der

- Ärzte (z.B. Bereitschaft, intensive Therapie zu planen und zu begleiten) und
- Patienten (z.B. Bereitschaft zu mehrfach täglicher Blutzucker-Kontrolle und Insulin-Injektion).

Daher wird intensiv nach alternativen Insulin-Zubereitungen gesucht, um die subkutane Applikationsform umgehen können.

Nun gelang es, eine Insulin-Formulierung zusammen mit einer entsprechenden Applikationshilfe zu entwickeln, die die Inhalations-Therapie mit Insulin ermöglicht (Exubera®, Abb. 1). Über die Lunge können unter anderem aufgrund ihrer großen Oberfläche und ihrer guten Durchblutung nicht nur Gase, sondern auch Flüssigkeiten und Feststoffe resorbiert werden.

Das inhalierbare Insulin wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde am 24. Januar 2006 zugelassen zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Insulin-Therapie benötigen, sowie – nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung – von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Insulin liegt hier als Pulver-Formulierung vor und ist so bei gleichzeitig vermindertem mikrobiellem Kontaminations-Risiko bei Raumtemperatur stabil. Das hygroskopische Pulver ist zum Schutz vor Feuchtigkeit und zur besseren Dosierbarkeit in Blister einzeln verpackt. Die Blister enthalten 1 oder 3 mg der Insulin-Formulierung, was etwa 3 oder 8 I.E. subkutan injiziertem Insulin entspricht. Diese Blister werden vor der Inhalation in das Inhalationsgerät eingelegt, beim Auslösungsvorgang wird dann das enthaltene Pulver zu einem Aerosol zerstäubt: Es wird eine „stehende Insulin-Wolke“ erzeugt, die von den Patienten aus der Inhalationskammer eingeatmet werden kann. Das einzuatmende Volumen beträgt etwa ein Zehntel eines normalen tiefen Atemzugvolumens. Die erzeugten Partikel der „stehenden Insulin-Wolke“ haben eine Größe von etwa 1 bis 3 µm und können nach der Inhalation ohne Zusatz von Resorptionsverstärkern transzytotisch über das Alveolar-epithel resorbiert werden.



Abb. 1. Inhalierbares Insulin (Exubera®) Das Inhalationsgerät ist in zusammengeklapptem Zustand etwa so groß wie ein Brillenetui. Das Gerät ist langlebig und muss nur einmal pro Jahr ersetzt werden, die Insulin-Freisetzungseinheit ist alle 2 Wochen auszutauschen, um eine präzise und reproduzierbare Dosierung zu gewährleisten.

Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: amusch@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

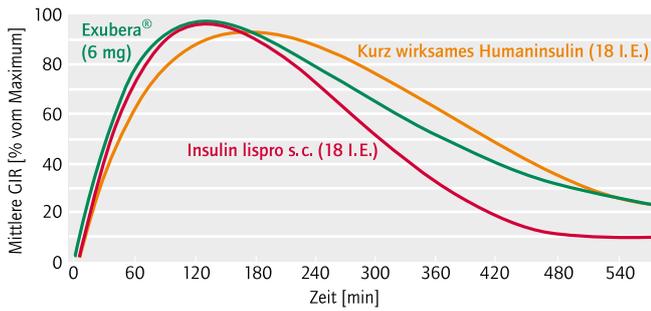


Abb. 2. Wirkungseintritt nach Insulin-Inhalation (6 mg) im Vergleich zur subkutanen Injektion eines kurzwirksamen Insulinanalogons und von Humaninsulin (jeweils 18 I.E.) – gemessen an der mittleren Glucose-Infusionsrate (GIR; benötigt, um Blutzucker-Spiegel konstant zu halten) im Verhältnis zur maximalen bezogen auf die Zeit [nach 1, 2]

Pharmakologie

Pharmakodynamische Eigenschaften

Das inhalierbare Insulin ist ein rekombinantes kurz wirkendes Humaninsulin in pulverisierter Form. Insulin ist ein körpereigenes Hormon, das von den Beta-Zellen der Pankreas produziert und unter anderem bei einem Anstieg des Blutglucose-Spiegels in die Blutbahn abgegeben wird, um diesen zu senken. Insulin bindet an membranständige Insulin-Rezeptoren. Diese zählen zu den Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität, sie bestehen aus je zwei über Disulfidbrücken miteinander verbundenen α - und β -Untereinheiten. Nach der Bindung von Insulin an den Rezeptor ändert dieser seine Konformation, nachfolgend tritt Autophosphorylierung und schließlich Phosphorylierung intrazellulärer Proteine, die die Signaltransduktion von extrazellulär nach intrazellulär vermitteln, ein. Es kommt zu:

- Aktivierung von Stoffwechsellenzymen
- Translokation von Glucose-Transportern in die Zellmembran von Muskel- und Fettzellen (erleichterte Glucose-Aufnahme)

- Aktivierung der Na^+/K^+ -ATPase (gesteigerte Aufnahme von K^+ in die Zellen)

Dies führt zu den lebenswichtigen, wachstumsfördernden und anabolen Insulin-Wirkungen:

- Verbesserte Aufnahme von Glucose und Aminosäuren in die Zellen fast aller Gewebe
- Gesteigerter oxidativer Glucose-Abbau
- Erhöhte Glykogen-Bildung und gehemmter Glykogen-Abbau in der Leber und in Muskeln
- Gesteigerte Fett-Synthese aus Glucose
- Gehemmte Umwandlung von Eiweißen zu Glucose

Die Wirkung des inhalierbaren Insulins tritt schneller – innerhalb von etwa 10 bis 20 Minuten – ein als die nach der subkutanen Insulin-Gabe. Sie dauert bis etwa 6 Stunden an. Die maximale Wirkung wird nach etwa 2 Stunden erreicht (Abb. 2) (Tab. 1) [1, 2].

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Inhalation wird das pulverisierte Humaninsulin vergleichbar schnell wie subkutan injizierte kurz wirksame Insulinanaloga und schneller als subkutan injiziertes Humaninsulin resorbiert [1]. Die Ergebnisse einer offen randomisiert durchgeführten Cross-over-Studie mit 17 gesunden Freiwilligen sind in Tabelle 2 wiedergegeben [2].

Die relative Bioverfügbarkeit von inhalierbarem Insulin liegt im Vergleich zu subkutan injiziertem Humaninsulin bei etwa 10%.

Klinische Ergebnisse

Bislang wurde die Wirkung des inhalierbaren Insulins im Vergleich zu subkutan injiziertem Insulin bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern – jeweils in Kombination mit einem Verzögerungsinsulin zur Deckung des Basalbedarfs – oder als Zusatzmedikation zu oralen Antidiabetika bei Typ-2-Diabetikern in Phase-II- und Phase-III-Studien untersucht [1, 3, 4]. In Studien, in denen Insulin-Therapieregime verglichen wurden, konnte gezeigt werden, dass bei Typ-1- und Typ-

Tab. 1. Pharmakodynamische Daten von inhalierbarem Insulin – gemessen an der Glucose-Infusionsrate (GIR; um Blutzucker-Spiegel konstant zu halten); Ergebnisse einer offenen, randomisierten 3-Wege-Cross-over-Studie mit 17 gesunden Freiwilligen (Vergleich mit subkutaner Gabe eines kurzwirksamen Insulinanalogons und Humaninsulin, angegeben sind Mittelwerte) [nach 2, 14]

Glucose-Serumspiegel, Messparameter	A: Inhalierbares Insulin (6 mg)	B: Insulinanalogon (18 I.E.)	C: Humaninsulin (18 I.E.)	Verhältnis, Differenz	90%-KI	p-Wert*
Zeit bis zum Erreichen des halbmaximalen Effekts ($t_{\text{GIR früh 50\%}}$) [min] ⁺	32	41	48	-17 (A-C) -10 (A-B) -7 (B-C)	-24 bis -10 -17 bis -3 -14 bis 0	<0,001 <0,05 n.s.
Maximaler Effekt (GIR _{max}) [$\text{mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$] [§]	8,7	11,2	9,8	89% (A/C) 78% (A/B) 115% (B/C)	79 bis 101 69 bis 88 101 bis 130	n.s. <0,01 n.s.
Zeit bis zum maximalen Effekt ($t_{\text{GIR max}}$) [min] ⁺	143	137	193	-49 (A-C) +7 (A-B) -56 (B-C)	-77 bis -21 -22 bis 35 -84 bis -28	<0,01 n.s. <0,01
Zeit bis zur Reduktion des maximalen Effekts um 50% ($t_{\text{GIR spät 50\%}}$) [min] ⁺	387	313	415	-29 (A-C) +74 (A-B) -103 (B-C)	-71 bis -21 32 bis 116 -145 bis -61	n.s. <0,01 <0,001

* Einseitig für $t_{\text{GIR max}}$, sonst zweiseitig; ⁺ Arithmetischer Mittelwert; [§] Geometrischer Mittelwert, Median
n.s. = nicht signifikant; 90%-KI = 90%-Konfidenzintervall

Tab. 2. Pharmakokinetische Daten von inhalierbarem Insulin – Ergebnisse einer Cross-over-Studie mit 17 gesunden Freiwilligen (Vergleich mit subkutan injiziertem Humaninsulin, angegeben sind Mittelwerte) [nach 2, 14]

Insulin-Serumspiegel, Messparameter	A: Inhalierbares Insulin (6 mg)	B: Humaninsulin 18 I.E.)	Verhältnis, Differenz*	90%-KI*	p-Wert ⁺
Maximale Insulin-Serumspiegel (C_{max}) [$\mu\text{U}/\text{ml}$] [§]	66,9	61,0	110% (A/B)	86 bis 139	n.s.
Zeit bis zum Erreichen maximaler Serumspiegel (t_{max}) [min]*	55	148	-93 (A-B)	-132 bis -54	<0,001
AUC-Insulin ₀₋₆₀ [$\mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}^{-1}$] [§]	2 745	1 650	166%(A/B)	120 bis 229	<0,05
AUC-Insulin ₀₋₁₈₀ [$\mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}^{-1}$] [§]	8 390	7 560	111% (A/B)	90 bis 137	n.s.
AUC-Insulin ₀₋₆₀₀ [$\mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}^{-1}$] [§]	14 000	17 700	79% (A/B)	67 bis 92	<0,05

* Arithmetischer Mittelwert; § Geometrischer Mittelwert, Median; * Einseitig für t_{max} und AUC-Insulin₀₋₆₀, zweiseitig für alle anderen
AUC = Area under the curve; GIR = Glucose-Infusionsrate (um Blutzucker-Spiegel konstant zu halten); n.s. = nicht signifikant

2-Diabetikern die Therapie mit inhalierbarem Insulin, das jeweils vor den Mahlzeiten inhaliert wurde, eine vergleichbar gute Einstellung des Blutzucker-Spiegels – gemessen am HbA_{1c}-Wert – ermöglichte wie die subkutane Injektion von Normalinsulin im Rahmen einer konventionellen oder intensivierten konventionellen Insulin-Therapie (Tab. 3 und 4).

In diesen Studien wurden die Patienten nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der jeweils alle Patienten ein subkutanes Insulin-Therapie regime erhielten, das dann in der Kontrollgruppe anschließend beibehalten wurde, über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt. Die Studien wurden offen, randomisiert und kontrolliert durchgeführt. Anzumerken ist, dass teilweise nicht identische Therapie regime verglichen wurden, d.h., dass beispielsweise ein Vergleich eines intensivierten konventionellen mit einem konventionellen Therapie regime stattfand.

Bei Typ-2-Diabetikern, die keine ausreichende Kontrolle des Blutzucker-Spiegels mit oralen Antidiabetika erreichten, wurde durch die Kombination von Insulin-Inhalation vor den Mahlzeiten mit der Einnahme oraler Antidiabetika eine deutlich bessere Einstellung des Blutzucker-Spiegels erreicht (Tab. 5).

Verträglichkeit

Die Insulin-Inhalation zeigte sich bislang als gut verträglich. Zu den unerwünschten Wirkungen der Therapie zählten vor allem das Auftreten von *Hypoglykämien* und *Husten* (Tab. 6). Hierbei scheint das Hypoglykämie-Risiko der Therapie mit inhalierbarem Insulin insgesamt vergleichbar zu sein mit dem der subkutanen Insulin-Therapie [3]. Eine abschließende Beurteilung ist bislang nicht möglich. Das Risiko für *schwere* Hypoglykämien ist möglicherweise bei Patienten, die Insulin zur Inhalation erhalten, größer als bei Patienten, die Insulin subkutan injizieren.

In einer Phase-III-Studie mit Typ-1-Diabetikern traten bei einer insgesamt niedrigeren Hypoglykämie-Rate zugunsten der Insulin-Inhalation im Vergleich zur subkutanen Insulin-Therapie signifikant häufiger schwere Hypoglykämien bei der Insulin-Inhalation auf [6]:

- Hypoglykämien insgesamt: 9,3 Episoden pro Patientenmonat (Inhalation) vs. 9,9 Episoden pro Patientenmonat (subkutane Injektion); relatives Risiko [RR] 0,94; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,91–0,97
- Schwere Hypoglykämien: 6,5 Episoden pro 100 Patientenmonate (Inhalation) vs. 3,3 Episoden pro 100 Patientenmonate (subkutane Injektion); RR 2,00; 95%-KI 1,28–3,12

Tab. 3. Wirksamkeit von inhalierbarem Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 – Übersicht wichtiger Studien der Phase II und III [nach 3-7]

Behandlungsregime in den Studien	Patienten [n]	A: Inhalierbares Insulin HbA _{1c} -Wert (Ausgangswert – Endwert) [§] [%]	B: Kontrollregime HbA _{1c} -Wert (Ausgangswert – Endwert) [§] [%]	Differenz im HbA _{1c} -Wert [%] (95%-KI)	Nüchtern-Blutzucker-Spiegel (A vs. B) [mmol/l]*	Postprandialer Blutzucker-Spiegel (A vs. B) [mmol/l]**	Mittlere Dosis A (Studienende) [mg]
Inhalierbares Insulin + Langzeitinsulin vs. Kontrollregime: s.c. Gabe von Alt + NPH-Insulin; intensiviert vs. konventionelle Insulin-Therapie	335	8,1–7,9	8,1–7,7	0,16 (0,01; 0,32)	-1,9 vs. -0,6	-1,7 vs. 0,06	14
Inhalierbares Insulin + NPH-Insulin vs. Kontrollregime: s.c. Gabe von Alt + NPH-Insulin; intensiviert Insulin-Therapie	328	8,2–7,9	8,2–8,1	0,16 (-0,34; 0,01)	-1,9 vs. 0,2	-1,2 vs. -0,8	12
Inhalierbares Insulin + NPH-Insulin vs. Kontrollregime: s.c. Gabe von Alt + NPH-Insulin; intensiviert Insulin-Therapie	47	6,8–6,7	7,1–7,1	0,1 (n.a.)	-1,3 vs. 0,2	-	-

* Mittlere Veränderung gegenüber der Ausgangssituation; * 2 h nach einer Mahlzeit; § 90%-Konfidenzintervall; § Mittelwerte
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; n.a. = nicht angegeben

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Wirksamkeit von inhalierbarem Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Studien der Phase II und III (Kontrollregime: subkutane Insulin-Injektion) [nach 3, 4, 8]

Behandlungsregime in den Studien	Patienten [n]	A: Inhalierbares Insulin HbA _{1c} -Wert (Ausgangswert – Endwert) ⁺ [%]	B: Kontrollregime HbA _{1c} -Wert (Ausgangswert – Endwert) ⁺ [%]	Differenz im HbA _{1c} -Wert [%] (95%-KI)	Nüchtern-Blutzucker-Spiegel (A vs. B) [mmol/l]*	Postprandialer Blutzucker-Spiegel (A vs. B) [mmol/l]**	Mittlere Dosis A (Studienende) [mg]
Inhalierbares Insulin + Langzeitinsulin vs. Kontrollregime: s. c. Gabe von Mischinsulin (Alt-/NPH-Insulin-Gemisch); intensivierte vs. konventionelle Insulin-Therapie	299	8,1–7,4	8,2–7,6	-0,07 (-0,32; 0,17)	-1,1 vs. -0,5	-1,2 vs. -1,2	15

* Mittlere Veränderung gegenüber der Ausgangssituation; ⁺ Mittelwerte
95%-KI=95%-Konfidenzintervall

Dies konnte in einer weiteren Phase-III-Studie, in der ebenfalls insgesamt eine niedrigere Hypoglykämie-Rate für die Insulin-Inhalation verglichen mit der subkutanen Gabe von Insulin gezeigt wurde (8,6 vs. 9,0 Ereignisse/Patientenmonat; RR 0,96; 95%-KI 0,93–0,99), nicht bestätigt werden [5]. Gleiches gilt für eine Phase-III-Studie mit Typ-2-Diabetikern; hier traten aber in beiden Behandlungsgruppen – Insulin-Inhalation und subkutane Insulin-Injektion – deutlich weniger schwere Hypoglykämien insgesamt auf [8]. Der Husten war meist leicht ausgeprägt und nahm mit der Zeit ab. Er tritt vermutlich in Verbindung mit der Inhalation des Insulin-Pulvers – innerhalb von Sekunden bis Minuten nach der Inhalation – auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen an der Lunge, wie beispielsweise fibrotische Veränderungen und Lungenfunktionsstörungen, die auf die Inhalation von Insulin zurückzuführen sind, traten in den Studien – mit Daten über den Zeitraum von bis zu 4 Jahren – nicht auf. Allerdings wurde ein leichter Abfall des FEV₁ (=forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde) und der DLCO (=Diffusionskapazität) festgestellt, der aber nicht weiter fortschritt und nach Absetzen der Therapie reversibel war, so dass von funktionellen, nicht aber gefürchteten strukturellen Veränderungen ausgegangen wird.

Die Bildung von *Insulin-Antikörpern* scheint bei der Insulin-Inhalation häufiger und stärker ausgeprägt zu sein als bei

Tab. 5. Wirksamkeit von inhalierbarem Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Übersicht wichtiger Studien der Phase II und III (Kontrollregime: orale Antidiabetika) [nach 3, 9–12]

Behandlungsregime in den Studien	Patienten [n]	A: Inhalierbares Insulin HbA _{1c} -Wert (Ausgangswert – Endwert) [§] [%]	B: Kontrollregime HbA _{1c} -Wert (Ausgangswert – Endwert) [§] [%]	Differenz im HbA _{1c} -Wert [%] (95%-KI)	Nüchtern-Blutzucker-Spiegel (A vs. B) [mmol/l]*	Postprandialer Blutzucker-Spiegel (A vs. B) [mmol/l]**	Mittlere Dosis A (Studienende) [mg]
Inhalierbares Insulin + orales Antidiabetikum [§] vs. Kontrollregime: orales Antidiabetikum [§] alleine	69	9,8–7,5	9,9–9,8	-2,2 (-2,7; -1,7) p<0,0001	-3,4 vs. -0,9	-4,1 vs. -0,5	13
Inhalierbares Insulin + 2 orale Antidiabetika vs. inhalierbares Insulin vs. Kontrollregime: 2 orale Antidiabetika alleine	309	Inhalierbares Insulin + orale Antidiabetika: 9,2–7,3 Inhalierbares Insulin: 9,3–7,9	9,3–9,1	Inhalierbares Insulin + orale Antidiabetika: -1,67 (-1,90; -1,44) p<0,001 Inhalierbares Insulin: -1,18 (-1,41; -0,95) p<0,001	Inhalierbares Insulin + orale Antidiabetika: -2,9 vs. 0,06 Inhalierbares Insulin: -1,3 vs. 0,06	Inhalierbares Insulin + orale Antidiabetika: -4,4 vs. -0,2 Inhalierbares Insulin: -3,7 vs. -0,2	Inhalierbares Insulin + orale Antidiabetika: 13 Inhalierbares Insulin: 26
Inhalierbares Insulin + Sulfonylharnstoff vs. Kontrollregime: Metformin + Sulfonylharnstoff	427	10,51–7,85	10,62–8,26	-0,38 (-0,63; -0,14) p=0,002	-2,5 vs. -2,6	-4,1 vs. -3,2	14
Inhalierbares Insulin + Metformin vs. Kontrollregime: Glibenclamid + Metformin	476	10,40–7,50	10,56–7,97	-0,37 (-0,62; -0,12) p=0,004	-2,3 vs. -2,2	-3,6 vs. -2,6	15
Inhalierbares Insulin vs. Kontrollregime: Rosiglitazon	145	9,5–7,2	9,4–8,0	-0,89 (-1,23; -0,55)	-3,6 vs. -3,1	-5,1 vs. -5,1	15

* Mittlere Veränderung gegenüber der Ausgangssituation; ⁺ 2 h nach einer Mahlzeit; [§] Orale Antidiabetika wurden bereits vor Studienbeginn eingenommen;
[§] Mittelwerte
95%-KI=95%-Konfidenzintervall

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 6. Unerwünschte Wirkungen der Insulin-Inhalation (basierend auf den Daten von mehr als 1 970 Patienten, die in Studien behandelt wurden [nach 1])

	Sehr häufig (bei ≥ 1/10 Patienten)	Häufig (bei ≥ 1/100 und < 1/10 Patienten)	Gelegentlich (bei ≥ 1/1000 und < 1/100 Patienten)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten	Dyspnoe, vermehrtes Sputum, Irritationen im Halsraum, trockener Hals	Nasenbluten, Bronchospasmus, pfeifender Atem, Veränderungen der Stimme, pharyngolaryngeale Schmerzen, Beschwerden an den Tonsillen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Trockener Mund
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämien		

der subkutanen Insulin-Injektion, klinisch blieb dies aber bislang ohne Folgen [1, 7].

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen sind mit Arzneistoffen zu erwarten, die den Blutzucker-Spiegel beeinflussen. Dies sind:

- Arzneistoffe, die die Blutzucker-senkende Wirkung von Insulin verstärken und damit das Hypoglykämie-Risiko erhöhen (z.B. orale Antidiabetika, ACE-Hemmer, MAO-Hemmer, nicht selektive Betablocker, Salicylsäure-Derivate, Sulfonamid-Antibiotika)
- Arzneistoffe, die die Blutzucker-senkende Wirkung von Insulin vermindern (z.B. Glucocorticoide, orale Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Thiazide, Wachstumshormone)

Alkohol kann die Blutzucker-Spiegel-senkende Wirkung von Insulin verlängern und verstärken.

Die Insulin-Absorption über die Lunge wird durch die Gabe von Bronchospasmolytika (z. B. Salbutamol) vor der Insulin-Inhalation und das Rauchen von Zigaretten erhöht, vermindert ist sie dagegen beim so genannten passiven Rauchen.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Die Therapie mit inhalierbarem Insulin ist indiziert bei:

- Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend behandelt werden können und eine Insulin-Therapie benötigen
- Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung), zusätzlich zur Therapie mit lang wirkendem oder verzögert wirkendem subkutanem Insulin

Von der Therapie ausgeschlossen sind Patienten mit Lungenerkrankungen – beispielsweise Patienten mit Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Bronchitis – und Raucher. Bei Rauchern führen unter anderem veränderte Permeabilitätsverhältnisse in der Lunge zu einer schlecht vorhersehbaren Pharmakokinetik des inhalierten Insulins. Vor Therapiebeginn sollte bei den Patienten ein Lungenfunktionstest (z.B. Bestimmung des FEV₁) durchgeführt werden; eine Wiederholung wird nach 6 Monaten sowie anschließend entsprechend möglicher Veränderungen im

FEV₁ in größeren oder kleineren Abständen empfohlen. Ein Therapieabbruch ist erforderlich, wenn das FEV₁ um mehr als 20% gegenüber dem Ausgangswert abfällt. Zu einem erneuten Therapiebeginn bei wiederhergestellter Lungenfunktion liegen allerdings keine Daten vor.

Treten bei den Patienten während der Therapie Atemwegserkrankungen (z. B. Infektionen der oberen Atemwege) auf, sollten die Blutzucker-Spiegel streng überwacht und die Insulin-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Das inhalierbare Insulin sollte individuell dosiert werden. Für den Therapiebeginn wird empfohlen, die tägliche Insulin-Gesamtdosis mit der im **Kasten** wiedergegebenen Formel zu berechnen. Eine weitere Hilfestellung zur Abschätzung initialer, präprandialer Dosierungen wird in **Tabelle 7** gegeben. Beachtet werden muss, dass die Inhalation von drei 1-mg-Blistern zu einer deutlich höheren Insulin-Exposition führt als die Inhalation eines 3-mg-Blisters. Die Wirkung des inhalierbaren Insulins tritt schneller ein als die nach der subkutanen Insulin-Gabe; es sollte 10 Minuten vor den Mahlzeiten inhaliert werden.

Formel zur Berechnung der individuellen Insulin-Dosis zu Beginn der Therapie mit dem inhalierbaren Insulin Exubera®

Körpergewicht (kg) x 0,15 mg/kg = Gesamtdosis (mg), auf drei Einzelgaben verteilt jeweils vor einer Mahlzeit

Die Therapie mit inhalierbarem Insulin wird aufgrund mangelnder Erfahrung *nicht empfohlen* für Kinder < 18 Jahre, ältere Personen ≥ 75 Jahre sowie Patienten mit angeborener Herzinsuffizienz.

Nicht vergessen werden sollte, dass eine *gute Schulung* der Patienten erforderlich ist, um eine sichere und wirksame Therapie zu erreichen. Die Patienten sollten eine stets gleich bleibende Inhalation einüben, bei der es darauf ankommt, dass das Insulin mit einem langsamen und gleichmäßigen Atemzug inhaliert wird. Danach sollte die Luft für 5 Sekunden angehalten werden. Nässe und Feuchtigkeit müssen vermieden werden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 7. Initiale, präprandiale Dosierung von inhalierbarem Insulin [nach 1]

Gewicht des Patienten [kg]	Initiale Dosis/Mahlzeit [mg]	Ungefähre Dosis [I. E.]	1-mg-Blisterpackungen [n]	3-mg-Blisterpackungen [n]
30-39,9	1	3	1	-
40-59,9	2	6	2	-
60-79,9	3	8	-	1
80-99,9	4	11	1	1
100-119,9	5	14	2	1
120-139,9	6	16	-	2

Die Blister enthalten 1 oder 3 mg der Insulin-Formulierung, was etwa 3 oder 8 I. E. subkutan injiziertem Insulin entspricht.

Kosten

Die Arzneimittelkosten bei der Therapie mit dem inhalierbaren Insulin sind deutlich höher als bei der subkutanen Gabe von kurz wirksamem Humaninsulin. 48 I. E. täglich kosten:

- 6,86 Euro bei dreimal täglicher Inhalation von je 6 mg (zwei 3-mg-Blister) inhalierbarem Insulin
- 1,41 Euro bzw. 1,24 Euro bei beispielsweise Verwendung von Actrapid® Penfill bzw. Insulin B. Braun Ratiopharm® Rapid (berechnet für die Nachfüllpatrone des Insulin-Pens)

Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Nachdem bereits seit längerer Zeit nach anderen Applikationsformen in der Insulin-Therapie gesucht wird, ist die Entwicklung und Zulassung des nun verfügbaren Insulins zur Inhalation sicherlich ein deutlicher Fortschritt. Dies eröffnet den Patienten eine neue Perspektive, eine Alternative zur subkutanen Injektion.

Die subkutane Injektion scheint insbesondere bei Typ-2-Diabetikern eine Hürde für den Beginn einer Behandlung mit Insulin zu sein [13], wengleich die heute meist verwendeten Pens bereits eine weitgehend unkomplizierte und schmerzarme Injektion ermöglichen. Auch bei der Inhalation von Insulin müssen nach wie vor Messungen des Blutzucker-Spiegels durchgeführt werden.

Zum Ausmaß der Erleichterung und dem Zugewinn an Lebensqualität der Patienten liegen bislang nicht ausreichend Daten vor, um eine klare Aussage zur Akzeptanz und zum Nutzen der neuen Applikationsform machen zu können. In den Publikationen der Studien finden sich nicht immer Angaben zur Patientenakzeptanz, einzelne Studien weisen aber beispielsweise auf eine signifikant bessere Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit bei der Insulin-Inhalation gegenüber der subkutanen Insulin-Injektion hin [5, 8]. Aussagekräftige Daten wären wünschenswert, insbesondere vor dem Hintergrund derzeitiger gesundheitspolitischer Entwicklungen, um bestimmten Patienten mit einem echten Zugewinn durch die neue Insulin-Applikationsform – trotz der höheren Therapiekosten im Vergleich zur Gabe von Normalinsulin – auch Zugang zu dieser zu verschaffen. Aufmerksam zu beobachten und ebenfalls weiter zu untersuchen ist ein möglicherweise höheres Risiko für schwere

Inhalierbares Insulin – frische Brise in der Diabetes-Therapie?

Schon kurz nach der Einführung der Insulin-Therapie vor knapp 90 Jahren hat man nach Möglichkeiten gesucht, die „Insulin-Spritze“ durch eine nicht invasive Applikationsform zu ersetzen – und ist über viele Jahrzehnte an der technischen Umsetzung gescheitert. Seit Januar 2006 ist nun in Deutschland ein inhalierbares Insulin (Exubera®) für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zugelassen.

Obwohl die Entwicklung dieses Präparats aufgrund des erstmaligen Einsatzes von Insulin in einer inhalierbaren Arzneimittelform zweifelsohne eine bedeutende Innovation darstellt, wurde über Exubera® von Beginn an kontrovers diskutiert. Während die Befürworter die Möglichkeit einer verbesserten Compliance aufgrund der guten Insulin-Wirkung „ohne Spritze“ in den Vordergrund stellen, führen Exubera®-Gegner mögliche Lungenfunktionsstörungen unter der Therapie, eine höheres Hypoglykämie-Risiko und nicht zuletzt die höheren Kosten an. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Oktober 2006 einen Therapiehinweis veröffentlicht, der ausgehend von der Beurteilung des Kölner IQWiG-Instituts den Einsatz von Exubera® letztlich nicht empfiehlt.

Welche Schlüsse soll man als Diabetologe aus dieser Situation ziehen? Ausgehend von der publizierten Datenlage scheinen mir drei Gesichtspunkte für eine Beurteilung wichtig:

1. Exubera® wirkt wie eine Mischung aus rasch wirksamem Analog- und Altinsulin mit relativ schnellem Wirkungseintritt und vier- bis sechsständiger Wirkungsdauer. Bezüglich der Senkung des HbA_{1c}-Werts ist Exubera® ebenfalls mit den bisher verwendeten subkutanen Insulinen vergleichbar. Eine erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien ist in manchen Studien beschrieben worden, dies lässt sich aber durchaus mit der Pharmakokinetik des Präparats erklären.

2. Exubera® führt bei gut 15% der Patienten zu pulmonalen Symptomen im Sinn von Reizhusten, aber auch im Mittel zu einer leichten Verschlechterung von Lungenfunktionsparametern wie der FEV₁ und der Diffusionskapazität. In den bisherigen Studien war dies zwar klinisch nicht relevant und nicht progredient, die längste Beobachtungszeit liegt aber bei zwei Jahren. Eine Anwendung bei Rauchern, pulmonal Vorerkrankten sowie Kindern und Jugendlichen ist daher nicht zugelassen.

3. Exubera® wurde in den Studien zur Lebensqualität im Vergleich zu subkutanem Altinsulin bevorzugt. Für die Patientengruppe, bei denen die Spritzenangst am ehesten ein ernsthaftes Problem darstellen kann – nämlich bei Kindern und Jugendlichen –, ist es aber nicht zugelassen. Ob die Bevorzugung der Inhalation gegenüber einer bestmöglichen Injektionstherapie im Langzeitverlauf außerhalb von Studien erhalten bleibt, ist derzeit unklar.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Exubera® kein besseres Insulin, sondern zunächst nur ein anderes ist. Als pharmazeutische Innovation ist es grundsätzlich zu begrüßen, und es kann als rasch wirksames Mahlzeiteninsulin eingesetzt werden. Angesichts der Möglichkeit einer chronischen pulmonalen Toxizität, der nicht auszuschließenden Wirkungsschwankung bei akuten pulmonalen Infekten und des Vorhandenseins einer bestens etablierten und sicheren subkutanen Therapiealternative sollte Exubera® primär bei lungengesunden Erwachsenen mit einer Nadelphobie eingesetzt werden, denen ansonsten durch eine Verzögerung der Insulin-Therapie ein Gesundheitsnachteil erwachsen würde. Langzeitstudien zur Therapiesicherheit und -effektivität sind zur endgültigen Beurteilung unbedingt erforderlich.

Priv.-Doz. Dr. med. Roland Büttner, Regensburg

Inhalierbares Insulin (Exubera®)

- + Inhalierbares Insulin ist Alternative zur subkutanen Applikation
- Dosisangaben in mg, nicht in I. E.
- Mehr *schwere* Hypoglykämien
- Hohe Kosten
- ! Aufwendige Handhabung des Inhalationsgeräts mit gründlicher Schulung als Voraussetzung

Hypoglykämien und ein vermehrtes Auftreten von Insulin-Antikörpern [z. B. 6, 7] bei Patienten, die Insulin inhalierten, gegenüber Patienten, die Insulin subkutan injizierten. Bei Beachtung bestimmter Risikofaktoren (z. B. akute Atemwegserkrankungen, Abnahme der Lungenfunktion unter der Therapie) und Gegenanzeigen (ausgenommen sind beispielsweise Raucher und Patienten mit Lungenerkrankungen) scheint die pulmonale Sicherheit und Verträglichkeit insgesamt gut zu sein. Die in der Fachinformation vorgeschriebene Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen sollte aber unbedingt eingehalten werden. Zur Langzeitsicherheit (Zeitraum > 4 Jahre) können noch keine Aussagen gemacht werden. Mit meist leichtem Husten müssen wohl viele Patienten als Nebenwirkung rechnen, zumindest zu Beginn der Therapie im Zusammenhang mit der Inhalation des Insulin-Pulvers.

Für die pulmonale Applikation von Insulin spräche eine geringere Gewichtszunahme bei der Inhalation gegenüber der subkutanen Injektion von Insulin [8]. Dies auch unter dem Gesichtspunkt, dass die Gewichtszunahme für viele Ärzte und Patienten eine weitere Hürde für den Beginn einer Insulin-Therapie bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sein kann. Ob Typ-2-Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika keine zufrieden stellende Blutzucker-Kontrolle erreichen, allerdings primär zusätzlich auf eine mahlzeitenbezogene Gabe eines kurz wirksamen Insulins eingestellt werden oder zusätzlich ein Verzögerungsinsulin zur Deckung des Basalbedarfs erhalten, ist zunächst zu entscheiden [siehe auch 14].

Neben der schlechten Datenlage zur Patientenzufriedenheit und zu einzelnen Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekten der neuen Insulin-Applikationsform ist auch schwer nachzuvollziehen, warum bei der Untersuchung der Wirksamkeit in der Studienplanung nicht darauf geachtet wurde, dass gleiche Therapieregime miteinander verglichen wurden. Insbesondere gibt es so keine Phase-II- oder -III-Studie, in der die Inhalation und die subkutane Injektion in einem gleichen Regime bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verglichen wurden.

Diese Unsicherheiten und offenen Fragen haben sicherlich einen vergleichbaren Umfang wie bei anderen Neuzulassungen, so dass mit der Zeit bei verantwortungsbewusstem Einsatz auch diese Lücken hier geschlossen werden. Erneut sei aber auf den derzeitigen gesundheitspolitischen Hintergrund verwiesen: Diese Unsicherheiten und offenen Fragen könnten dazu führen, dass Patienten, die von der neuen Applikationsform profitieren würden, sei es durch eine bessere Blutzucker-Einstellung bei verbesserter Compliance oder durch eine bessere Lebensqualität, diese Behandlungs-

option gar nicht erst angeboten werden kann, ganz einfach, weil ihr vor dem steigenden Kostendruck entsprechend der aktuellen Datenlage ein Nutzen abgesprochen wird [4].

Inhaled insulin

Therapy with preprandial inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes compared to conventional and intensive insulin treatment resulted in similar glycaemic control. Inhaled insulin combined with oral agents was effective in patients with type 2 diabetes, too. The European health authorities approved this new treatment option (Exubera®) in Germany on January 24th, 2006.

Keywords: Inhaled insulin, type 1 and type 2 diabetes, glycaemic control

Literatur

1. Fachinformation Exubera®, Stand Januar 2006.
2. Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RH, Willavize SA, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1077–82.
3. Strack TR. Inhaled human insulin. *Drugs Today* 2006;42:207–21.
4. IQWiG. Inhalatives Insulin (Exubera®). Rapid Report 01. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). April 2006.
5. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL. Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004;27:2622–7.
6. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005;28:1630–5.
7. Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan JA, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2005;28:2161–9.
8. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Arch Intern Med* 2003;163:2277–82.
9. Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, et al. Inhaled insulin provides improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2003;163:2277–82.
10. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, et al. Inhaled insulin improves glycaemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:549–58.
11. Barnett AH; Exubera® Phase II Study Group. Efficacy and one-year pulmonary safety of inhaled insulin (Exubera®) as adjunctive therapy with metformin or glibenclamide in type 2 diabetes patients poorly controlled on oral agent monotherapy. *Diabetes* 2004;53(Suppl 2):A107.
12. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005;28:1922–8.
13. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance. *Diabetes Care* 1997;20:292–8.
14. Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1077–82.

Diabetes mellitus Typ 2

Medikamentöse Therapie

L. Cornelius Bollheimer, Christiane Girlich, Ulrike Woenckhaus und Roland Büttner, Regensburg

Die antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist komplex und stellt immer wieder eine Herausforderung dar. Therapieziel ist nach aktuellen deutschen Leitlinien in der Regel ein HbA_{1c} -Wert unter 6,5 % unter Vermeidung von Unterzuckerungen. Hierzu werden auf der Grundlage einer Änderung des Lebensstils die orale antidiabetische Therapie und die Insulin-Therapie allein oder in Kombination eingesetzt. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Wirkungsweise, die Effektivität und die Nebenwirkungen der verfügbaren medikamentösen Therapieformen auf der Grundlage der vorhandenen Studiendaten. Neue pharmakologische Therapieansätze werden ebenfalls kurz dargestellt.

Arzneimitteltherapie 2007;25:175–86.

Zielwerte für die glykämische Kontrolle

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist in Europa mit einer Prävalenz von mindestens 8 bis 10 % bei den über 40-jährigen eine sehr häufige Erkrankung mit deletären Folgen [1]. Es besteht Konsens, dass das Ziel einer antidiabetischen Therapie bei Patienten mit normaler Lebenserwartung eine *normnahe Blutzucker-Einstellung* (glykämische Kontrolle) sein muss; allerdings wird diese glykämische Kontrolle in der Vielzahl der mittlerweile existierenden lokalen, nationalen und internationalen Leitlinien unterschiedlich definiert. Vor Betrachtung der einzelnen Therapieformen soll daher zunächst auf die Festlegung des Therapieziels näher eingegangen werden. Unabhängig davon muss darauf hingewiesen werden, dass aufgrund bislang allerdings nur sporadisch existierender Endpunktstudien von einer besseren kardiovaskulären Prognose bei normnaher antihyperglykämischer Einstellung ausgegangen werden kann [2].

In den aktuellen nationalen Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) vom Mai 2006 (Praxis-Leitlinie DDG, [3]) wird die adäquate glykämische Kontrolle beim Diabetes mellitus Typ 2 zum einen an *präprandialen* oder *Nüchternblutzucker-Werten* von 80 bis 120 mg/dl und zum anderen an einem HbA_{1c} -Wert von unter 6,5 % festgemacht [4]. Obwohl in der Praxis-Leitlinie nicht explizit formuliert, werden Blutzucker-Werte in der Regel durch Selbstmessung (SMBG = self monitoring of blood glucose) aus kapillärem Vollblut bestimmt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Nüchtern- und präprandiale Blutzucker-Werte im kapillären Vollblut etwa um 15 mg/dl niedriger sind als die korrespondierenden Werte aus venösem Plasma, auf das sich der geläufige diagnostische Grenzwert für eine diabetische Stoffwechsellage von 126 mg/dl bezieht [5]. Die aktuelle Version der Praxis-Leitlinie DDG [3] nimmt keinen direkten Bezug auf die *postprandialen*, das heißt im Intervall von zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme gemessenen, Blutzucker-Werte. Diese werden allenfalls mittelbar be-

rücksichtigt, da man davon ausgehen kann, dass ohne eine strikte normnahe Einstellung auch des postprandialen Blutzuckers ein HbA_{1c} -Wert von unter 6,5 % nicht erreicht werden kann [6–8].

Neben der Praxis-Leitlinie DDG [3] als der aktuellsten Empfehlung auf nationaler Ebene existiert die Versorgungsleitlinie zum Diabetes mellitus Typ 2 aus dem Jahr 2002 (NVL T2DM 2002, [9, 10]). Ihre Überarbeitung erfolgt modulweise, die ersten beiden Module „Netzhautkomplikationen“ und „Fußkomplikationen“ wurden im Oktober und November 2006 publiziert [136]. Die Versorgungsleitlinie 2002 ist ein Konsensus, der unter der Schirmherrschaft der Bundesärztekammer (BÄK) und der Mitträgerschaft der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) von diabetologisch aktiven Fachgesellschaften (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft = AkdÄ, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin = DGIM, Deutsche Diabetes Gesellschaft = DDG, Fachkommission Diabetes Sachsen = FDS), erarbeitet worden ist [9, 10]. In den darin niedergelegten umfassenden Empfehlungen zur Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 werden einerseits ein präprandialer oder Nüchternblutzucker-Wert von 80 bis 100 mg/dl im kapillären Vollblut, andererseits ein HbA_{1c} -Wert von unter 6,5 % sowie ein postprandialer Blutzucker-Wert zwischen 80 und 135 mg/dl (beim postprandialen Blutzucker-Wert gibt es im Gegensatz zum Nüchternblutzucker-Spiegel keine relevanten Unterschiede zwischen kapillärem Vollblut und venösem Plasma) als Ziele definiert. Die Empfehlung für den postprandialen

Priv.-Doz. Dr. med. Cornelius Bollheimer, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Direktor: Prof. Dr. J. Schölmerich), Universität Regensburg, 93042 Regensburg, E-Mail: cornelius.bollheimer@klinik.uni-regensburg.de

Dr. med. Christiane Girlich, Dr. med. Ulrike Woenckhaus, Priv.-Doz. Dr. med. Roland Büttner, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universität Regensburg, 93042 Regensburg

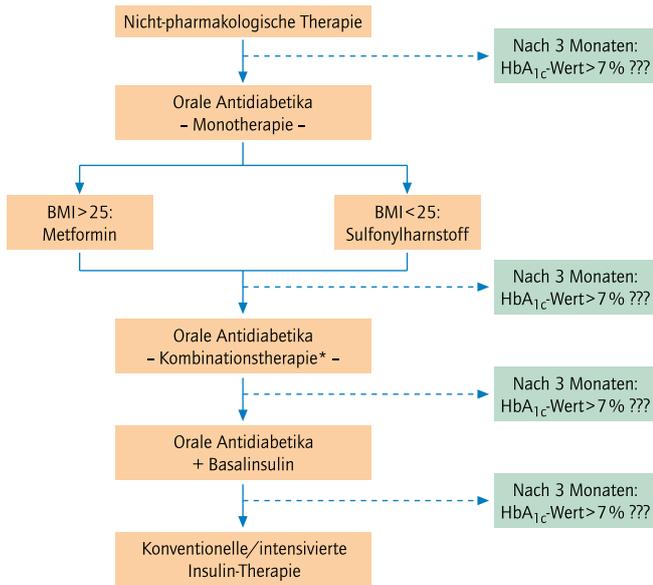


Abb. 1. Therapiealgorithmus des Diabetes mellitus Typ 2. Die Darstellung folgt im Wesentlichen der aktuellen DDG-Therapieleitlinie [4], wobei diese allerdings keine dreimonatige Beobachtungsphase bei der basal unterstützten oralen Therapie vor Beginn einer konventionellen oder intensivierten Insulin-Therapie vorschreibt.

Cave: Das schematisierte Vorgehen kann nur bei klinisch stabilen Patienten mit mäßiger Hyperglykämie empfohlen werden, bei Entgleisungen kann eine Insulin-Therapie auf jeder Stufe notwendig werden.

* Eine Kombination aus Sulfonylharnstoffen und Metformin wird nicht empfohlen

BMI = Body-Mass-Index

Blutzucker-Spiegel mit ihrer unteren Intervallsgrenze von 80 mg/dl erscheint ziemlich streng (und damit wenig realistisch), so dass hier die überarbeitete Version der nationalen Versorgungsleitlinie abgewartet werden sollte.

Für konkrete Empfehlungen zu postprandialen Blutzucker-Werten sei deshalb auch auf zwei international anerkannte Leitlinien, und zwar des American College of Endocrinology (ACE) aus dem Jahr 2002 [11] und der International Diabetes Federation (IDF) aus dem Jahr 2005 [12], verwiesen, in denen 140 mg/dl bzw. 145 mg/dl als Zielwerte definiert werden. Ansonsten stimmen die beiden Leitlinien in ihren Vorgaben für den kapillär gemessenen Nüchternblutzucker-Wert (<110 mg/dl) und den HbA_{1c}-Wert (≤6,5%) mit der Praxis-Leitlinie DDG im Wesentlichen überein.

Die American Diabetes Association (ADA) schließlich als weltweit einflussreichste Diabetesfachgesellschaft hat in ihren aktuellen Empfehlungen vom Januar 2006 die Zielwertvorgaben für den HbA_{1c}-Wert mit generell unter 7,0% und für den postprandialen Blutzucker-Spiegel von unter 180 mg/dl weiter gefasst als die zuvor genannten Fachgesellschaften [13]. Auch beim Nüchtern- oder präprandialen Blutzucker-Wert (Intervall zwischen 90 und 130 mg/dl) ist die ADA liberaler als die vorgenannten Gremien.

Allgemeines Therapieschema des Diabetes mellitus Typ 2

Nach der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 ist – ausgehend von der Pathophysiologie der Erkrankung – die grundlegende *Umstellung der Lebensweise* (detailliert zusammengefasst [14–16]) das erste therapeutische Ziel. Falls nach drei Monaten trotz des Versuchs der Gewichtsreduktion und der Erhöhung der körperlichen Aktivität der HbA_{1c}-Wert noch immer über 7% liegt, sehen die aktuellen Leitlinien der DDG (modifiziert dargestellt in Abb. 1) eine *Hinzunahme* von *oralen Antidiabetika* zunächst in Mono-, dann in Kombinationstherapie und zuletzt die *Insulin-Therapie* vor [4]. Diese Therapieschritte werden im Folgenden vorgestellt.

Orale antidiabetische Therapie

Die derzeit in dieser Indikation zugelassenen Präparate wirken generell über drei Grundprinzipien, nämlich durch

- Steigerung der Insulin-Sensitivität (Wirkungsprinzip 1): Biguanide (Metformin), Thiazolidindione (Glitazone)
- Steigerung der Insulin-Ausschüttung (Wirkungsprinzip 2): Sulfonylharnstoffe, Glinide
- Hemmung der Glucose-Resorption im Darm (Wirkungsprinzip 3): Acarbose, Miglitol

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft gibt in ihren oben genannten Leitlinien detaillierte Vorschläge zur sequenziellen Differenzialtherapie mit diesen Medikamenten (Abb. 1). Basierend auf dieser Systematik werden im Folgenden die wichtigsten Daten zur Pharmakologie und klinischen Anwendung dieser Stoffgruppen dargestellt (zusammengefasst in Tab. 1); zusätzlich wird ein Ausblick über neue Antidiabetika, die sich in der Zulassung oder in der klinischen Entwicklung befinden oder gerade zugelassen wurden, gegeben.

Wirkungsprinzip 1 – Steigerung der Insulin-Sensitivität: Biguanide (Metformin)

Schon seit dem Mittelalter ist der Einsatz von Guanid-enthaltenden Bockshornkraut-Zubereitungen (*Galega officinalis*) in der Therapie des Diabetes mellitus bekannt [17]. Nachdem die lipophilen Guanide Phenformin und Bufornin aufgrund der vergleichsweise hohen Gefahr einer Laktazidose bereits Ende der siebziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts vom Markt genommen worden sind, ist das hydrophilere Biguanid Metformin (z. B. Glucophage®) die einzige noch pharmakotherapeutisch verwendete Substanz aus dieser Klasse.

Wirkungsmechanismus

Metformin wirkt über eine Steigerung der zellulären Insulin-Sensitivität in den wichtigsten stoffwechselaktiven Geweben, das heißt Leber, Muskel und Fettgewebe. Als Mechanismen werden hier sowohl eine direkte Verbesserung der intrazellulären Insulin-Signaltransduktion als auch eine Aktivierung eines wichtigen Energiesensors der Zelle, nämlich der AMP-aktivierten Kinase, diskutiert [18]. Dies führt zu einer vermehrten mitochondrialen Oxidation energiereicher Substrate und damit zu einer konsekutiv gesteiger-

Tab. 1. Orale Antidiabetika (Die Dosisempfehlungen entsprechen den Angaben der jeweiligen Fachinformation)

Orales Antidiabetikum	Standarddosierung	Dosierung bei Niereninsuffizienz	Kombination mit Insulin
Biguanide:			
Metformin (z. B. Glucophage®)	2 x 850–1 000 mg/d	Gabe bis Creatinin-clearance > 60 ml/min möglich, ab Creatinin-clearance < 60 ml/min kontraindiziert	Ja
Sulfonylharnstoffe:			
Glibenclamid (z. B. Euglucon®)	1–3 x 1,75–3,5 mg/d	Ggf. Dosisreduktion bei Creatinin-clearance < 60 ml/min, absetzen bei Creatinin-clearance < 30 ml/min	Ja (Basalinsulin)
Glibornurid (z. B. Gluborid®)	1–3 x 12,5–25 mg/d		
Gliclazid (z. B. Diamicon Uno®)	1 x 30–120 mg/d	Bis Creatinin-clearance > 30 ml/min, keine Änderung, dann nominell kontraindiziert	
Glimepirid (z. B. Amaryl®)	1 x 1–6 mg/d		
Gliquidon (Glurenorm®)	1 x 15–120 mg/d		
Thiazolidindione:			
Pioglitazon (z. B. Actos®)	1 x 15–45 mg/d	Bis Creatinin-clearance > 15 ml/min keine Dosisanpassung nötig, bei Dialysepflicht kontraindiziert	Nein
Rosiglitazon (z. B. Avandia®)	1 x 4–8 mg/d	Bis Creatinin-clearance < 30 ml/min keine Dosisanpassung nötig, bei höhergradiger Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht	
Glinide:			
Nateglinid (z. B. Starlix®)	3 x 60–180 mg/d	Ab Creatinin-clearance < 50 ml/min Dosisanpassung nach Blutzucker-Werten, prinzipiell auch bei Dialysepatienten möglich	Ja (Basalinsulin)
Repaglinid (z. B. NovoNorm®)	3 x 0,5–4 mg/d		
Alpha-Glucosidasehemmer:			
Acarbose (z. B. Glucobay®)	1–3 x 50–100 mg	Bis Creatinin-clearance ≥ 25 ml/min keine Dosisanpassung, bei Creatinin-clearance < 25 ml/min kontraindiziert	Ja
Miglitol (z. B. Diastabol®)	1–3 x 50–100 mg		

ten ATP-Produktion. Insgesamt beruht die antidiabetische Wirkung auf der resultierenden Abnahme der hepatischen Glucose-Produktion und der Lipogenese sowie einer geringen Zunahme der Glucose-Aufnahme in den Skelettmuskel. Als Folge der gesteigerten Insulin-Sensitivität nehmen die körpereigenen Proinsulin- und Insulin-Spiegel ab.

Klinische Effekte, Wirksamkeit

Mit den oben skizzierten Wirkungsmechanismen bietet sich Metformin als Grundlage der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus bei *Übergewicht/Adipositas* an. Klinisch fällt nach Beginn einer Metformin-Therapie eine Verbesserung der Nüchtern-glucose-Werte und zumindest eine Erleichterung gewichtsreduzierender Maßnahmen auf [19]. Unter einer ausdosierten Metformin-Monotherapie kann nach drei Monaten eine Verbesserung der Nüchtern-glucose-Werte um etwa 35 bis 70 mg/dl und eine Senkung des HbA_{1c}-Werts um 1 bis 2 Prozentpunkte erwartet werden [20].

Die Langzeitanwendung von Metformin wurde in der UKPD-Studie (UKPDS, United Kingdom prospective diabetes study) evaluiert [21]: Hier konnte bei übergewichtigen Patienten während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von knapp elf Jahren eine relative Senkung der diabetesbezogenen Sterblichkeit um 42% im Vergleich zu nur diätetisch behandelten Patienten erreicht werden; die entsprechende Number needed to treat (NNT, siehe Kasten) lag bei

Number needed to treat (NNT)

Die NNT ist der reziproke Wert der absoluten Risikoreduktion, sie gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten ein definiertes Behandlungsziel zu erreichen. Die absolute Risikoreduktion durch die Behandlung ist die Risikodifferenz zwischen Placebo- und Verum-Gruppe.

etwa 20. Weiter nahm die Inzidenz diabetesbezogener makro- und mikrovaskulärer Komplikationen relativ um 32% ab (entsprechend einer NNT über den gesamten Beobachtungszeitraum von etwa 10). Übereinstimmend hierzu wurde in verschiedenen Studien auch von positiven Auswirkungen der Metformin-Therapie auf Surrogatparameter des kardiovaskulären Risikos, wie C-reaktives Protein oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, berichtet [22–24]. Die Wirkung von Metformin auf das Lipidprofil ist gering: Der LDL-Cholesterollwert nimmt etwas ab, der HDL-Cholesterollwert etwas zu [25, 26].

Zusammengenommen liegen für kein anderes orales Antidiabetikum ähnlich überzeugende Endpunktdaten vor, so dass Metformin weiterhin als *erste medikamentöse Therapie* für übergewichtige/adipöse Typ-2-Diabetiker gelten muss. Studien, in denen der klinische Einsatz von Metformin speziell bei schlanken Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 überprüft wird, sind bisher noch nicht durchgeführt worden. Soweit aus einzelnen Subgruppenanalysen und klinisch-experimentellen Untersuchungen ableitbar (z. B. [27]), ist aber prinzipiell auch in dieser Gruppe mit einem vergleichbaren Effekt von Metformin auf das Blutzuckerprofil zu rechnen.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Nachdem der Einsatz der lipophilen Guanide Phenformin und Buformin mit einer erhöhten Inzidenz von Laktazidosen einherging, wurde auch für Metformin ein grundsätzlich ähnliches Nebenwirkungspotenzial postuliert. Therapiestudien haben allerdings bisher keinen Hinweis auf eine erhöhte Rate dieser potenziell tödlichen Komplikation unter Metformin gezeigt [28, 29]. In der letzten Zeit wird die *Laktazidosegefahr* unter Metformin deshalb *eher relativiert*

[30]. Noch müssen aber vor und während des Einsatzes von Metformin folgende Kontraindikationen beachtet werden:

- Niereninsuffizienz ab einer Creatinin-clearance von unter 60 ml/min: Nach den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft ist Metformin bei einem Serumcreatinin-Wert von über 1,2 mg/dl kontraindiziert; aufgrund der bekannten Limitationen dieses Parameters empfehlen wir aber die Verwendung der Creatinin-clearance, beispielsweise errechnet nach der so genannten MDRD-Formel (MDRD=Modification of diet in renal disease study [31]).
- Alle Situationen mit der Gefahr der zentralen oder peripheren Hypoxie oder des Substratmangels, z. B.:
 - Herzinsuffizienz: Das Ausmaß der myokardialen Kontraktionseinschränkung ist hier allerdings nicht präzise definiert. Ausgehend von der Vorstellung einer erhöhten Laktazidosegefahr bei peripherer Hypoxie setzen wir Metformin ab einer Herzinsuffizienz NYHA-Grad III nicht (mehr) ein.
 - Respiratorische Insuffizienz
 - Schwere Infekte
 - Perioperativ (ab Tag -2)
 - Fortgeschrittene Malignome
 - (geplante) Abmagerungskuren
- Störungen des Lactat-Stoffwechsels:
 - Eingeschränkte Leberfunktion, da die Leber eine zentrale Stellung im Lactatmetabolismus einnimmt. Das Ausmaß der Leberfunktionseinschränkung, ab dem eine relevante Laktazidosegefahr beginnt, ist nicht bekannt. Aus Sicherheitsgründen setzen wir Metformin bei jeglicher Form der Leberzirrhose ab.
 - Alkoholabusus, da Ethanol selbst den Lactatabbau hemmt.
 - Geplante intravenöse Kontrastmittelgabe (Tag -2 bis +2)
- Schwangerschaft und Stillzeit

An sonstigen Nebenwirkungen stehen insbesondere bei zu schneller Aufdosierung gastrointestinale Beschwerden, wie Völlegefühl, Inappetenz, Übelkeit, Durchfall oder metallischer Geschmack, im Vordergrund, was sich limitierend auf die anfängliche Compliance der Patienten auswirken kann [32].

Praktische Anwendung

Die Metformin-Therapie wird nach Ausschluss der Kontraindikationen im Allgemeinen mit einer einmaligen Gabe von 500 mg abends begonnen. Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren, wird in frühestens zweiwöchentlichen Abständen um jeweils 500 mg bis zur Enddosis von zweimal 1000 mg erhöht. Eine Steigerung auf dreimal 850 mg ist möglich, bringt aber wahrscheinlich keinen zusätzlichen Therapievorteil [20]. Regelmäßige diabetologische Verlaufskontrollen – beispielsweise in dreimonatlichen Abständen – gewährleisten zum einen die Therapieeffizienz durch Kontrollen der Blutzucker-Werte und des HbA_{1c}-Werts und zum anderen die Therapiesicherheit durch den klinischen und laborchemischen Ausschluss von neu aufgetretenen Kontraindikationen. Bei ungenügendem Therapieerfolg wird nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Abb. 1) ein zweites orales Antidiabetikum hinzugenommen. Die UKPD-Studie hat allerdings

Hinweise auf eine Übersterblichkeit von Patienten bei der gleichzeitigen Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen ergeben, so dass diese Kombination zumindest bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eher vermieden werden sollte [33].

Wirkungsprinzip 1 – Steigerung der Insulinsensitivität: Thiazolidindione (Glitazone)

Die Thiazolidindione oder auch Glitazone wurden im Rahmen der Entwicklung eines neuen Lipidsenkens aus der älteren Stoffgruppe der Fibrate synthetisiert. Der erste klinisch eingesetzte Vertreter der Gruppe, das Troglitazon, musste im Jahr 2000 wegen teils tödlicher hepatotoxischer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden [34–37]. Als Nachfolger sind heute zwei Präparate zugelassen, Pioglitazon (Actos[®]) und Rosiglitazon (Avandia[®]).

Wirkungsmechanismus

Während Fibrate pharmakologisch über den so genannten PPAR- α (Peroxisome-proliferator-activated receptor alpha) wirken, aktivieren die Thiazolidindione die Unterform PPAR- γ . Dieses im Zellkern lokalisierte pleiotrope Protein wird hauptsächlich im Fettgewebe, aber auch in anderen Geweben, wie der pankreatischen Beta-Zelle und geringer ausgeprägt in Leber und Muskel, exprimiert [38]. Es führt als wichtiger transkriptioneller Regulator verschiedener metabolischer Vorgänge im Fettgewebe zu einer erhöhten Fettsäureaufnahme und Fettsynthese sowie einer gesteigerten Glucose-Aufnahme. Die Adiponectin-Synthese nimmt zu, die 11- β -Hydroxylase-Expression und damit die lokale Cortisol-Produktion sinken. Insgesamt kommt es zu einer vermehrten Adipogenese im Bereich des subkutanen Fettgewebes, die wahrscheinlich die Fettspeicherung in anderen stoffwechselaktiven Organen reduziert und so die Insulin-Empfindlichkeit verbessert. Dies zeigt sich in der Leber an einer verminderten Gluconeogenese und im Muskel an einer vermehrten Glucose-Aufnahme. Zusätzlich scheint eine PPAR- γ -Aktivierung am Gefäßendothel, beispielsweise durch die Reduktion der Expression der induzierbaren NO-Synthase, von Adhäsionsmolekülen oder von proinflammatorischen Enzymen, eine antiatherogene Wirkung zu haben [39].

Klinische Effekte, Wirksamkeit

Aus den beschriebenen molekularen Wirkungen resultieren verschiedene Effekte auf den gestörten Stoffwechsel bei Diabetes mellitus Typ 2. Pioglitazon und Rosiglitazon reduzieren nach mehrmonatiger Einnahme in der Maximaldosis (Pioglitazon 30–45 mg, Rosiglitazon 8 mg) den HbA_{1c}-Wert um 1 bis 1,5 Prozentpunkte. Dies trifft sowohl für die Monotherapie [40–42] als (additiv) für Kombinationstherapien mit Metformin [43], Sulfonylharnstoffen [44] oder Insulin [45] zu, wobei letztere Kombination zumindest in Deutschland nicht zugelassen ist [46, 47]. Die Hypoglykämie-Gefahr ist bei einer Thiazolidindion-Monotherapie außerordentlich gering [48].

Aufgrund der erst seit wenigen Jahren bestehenden Zulassung der Thiazolidindione liegen größere Langzeitbeobachtungen zur blutzuckersenkenden Wirkung noch nicht

vor; die günstigen Effekte auf die glykämische Kontrolle scheinen aber über mindestens einige Jahre zu persistieren [49]. In der erst kürzlich veröffentlichten ADOPT-Studie (A diabetes outcome progression trial) wurde gezeigt, dass bei Patienten (n=4360) mit nichtvorbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 Therapieversagen bei der Monotherapie mit Rosiglitazon signifikant seltener auftrat als bei der Monotherapie mit Metformin oder Gliburid [50]. Das Therapieversagen war definiert als ein bestätigter Nüchternblutzucker-Spiegel von >180 mg/dl nach mindestens sechs Wochen Therapie mit der maximal tolerierten Tagesdosis des jeweiligen oralen Antidiabetikums: Es trat nach fünf Jahren bei 15% der Patienten in der Rosiglitazon-Gruppe sowie bei 21% und 32% der Patienten, die mit Metformin oder Gliburid behandelt wurden, auf (p<0,001, jeweils für den Vergleich mit Rosiglitazon). Weiterhin wurde die Insulin-Sensitivität im Vergleich zur Therapie mit den beiden anderen oralen Antidiabetika deutlich gesteigert und der Verlust der Beta-Zellfunktion verlangsamt.

Für Pioglitazon ist eine allenfalls minimale Abnahme des LDL-Cholesterol-Serumwerts und eine mäßige Reduktion des Triglycerid-Serumwerts um 15 bis 25% sowie eine Zunahme des HDL-Cholesterol-Serumspiegels um 10 bis 15% beschrieben worden; Rosiglitazon führte in mehreren Studien zu einem geringen Anstieg des LDL-Cholesterol-Werts von 10 bis 15% [51]. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist im Kontext mit dem oben erwähnten postulierten antiatherogenen Effekt der PPAR- γ -Aktivierung Gegenstand aktueller Untersuchungen.

In der PROactive-Studie (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) wurde bei über 5 200 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 überprüft, ob eine Hinzunahme von Pioglitazon (30–45 mg/Tag) zur bestehenden antidiabetischen Therapie einen Einfluss auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse hatte [52]. Im kombinierten primären Endpunkt (Gesamtsterblichkeit, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, vaskuläre Intervention/Operation, Amputation) konnte kein signifikanter Effekt von Pioglitazon gesehen werden; ein sekundärer Endpunkt (Gesamtsterblichkeit, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall) trat signifikant seltener auf (relative Risikoreduktion: 16%). Die NNT wurde diesbezüglich mit 48 (über einen Zeitraum von drei Jahren) angegeben. In der Pioglitazon-Gruppe kam es allerdings auch häufiger zur Ödembildung und zu einer nichttödlichen Herzinsuffizienz, was den klinischen Gewinn durch die Hinzunahme der Substanz zumindest deutlich einschränkt.

Kardiovaskuläre Effekte von Rosiglitazon in der Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika werden derzeit in der bis 2009 angelegten RECORD-Studie (Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes) überprüft [53].

Unseres Erachtens kann anhand der aktuellen Studienlage der *postulierte kardiovaskuläre Nutzen* einer Thiazolidindion-Therapie (noch) nicht valide eingeschätzt werden. In Anbetracht einer im Vergleich zu Metformin *vergleichbaren blutzuckersenkenden Wirkung* bei allerdings deutlich höheren Kosten dieser Präparate gibt es deshalb – entgegen anderweitigen Stellungnahmen [54] – auch keinen Grund zur Änderung der aktuellen Therapiealgorithmen, die den Einsatz

der Thiazolidindione erst in der zweiten Stufe der oralen antidiabetischen Therapie vorschlagen [4].

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Nachdem Troglitazon wegen einer idiosynkratischen *Hepatotoxizität* mit mehreren Fällen von letalem Leberversagen vom Markt genommen wurde, wird das Auftreten von Leberschäden bei einer Therapie mit Pioglitazon oder Rosiglitazon sehr aufmerksam beobachtet [34–37]. Ein hepatotoxischer Klasseneffekt scheint nicht vorzuliegen, da während der Anwendung von Pioglitazon oder Rosiglitazon eine Transaminasen-Erhöhung über das Dreifache der oberen Norm nur selten (in 0,26 bzw. 0,17% der Fälle) und über das Zehnfache der Norm nur in Einzelfällen beobachtet worden ist [55, 56]. In den wenigen publizierten Fällen einer schweren Leberschädigung war die Hepatotoxizität nach Absetzen des jeweiligen Präparats reversibel; Todesfälle ließen sich bisher nicht eindeutig auf die aktuell zugelassenen Thiazolidindione zurückführen [55, 57–59]. Als weitere Nebenwirkung einer Thiazolidindion-Therapie ist die bereits schon oben erwähnte *Gewichtszunahme* (im Mittel 2–4 kg) zu nennen, die sowohl durch eine vermehrte Flüssigkeitsretention als auch eine Vergrößerung des subkutanen Fettgewebes bedingt ist. *Kardiale Dekompensationen* können hierdurch mittelbar ausgelöst werden [60, 61]. Weitere – in der Regel reversible – häufige Nebenwirkungen umfassen unter anderem Blutbildveränderungen, Parästhesien und gastrointestinale Beschwerden. Kontraindikationen, die sich aus dem Nebenwirkungsprofil erschließen, sind dementsprechend:

- Vorbestehende Leberschädigung: Dies schließt jede signifikante, klinisch oder laborchemisch manifeste Leberfunktionsstörung ein. So stellt eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT bzw. GPT) über das 2,5fache der oberen Normgrenze eine absolute Kontraindikation dar. Ob diese Kontraindikation in der Zukunft bei adipösen Patienten mit einer nichtalkoholischen Steatosis hepatis, die wahrscheinlich von einer Thiazolidindion-Therapie profitieren, eingeschränkt wird, ist momentan noch offen [62].
- Jegliche Herzinsuffizienz, dies schließt – im Gegensatz zu Metformin – die gesamten NYHA-Grade I bis IV ein.
- Jegliche Insulin-Therapie: In einigen angelsächsischen Ländern werden Thiazolidindione und Insulin seit längerem ohne klinisch relevant erhöhte Nebenwirkungsrate kombiniert; hierzulande gilt die Kombination wegen einer befürchteten Zunahme der Herzinsuffizienzrate jedoch als kontraindiziert [46, 47].

Praktische Anwendung

Nach Ausschluss der oben genannten Kontraindikationen wird die Thiazolidindion-Therapie mit 15 bis 30 mg/Tag Pioglitazon oder 4 mg/Tag Rosiglitazon begonnen und frühestens nach acht Wochen gegebenenfalls bis auf 45 mg Pioglitazon als Einmalgabe oder zweimal 4 mg Rosiglitazon pro Tag gesteigert. Während der Therapie soll laut Fachinformation „nach klinischer Einschätzung“ eine *Kontrolle der Serum-Transaminasen* erfolgen, bei Anstieg auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze wird eine Kontrolle sobald als möglich und bei persistierender Erhöhung ein sofortiges Absetzen des Thiazolidindion-Präparats empfohlen. Da die

in der Literatur beschriebenen Fälle einer schwereren Hepatotoxizität zwei Wochen bis sieben Monate nach Beginn der Thiazolidindion-Einnahme auftraten, scheint uns eine häufigere Kontrollfrequenz (z. B. klinische Kontrolle inklusive Leberwerte und Blutbild nach 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen, dann im weiteren Verlauf vierteljährlich) sinnvoll. Bei klinischen Zeichen einer Leberfunktionsstörung muss natürlich sofort eine Abklärung erfolgen.

Wirkungsprinzip 2: Steigerung der Insulin-Ausschüttung

Die Gruppe der Insulin-Sekretagoga teilt sich auf in die große Subgruppe der Sulfonylharnstoffe und in die kleinere Subgruppe der Glinide. Die fünf gängigsten Vertreter der Sulfonylharnstoffe sind

- Glibenclamid (z. B. Euglucon®),
- Glibornurid (z. B. Gliborid®),
- Gliclazid (Diamicron Uno®),
- Glimepirid (z. B. Amaryl®) sowie
- Gliquidon (Glurenorm®).

Tolbutamid als einer der ersten Sulfonylharnstoffe wird heute kaum noch eingesetzt. Bei den Gliniden stehen das Carbamoylbenzoesäurederivat Nateglinid (Starlix®, das in Deutschland auch weiterhin nur in Form einer Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen ist) und das Phenylalaninderivat Repaglinid (NovoNorm®) zur Verfügung.

Wirkungsmechanismus

Sowohl die Sulfonylharnstoffe als auch die Glinide binden an (zum Teil verschiedene) Domänen des so genannten Sulfonylharnstoffrezeptors SUR1 der pankreatischen Beta-Zelle und bewirken dadurch einen Verschluss der ATP-abhängigen Kaliumkanäle mit konsekutiver Depolarisation der Beta-Zelle. Durch das nachfolgende Öffnen spannungsabhängiger Calciumkanäle mit zytosolischer Calciumsteigerung kommt es dann mittelbar zur Ausschüttung von Insulin [63, 64]. Im kinetischen Vergleich ist die Bindung der Glinide an den SUR1-Rezeptor rascher und kürzer als bei den Sulfonylharnstoffen, worauf unter anderem die geringere Hypoglykämie-Gefahr der Glinide im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen zurückgeführt wird [65, 66]. Auch variiert die Bindungsaffinität der einzelnen Substanzklassenvertreter an dem Sulfonylharnstoffrezeptor kardialer Myozyten erheblich [67], was für potenzielle Nebenwirkungen kardiovaskulärer Art von erheblicher Bedeutung sein könnte.

Klinische Effekte, Wirksamkeit

Die antihyperglykämische Wirksamkeit ist abhängig von der Beta-Zellreserve und führt im Anfangsstadium des Diabetes mellitus Typ 2 sowohl bei den Sulfonylharnstoffen als auch bei den Gliniden zu einer Senkung des HbA_{1c}-Werts um 1 bis 2 Prozentpunkte [33, 65, 68]. Da sich in der UKPD-Studie zwar ein Nutzen hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen für Diabetiker mit besserer Glucose-Kontrolle nachweisen ließ, die makrovaskulären Komplikationen bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen (im Gegensatz zu Metformin) jedoch nicht signifikant vermindert wurden, muss die Indikationsstellung der Insulin-Sekretagoga – ins-

besondere als First-Line-Therapie – differenziert betrachtet werden [33, 69].

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Wichtig für das Hypoglykämie-Risiko als gefürchtetste Nebenwirkung ist die *hohe Eiweißbindung* der Sulfonylharnstoffe. Hier muss vor allem bei Begleitmedikation mit ebenfalls hoher Eiweißbindung mit einer signifikanten Verstärkung der Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe gerechnet werden. Das Hypoglykämie-Risiko besteht insbesondere bei straff eingestellten Diabetikern oder unregelmäßiger Nahrungszufuhr und wird durch Alkoholkonsum oder Niereninsuffizienz verstärkt.

Da bei einer Sulfonylharnstoff-Therapie mit einer *Körpergewichtszunahme* von 1 bis 4 kg innerhalb der ersten sechs Monate zu rechnen ist, sind die Sulfonylharnstoffe laut aktueller Praxis-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft nur bei Normalgewicht (d. h. bei einem Body-Mass-Index < 25 kg/m²) Therapeutika der ersten Wahl [4]. Doch selbst diese eingeschränkte Empfehlung bleibt auf dem Boden aktueller retrospektiver Untersuchungen zur kardiovaskulären Sterblichkeit bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen weiter diskussionswürdig [70–72].

Über die Frage, inwieweit Insulin-Sekretagoga – möglicherweise in Abhängigkeit von ihrer Bindungsaffinität an ATP-abhängige Kaliumkanäle des Herzens und der Gefäße nachteilige Effekte auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und Morbidität entfalten, besteht auch auf dem Boden der aktuellen Literatur noch immer Unklarheit ([73] vs. [70, 72]). Hier könnten allerdings neben den Nachteilen hinsichtlich der kardialen Ischämietoleranz auch direkte arrhythmogene Effekte bei Hypoglykämie oder die Toxizität erhöhter Insulin-Spiegel eine Rolle spielen. Zu einer validen Beurteilung der klinischen Relevanz dieser pharmakodynamischen Parameter sind prospektive Endpunktstudien zu fordern, da sich auf dem Boden der bisher vorliegenden retrospektiven Beobachtungen keine sichere Empfehlung geben lässt.

Praktische Anwendung

In jedem Fall sollte eine Sulfonylharnstoff-Therapie mit einer möglichst *niedrigen Dosis begonnen* werden und je nach Blutzucker-Werten nur alle zwei bis vier Wochen weiter gesteigert werden. Da die Sulfonylharnstoffe mehr als 75% ihrer blutzuckersenkenden Wirkung bereits bei etwa 50% der Maximaldosis erreichen, sollte unseres Erachtens die Dosis eines Sulfonylharnstoffs nicht bis zur vom Hersteller empfohlenen Maximaldosis eskaliert werden, sondern bei nicht ausreichender submaximaler Dosierung eine Kombinationstherapie erwogen werden (cave: Metformin, s. o.). Auch bei den Gliniden sollte mit einer niedrigen Dosis zu jeder Hauptmahlzeit begonnen (0,5 mg Repaglinid oder 60 mg Nateglinid) und nur langsam eine Dosissteigerung vorgenommen werden. Dabei bieten die Glinide gegenüber den Sulfonylharnstoffen theoretisch zwar einige Vorteile, die in der klinischen Praxis jedoch – ähnlich wie bei der Debatte um die kurz wirksamen Insulinanaloge und herkömmliches Altinsulin – häufig geringer ausgeprägt erscheinen und nur unzureichend durch Langzeitdaten tatsächlich untermauert sind.

Wirkungsprinzip 3: Hemmung der Glucose-Resorption im Darm

Die in Deutschland zugelassenen Vertreter dieser Substanzklasse sind Acarbose (Glucobay®; mit deutlich umfangreicherer Studienevidenz) und Miglitol (Diastabol®).

Wirkungsmechanismus

Angriffspunkt der Alpha-Glucosidasehemmer ist die Verzögerung der Resorption komplexer Kohlenhydrate (keine Resorptionsverzögerung von Monosacchariden!) durch die kompetitive Bindung an die Alpha-Glucosidase im Dünndarm.

Klinische Effekte, Wirksamkeit

Durch die Ergebnisse der STOP-NIDDM (Study to prevent NIDDM) haben die Alpha-Glucosidasehemmer aufgrund der hier gezeigten *Progressionsverzögerung* von einer pathologischen Glucose-Toleranz zu einem manifesten Diabetes mellitus eine Neubewertung erfahren [74, 75]. In dieser Diabetes-Präventionsstudie konnte auch gezeigt werden, dass Acarbose das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und arterielle Hypertonie signifikant vermindert, wobei anzumerken ist, dass die Änderung des Lebensstils (Diät, körperliche Aktivität) sich noch effektiver als jegliche medikamentöse Behandlung erwies. Die STOP-NIDDM hatte allerdings nicht die Behandlung, sondern die Prophylaxe des Diabetes mellitus Typ 2 zum Gegenstand.

Zum therapeutischen Einsatz von Alpha-Glucosidasehemmern bei bereits eingetretenem Diabetes mellitus Typ 2 existiert eine aktuelle Metaanalyse, die auf 41 Einzelstudien beruht [76]. Demnach wird durch Alpha-Glucosidasehemmer der postprandiale Glucose-Anstieg um etwa 50 mg/dl gesenkt, aber auch der Nüchternblutzucker-Spiegel sinkt um etwa 20 mg/dl. Damit wird verglichen zu Placebo durch Acarbose eine nicht dosisabhängige Senkung des HbA_{1c}-Werts um 0,8 Prozentpunkte und durch Miglitol eine eher dosisabhängige Senkung des HbA_{1c}-Werts um 0,7 Prozentpunkte erreicht, wodurch die Alpha-Glucosidasehemmer in ihrer antihyperglykämischen Wirkung den übrigen oralen Antidiabetika unterlegen erscheinen. Für das Lipidprofil zeigen sich in der metaanalytischen Auswertung keine klinisch relevanten Veränderungen – insbesondere ließ sich der in manchen Einzelstudien postulierte positive Effekt auf den Triglycerid-Spiegel nicht bestätigen. Das Körpergewicht der Diabetiker bleibt bei einer Therapie mit Alpha-Glucosidasehemmern unverändert. Weiter ist auch eine Beeinflussung der Sterblichkeit oder diabetesspezifischer

Tab. 2. Wirkungsprinzipien neuer Antidiabetika [mod. Darstellung nach 135]

	GLP-1-Agonisten	DPP-IV-Inhibitoren	Amylin-Agonisten
Steigerung der Insulin-Sekretion	+	+	-
Hemmung der Glukagon-Sekretion	+	+	+
Hemmung der Magenentleerung	+	-	+
Steigerung von Sättigungsgefühl, Gewichtsabnahme	+	-	+

GLP-1 = Glucagon-like-peptide 1; DPP IV = Dipeptidylpeptidase IV

Sekundärkomplikationen bei einer Alpha-Glucosidasehemmer-Therapie metaanalytisch nicht nachweisbar, wobei die Laufzeit der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien selten über einem Jahr lag [76].

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Nebenwirkungen gastrointestinaler Art in Form von Übelkeit, Blähungen, Abdominalschmerzen und Diarrhö sind häufig und limitieren den Einsatz. Sie treten vor allem auf, wenn die Patienten zu wenige komplexe Kohlenhydrate mit der Nahrung zuführen.

Praktische Anwendung

Da die Nebenwirkungen eine starke Dosisabhängigkeit zeigen, ist es ratsam, die Alpha-Glucosidasehemmer einschleichend zu dosieren (z. B. Beginn mit 25 mg Acarbose abends, Steigerung um 25–50 mg/Woche bis zu einer Maximaldosis von 3-mal 100 mg/Tag).

Neue Ansätze in der oralen antidiabetischen Therapie

In den letzten Jahren wurden ausgehend von neuen Erkenntnissen zur Physiologie der Beta-Zellsekretion und der Insulin-Resistenz einige interessante Therapieansätze für den Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt (Tab. 2). In Anbetracht der kurzen Erprobungsphase stehen für die genannten Substanzen Endpunktdaten zu diabetesassoziierten Komplikationen, kardiovaskulären Erkrankungen oder Sterblichkeit, die zu einer umfassenden Beurteilung notwendig wären, zum größeren Teil noch aus. Auf Neuentwicklungen in der medikamentösen Adipositas-Therapie, die wie beispielsweise Rimonabant (Acomplia®) positiv auf den Glucose-Stoffwechsel wirken können, kann hier nicht eingegangen werden.

Inkretin-Mimetika

Eine orale Glucose-Zufuhr stimuliert in der intestinalen Mukosa die Ausschüttung von so genannten Inkretinen. Diese Peptidhormone bewirken unabhängig vom Glucose-Serumspiegel eine beta-zelluläre Insulin-Ausschüttung, die in vivo

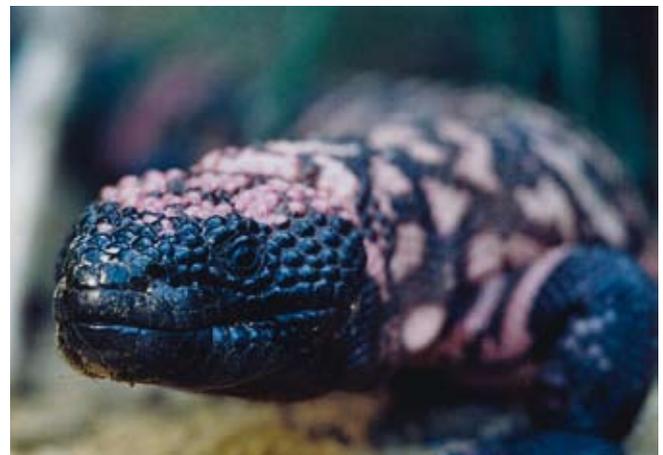


Abb. 2. Die nordamerikanische Krustenechse *Heloderma suspectum*; ihr Speichel enthält Exendin-4, Vorbild für das synthetische Inkretin-Mimetikum Exenatid [Foto: Lilly/Roetz]

wahrscheinlich für 50 bis 70% des postprandialen Insulin-Anstiegs verantwortlich ist [77]. Dieser Mechanismus wird für verschiedene pharmakologische Ansätze genutzt.

Exenatid (Byetta®)

Ein synthetisches Analogon von Exendin-4, einem Protein aus dem Speichel des nordamerikanischen Gila-Monsters (Abb. 2), das dem humanen Inkretin GLP-1 (Glucagon-like-peptide 1) strukturell ähnelt und am humanen GLP-1-Rezeptor wirkt, wurde im Frühjahr 2005 in den USA zur Kombinationstherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen; die europaweite Zulassung erfolgte im November 2006. Seit 1. April 2007 ist es in Deutschland verfügbar.

Exenatid reduziert nach den bisher vorliegenden Daten in der Dosis von zweimal 10 µg/Tag s. c. den HbA_{1c}-Wert im Mittel um knapp 1 Prozentpunkt; zusätzlich kommt es bei den meisten Patienten zu einer Gewichtsreduktion von einigen Kilogramm [78]. An Nebenwirkungen wurden bislang hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, genannt, die Hypoglykämie-Gefahr ist gering. Langzeitdaten liegen noch nicht vor.

Liraglutid

Synthetische GLP-1-Analoga werden derzeit entwickelt. Die meisten Daten hierfür liegen bislang für Liraglutid vor. Liraglutid, das ebenfalls subkutan appliziert werden muss, scheint ein ähnliches Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil wie Exenatid zu besitzen [54] und wird weiter in Phase-III-Studien erprobt.

Zu Exenatid: siehe auch Seite 197

Gliptine

Inhibitoren des Enzyms Dipeptidylpeptidase IV, das GLP-1 im Blut in der Regel innerhalb von einigen Minuten abbaut, sind in klinischer Erprobung. So konnte beispielsweise das oral applizierbare Vildagliptin (Abb. 3) in Kombination mit Metformin in einer 52-Wochen-Studie den HbA_{1c}-Wert um 0,5 Prozentpunkte senken und die beta-zelluläre Insulin-Antwort verbessern; im Wesentlichen kam es nur zu leichten gastrointestinalen Nebenwirkungen [79]. Sitagliptin (Abb. 3) und Saxagliptin verfolgen das gleiche Wirkungsprinzip und scheinen im kurzfristigen Einsatz Verbesserungen der Glucose-Toleranz zu bewirken [80]; Beobachtungsstudien über einen längeren Zeitraum sind hier noch nicht publiziert.

Zu Sitagliptin: siehe auch Seite 194

Amylin-Analoga

Amylin wird wie Insulin von der Beta-Zelle sezerniert und senkt den postprandialen Blutzucker-Anstieg durch eine Hemmung der Glukagon-Sekretion und der Magenentleerung. Zusätzlich wirkt es appetithemmend [81]. Das Amylin-Analog Pramlintid ist Anfang 2005 in den USA für Patienten, die unter intensivierter Insulin-Therapie schlecht eingestellt waren, zugelassen worden. Das Präparat muss

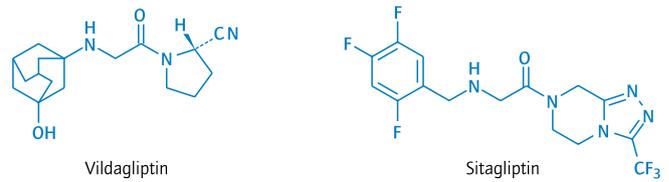


Abb. 3. Vildagliptin (Novartis) und Sitagliptin (MSD Sharp & Dohme) – oral applizierbare Hemmstoffe der Dipeptidylpeptidase IV, die sich in Phase III der klinischen Prüfung befinden (Sitagliptin wurde Ende März 2007 in Europa zugelassen [Januvia®; Kombination mit Metformin oder Thiazolidindionen, wenn die Gabe von Metformin oder einem Thiazolidindion plus Lebensstilumstellung zur Blutzucker-Kontrolle nicht ausreichend war], in Mexiko und in den USA wurde es bereits zuvor zugelassen [Januvia®; Monotherapie oder Kombination mit Metformin oder Thiazolidindionen] bei Patienten, bei denen mit einer Lebensstiländerung keine ausreichende Blutzucker-Kontrolle erreicht werden konnte)

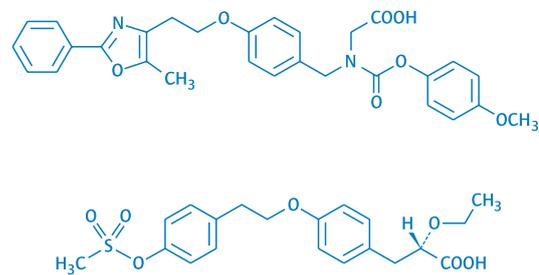


Abb. 4. Muraglitazar und Tesaglitazar: Dual wirkende PPAR-Agonisten sind aufgrund ihres doppelten Wirkungsmechanismus, wodurch insbesondere die Insulin-Resistenz verringert wird und zusätzlich Parameter des Fettstoffwechsels verbessert werden, theoretisch besonders interessante neue Substanzen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; allerdings wird die Entwicklung beider Verbindungen derzeit nicht weiter verfolgt, da Toxizitätsprobleme auftraten (Kardiotoxizität, Nephrotoxizität)

zu jeder Mahlzeit subkutan verabreicht werden. Klinische Daten belegen eine Reduktion der postprandialen Hyperglykämie um bis zu 80% durch den Einsatz von Pramlintid in Kombination mit Insulinlispro [82]. Daten zur längeren Anwendung zeigen nach 52 Wochen eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 0,6 Prozentpunkte, das Gewicht nahm im Mittel um 1,6 kg ab. Die wesentliche Nebenwirkung ist Übelkeit, die in einzelnen Studien bei fast einem Viertel der Probanden auftrat [83]; aus dem Wirkungsmechanismus ergibt sich zudem die Gefahr einer verstärkten Hypoglykämie-Neigung. Zur Zulassung in Europa liegen seitens des Herstellers keine Angaben vor.

PPAR-α/γ-Agonisten

Der Einsatz von PPAR-α/γ-Agonisten ist theoretisch aufgrund ihres doppelten Wirkungsmechanismus gut begründbar und im Tierexperiment erfolgreich. Allerdings scheinen die bisher verfügbaren Substanzen beim Menschen nicht sicher anwendbar zu sein: Die Entwicklung von Muraglitazar (Abb. 4) wurde eingestellt, da während der klinischen Erprobung des Präparats eine größere Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und Herzinsuffizienz aufgefallen war [84]. Tesaglitazar wird nicht weiterentwickelt, da Hinweise auf Nephrotoxizität bestanden. Es bleibt momentan also abzuwarten, ob Neuentwicklungen mit diesem Wirkungsansatz tatsächlich den Einzug in die praktische klinische Anwendung finden werden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Insulin-Therapie

Stellenwert der Insulin-Therapie und Zeitpunkt des Beginns

Insulin-Pflichtigkeit beim Diabetes mellitus Typ 2 ist nicht die Ausnahme, sondern früher oder später die Regel, sofern man die glykämischen Therapieziele einhalten will. Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose besteht nämlich nicht nur eine erhöhte Insulin-Resistenz, vielmehr ist auch die beta-zelluläre Insulin-Kapazität im Vergleich zu einem gesunden Normalkollektiv bereits um die Hälfte gesunken [85]. Das Beta-Zellversagen schreitet im weiteren Verlauf fort, so dass nach etwa sechs Jahren der Erkrankung etwa die Hälfte aller Patienten Insulin zur glykämischen Kontrolle benötigen [86]. Orale Antidiabetika sind deshalb über kurz oder lang in ihrer blutzuckersenkenden Effektivität limitiert: Einerseits betrifft nämlich eine medikamentöse Steigerung der Insulin-Sensitivität mit Metformin oder Thiazolidindionen nur den Aspekt der Insulin-Resistenz und lässt das fortschreitende Beta-Zellversagen als gleichberechtigten pathogenetischen Faktor [81] außer Acht. Andererseits sind Substanzen, die die Insulin-Reserven der pankreatischen Beta-Zelle mobilisieren, wie die Sulfonylharnstoffe oder die Glinide, nur solange effektiv, wie eine natürliche Insulin-Reserve besteht. Im Zusammenhang damit steht auch der heute überholte Begriff des Sekundärversagens, der als ein Therapieversagen von Insulin-Sekretagoga trotz optimaler, das heißt die periphere Insulin-Resistenz minimierender, Lebensstilumstände (wie z. B. Normalgewicht, Einhaltung der diätetischen Vorgaben, regelmäßige körperliche Aktivität) definiert ist [87, 88].

Die nationalen Versorgungsleitlinien unter der Schirmherrschaft der Bundesärztekammer (NVL T2DM 2002, [10]) und die aktuelle Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft aus dem Jahr 2006 [4] empfehlen den *Beginn* einer *Insulin-Therapie* beim Diabetes mellitus Typ 2, wenn *trotz* des Einsatzes *zweier oraler Antidiabetika* der HbA_{1c} -Wert dauerhaft (das heißt über länger als drei Monate hinweg) über 7% beträgt (Abb. 1). In ähnlicher Weise wird in den Leitlinien der International Diabetes Federation (IDF) aus dem Jahr 2005 ein Beginn der Insulin-Therapie empfohlen, wenn der HbA_{1c} -Wert trotz Optimierung der oralen antidiabetischen Therapie und individueller Ausschöpfung der Lebensstilmodifikation 7,5% übersteigt [12].

In der Praxis ruft die ärztliche Empfehlung zum Beginn einer Insulin-Therapie häufig eine Abwehrhaltung des Patienten hervor, die bei bis zur Hälfte aller Patienten, so stark ausgeprägt ist, dass der weitere Behandlungserfolg gefährdet ist [89]. Hauptursache ist die mit der Therapieumstellung verbundene Veränderung im individuellen Krankheitserleben („Nadelabhängigkeit“ mit Angst vor der Invasivität der Behandlung, sozialer Stigmatisierung und Überforderung), was durch überkommene Vorstellungen zu Schmerzhaftigkeit, Nebenwirkungen und Erfolgsaussichten der Insulin-Therapie zusätzlich verstärkt wird [90]. Um eine solche *psychologische Insulin-Resistenz* [91] zu durchbrechen, bedarf es – mehr noch als unter einer oralen Diabetes-Therapie – der kontinuierlichen Aufklärungsarbeit und Betreuung des Patienten im Sinne einer Patientenschulung mit dem zentralen Ziel der Selbstbetreuung [92, 93].

Therapieoptionen der Insulin-Therapie

Die Insulin-Therapie beim Diabetes mellitus Typ 2 unterscheidet sich von der des Diabetes mellitus Typ 1 unter anderem dadurch, dass sie nicht zwangsläufig in Form einer konventionellen (CT) oder intensiviert konventionellen (ICT) Monotherapie erfolgen muss, sondern dass zwischen reiner oraler Therapie mit Antidiabetika und reiner Insulin-Therapie eine Kombinationstherapie mit Insulin *und* oralen Antidiabetika zwischengeschaltet oder dauerhaft erhalten werden kann [94–96].

Basalunterstützte orale Antidiabetes-Therapie

Die am häufigsten angewandte Variante einer Kombinationstherapie mit Insulin ist die Beibehaltung der Therapie mit oralen Antidiabetika unter zusätzlicher Gabe eines Verzögerungsinsulins. Diese im deutschen Sprachraum auch als basalunterstützte orale Antidiabetes-Therapie (BOT) bezeichnete Behandlungsstrategie wurde bereits vor 15 Jahren kritischen Metaanalysen unterzogen [97, 98] und geriet danach zunächst in Vergessenheit. Wirkliche Beachtung wurde der Kombination von oralen Antidiabetika mit einem Verzögerungsinsulin dann erst in den letzten fünf Jahren mit der Einführung des lang wirksamen Analoginsulins Insulinglargin (Lantus®) zuteil [96, 99, 100]. In den hierzu veröffentlichten Studien und Analysen ging es aber zunächst weniger um Therapieeffektivität, sondern vorrangig um Sicherheitsaspekte des einmal nächtlich applizierten Insulinglargins, das dann auch in der Hypoglykämie-Häufigkeit der einmaligen Gabe eines herkömmlichen Neutral-Protamin-Hagedorn-Verzögerungsinsulins (NPH-Insulins) überlegen erschien [99, 100].

Klinische Effekte, Wirksamkeit

Zur Therapieeffektivität einer BOT zeigen Halbjahresstudien sowohl für das herkömmliche NPH-Insulin als auch für Insulinglargin die prinzipielle Erreichbarkeit der oben erwähnten Therapieziele. So konnten in der so genannten Treat-to-Target-Studie [99] Nüchternblutzucker-Spiegel um 120 mg/dl und durchschnittliche HbA_{1c} -Werte um 7% erreicht werden. Auch in einer Studie aus dem Jahr 2005, die eine BOT mit Insulinglargin einer konventionellen Insulin-Therapie gegenüberstellte, erzielten die mit einer BOT behandelten Probanden Nüchternblutzucker-Werte von durchschnittlich 115 mg/dl; der HbA_{1c} -Wert lag bei der Hälfte der Patienten unter 7% (HbA_{1c} -Mittelwert des gesamten BOT-Kollektivs $7,15\% \pm 0,90\%$) [101]. Generell ist statt einer Gabe von Insulinglargin oder NPH-Insulin auch die Gabe des lang wirksamen Analoginsulins Insulindetemir (Levemir®) denkbar, allerdings ist die Literatur hierzu spärlich [102].

Praktische Anwendung

Nach Überprüfung der Zulassungskompatibilität von oralen Antidiabetika und Insulin kann entsprechend der Literatur eine BOT mit zehn Einheiten NPH-Insulin oder Insulinglargin *zur Nacht* begonnen werden [99, 101]. Die weitere Adjustierung der Insulin-Dosis sollte dann wöchentlich anhand des kapillär gemessenen Nüchternblutzucker-Spiegels und einem Zielwert von 100 mg/dl nach folgendem Schema erfolgen:

- Bei Nüchternblutzucker > 100 mg/dl und < 120 mg/dl
⇒ +2 Einheiten Insulin
- Bei Nüchternblutzucker ≥ 120 mg/dl und < 140 mg/dl
⇒ +4 Einheiten Insulin
- Bei Nüchternblutzucker ≥ 140 mg/dl und < 180 mg/dl
⇒ +6 Einheiten Insulin
- Bei Nüchternblutzucker ≥ 180 mg/dl
⇒ +8 Einheiten Insulin
(dabei auch an nächtliche Hypoglykämien denken bzw. diese ausschließen!)

Bei einem solchen Therapieregime muss entsprechend der Literatur pro Patient und Jahr mit drei bis fünf Unterzuckerungen unter 60 mg/dl gerechnet werden, wobei allerdings schwere, das heißt fremdhilfebedürftige Hypoglykämien, die absolute Ausnahme darstellen [99, 101].

Therapie mit Mischinsulinen/konventionelle Insulin-Therapie

Gelingt es mit der basalunterstützten oralen Antidiabetes-Therapie nicht, Normwerte für Nüchternblutzucker, HbA_{1c} und postprandialen Blutzucker zu erreichen, kann anstelle des Verzögerungsinsulins auch ein Versuch mit einer *abendlich-präprandialen* Gabe eines Mischinsulins, das heißt eines kurz wirksamen Insulins und NPH-Insulins in einem fixen Mischungsverhältnis von beispielsweise 30% zu 70% [103], unternommen werden, wobei die orale antidiabetische Begleitmedikation fortgesetzt wird [104]. Als Startdosis wird in der so genannten 1-2-3-Studie, deren Mischinsulin auf dem Analoginsulin Insulinasparg (NovoRapid®, NovoMix®=Insulinasparg, biphasisch) basierte, die quantitative Beibehaltung der vormaligen Dosis empfohlen, das heißt statt des Verzögerungsinsulins jetzt die gleiche Menge an Mischinsulin. Nur bei einer vorherigen Dosis des Verzögerungsinsulins von ≥30 Einheiten sollte eine zusätzliche initiale Steigerung der Mischinsulin-Menge um 30% erfolgen [104]. Die weitere Anpassung der Insulin-Dosis erfolgt dann alle drei bis vier Tage anhand der kapillär gemessenen Nüchternblutzucker-Spiegel mit einem Zielbereich zwischen 80 bis 110 mg/dl:

- Bei Nüchternblutzucker ≤ 80 mg/dl
⇒ -3 Einheiten Insulin
- Bei Nüchternblutzucker > 80 mg/dl und ≤ 110 mg/dl
⇒ Keine Veränderung
- Bei Nüchternblutzucker > 110 mg/dl und ≤ 140 mg/dl
⇒ +3 Einheiten Insulin
- Bei Nüchternblutzucker > 140 mg/dl und ≤ 180 mg/dl
⇒ +6 Einheiten Insulin
- Bei Nüchternblutzucker > 180 mg/dl
⇒ +9 Einheiten Insulin

Mit einem solchen Regime kann bei 20% aller Patienten eine Senkung des HbA_{1c}-Werts auf unter 6,5% erzielt werden, wobei mit etwa 15 leichten Hypoglykämie-Episoden pro Patientenjahr – kaum jedoch mit schwereren Hypoglykämien – gerechnet werden muss [104].

Spätestens wenn auch dieses Therapieregime versagt (z. B. Nichterreichen eines HbA_{1c}-Werts von unter 7% nach 16 Wochen [104]), sollte die orale antidiabetische Begleitmedikation (bis auf eventuell Metformin [105]) abgesetzt und zusätzlich zur abendlichen Mischinsulin-Gabe auch ein Mischinsulin zum Frühstück (Startdosis 3 Einheiten,

falls der Nüchternblutzucker-Wert ≤ 110 mg/dl, bzw. 6 Einheiten, falls der Nüchternblutzucker-Wert > 110 mg/dl) appliziert werden. Die weitere Adjustierung der morgendlichen Mischinsulin-Gabe erfolgt anhand des vor dem Abendessen gemessenen Blutzucker-Werts in Analogie zum oben angegebenen Algorithmus. Diese zwei- oder gar dreifache (hier zusätzlich 3 Einheiten Mischinsulin vor dem Mittagessen und weitere Anpassung bei spätabendlichen Blutzucker-Werten > 140 mg/dl [104]) Gabe von Mischinsulin scheint einer Therapie bestehend aus oralem Antidiabetikum und Verzögerungsinsulin oder oralem Antidiabetikum und einmal täglichem Mischinsulin überlegen zu sein [106, 107], wobei in 40 bis 60% mit einer adäquaten glykämischen Kontrolle entsprechend eines HbA_{1c}-Werts von unter 6,5% gerechnet werden kann [104, 108].

In der oben erwähnten 1-2-3-Studie wurde ein auf dem Analogon Insulinasparg basierendes Mischinsulin verwendet [104]. Verschiedene Untersuchungen haben sich mit der Frage beschäftigt, ob die teureren Mischinsuline auf Analoginsulinbasis [103] tatsächlich Vorteile gegenüber den herkömmlichen billigeren Mischinsulinen zeigen. In der glykämischen Kontrolle und Hypoglykämie-Häufigkeit erscheinen dabei die Unterschiede jedoch eher marginal [109–112].

Supplementäre Therapie mit kurz wirksamen Insulinen oder inhalierbarem Insulin

Eine mögliche Alternative stellt auch die so genannte supplementäre Insulin-Therapie, kurz SIT, dar. Hierbei handelt es sich um die präprandiale, mahlzeiten- und blutzuckeradaptierte Gabe eines kurzwirksamen Insulins mit [113] oder ohne [114, 115] zusätzliche orale Antidiabetika. In diesem Zusammenhang ist auch die seit kurzem bestehende Möglichkeit zu erwähnen, das kurz wirksame Insulin in Form des hierzu bislang als einziger Substanz zugelassenen Exubera® zu inhalieren. Ein therapeutischer Zusatznutzen des deutlich teureren Exubera® im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin oder kurz wirksamen Analoginsulinen wird dabei allerdings vom Institut für Qualität und Wissenschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) entsprechend einer Stellungnahme aus dem Jahr 2006 nicht gesehen [116].

Generell ist die Datenlage zur SIT dünn. Die Ergebnisse einer der wenigen Studien, die sich in jüngerer Zeit mit dieser Form der Insulin-Therapie auseinandergesetzt haben, weisen auf eine unzureichende glykämische Kontrolle hin bei einem durchschnittlich erreichten HbA_{1c}-Wert von 7,4% ± 1,7% nach 24 ± 14-monatiger Behandlungsdauer. Dabei kommt erschwerend hinzu, dass in dieser Studie bei fast der Hälfte der Patienten (42%) noch die zusätzliche Gabe eines nächtlichen Verzögerungsinsulins notwendig war [114]. Auch in einer Halbjahresstudie, in der basierend auf dem Analoginsulin Insulinlispro (Humalog®) die Therapieform der SIT mit der dreimaligen Gabe eines entsprechenden Mischinsulins verglichen wurde, wird für die SIT in einem geringeren Prozentsatz eine Senkung des HbA_{1c}-Werts unter 7% beschrieben (40,4% bei SIT vs. 59,3% bei Mischinsulin) [115]. Die Kombination einer SIT mit Metformin scheint etwas effektiver: Hier wurden in der PHAZIT-Studie (PHAZIT=Pharmakoökonomische Anwendungsbe-

obachtung zur supplementären Insulin-Therapie) nach einer halbjährigen Behandlung zuvor schlecht eingestellter Typ-2-Diabetiker (Ausgangs-HbA_{1c} 8,8% ± 1,1%) HbA_{1c}-Werte von 7,2% ± 1,0% (Normalinsulin plus Metformin) bzw. von 7,1% ± 1,1% (Insulinaspart plus Metformin) erzielt [113]. In einer Halbjahresstudie mit Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin nur unzureichend eingestellt waren, wurde unter Hinzunahme von Exubera® ein etwas stärkerer Abfall des HbA_{1c}-Werts von durchschnittlich 2,03% erzielt [117].

Intensivierte Insulin-Therapie

Kann durch die bislang genannten Insulin-Therapieformen keine ausreichende Stoffwechselkontrolle erreicht werden, und ist der Patient ausreichend compliant, sollte eine intensivierte konventionelle Insulin-Therapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip (ICT) eingeleitet werden. Dabei muss generell festgehalten werden, dass eine ICT bei Typ-2-Diabetikern (vereinzelt im deutschen Sprachraum auch als komplementäre intensivierte Insulin-Therapie [KIT] bezeichnet) weniger standardisierbar ist als für den Typ-1-Diabetiker [117a]. Da die ICT respektive KIT der physiologischen Insulin-Sekretion am nächsten kommt [118], gilt sie als der Goldstandard der Insulin-Applikation. In der DCC-Trial/EDIC-Studie (DCCT/EDIC=Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications) wurde – allerdings nur für Typ-1-Diabetiker – die beste Evidenz für die generelle Überlegenheit einer ICT gegenüber der konventionellen Gabe von Mischinsulinen sowohl in der glykämischen Kontrolle als auch der Vermeidung vaskulärer Langzeitschäden geliefert [119, 120]. Dieser Sachverhalt kann im Analogschluss auch für den Typ-2-Diabetiker übernommen werden [120a], wobei hierfür auch direkte Hinweise existieren, nämlich im Rahmen der Kumamoto-Studie (Studie beschränkte sich auf normalgewichtige Typ-2-Diabetiker [121, 122]) und – mit methodischen Einschränkungen – auch im Rahmen der UKPD-Studie [123]. Eine Studie auf nationaler Ebene fand im Gegensatz dazu keinen relevanten Vorteil der ICT gegenüber einer konventionellen Mischinsulin-Therapie [124].

Generell stellt die ICT sehr hohe Anforderungen an die Mitarbeit des Patienten, denn vor der regelmäßig zu erfolgenden nahrungsabhängigen Altinsulin-Applikation sind jeweils verlässliche Blutzucker-Eigenmessungen (SMBG=self monitoring of blood glucose) unverzichtbar. Minimum sind dabei die vier täglichen Messungen vor jeder Hauptmahlzeit sowie vor dem Schlafengehen. Ein gängiges Therapiekonzept für eine ICT bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist der Beginn mit einer Gesamtinsulin-Dosis von 0,3 Einheiten pro kg Körpergewicht, wobei 50 bis 70% der Gesamtdosis in Form eines Altinsulins oder kurz wirksamen Analoginsulins auf die drei Hauptmahlzeiten aufgeteilt und der Rest der Gesamtdosis in Form eines humanen Verzögerungsinsulins oder lang wirksamen Analoginsulins appliziert werden. Die weitere Anpassung erfolgt dann anhand der SMBG, wobei Abweichungen der präprandialen oder Nüchternblutzucker-Werte durch Adjustierung der am nächsten zeitlich *voranliegenden* Insulin-Applikation um 2 bis 4 Einheiten sukzessive korrigiert werden [125]. Bei allen Vorteilen, die eine ICT für einen selbstverantwortlichen Patienten mit sich bringt, sollte nicht verkannt

werden, dass gerade bei einer ICT von Typ-2-Diabetikern zur optimalen glykämischen Kontrolle nicht selten Tagesgesamtinsulin-Dosen von mehr als 100 Einheiten, das heißt etwa 1 Einheit pro kg Körpergewicht, benötigt werden und auch drastische *Gewichtszunahmen* um bis zu 10 kg möglich sind [126]. Auch unter einer ICT kann in Einzelfällen eine zusätzliche orale Diabetes-Therapie beibehalten werden, solange sich – entsprechend einer empirischen Faustregel – dadurch mindestens 10 Einheiten Insulin einsparen lassen. Die Beibehaltung von Metformin kann sich überdies günstig auf die Gewichtsentwicklung während der Insulin-Therapie auswirken.

Stellenwert der Analoginsuline

Neben den bis dahin vorgestellten Arten der Insulin-Therapieoptionen mit

- basalunterstützter oraler Antidiabetes-Therapie (BOT),
- ein- bis dreimaliger Gabe eines Mischinsulins im Sinne einer konventionellen Insulin-Therapie (CT),
- alleiniger oder supplementärer mahlzeitenbezogener Gabe eines Normalinsulins oder inhalativen Insulins (SIT) sowie
- Insulin-Therapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip im Sinne einer intensivierten konventionellen Insulin-Therapie (ICT)

stellt sich differenzialtherapeutisch die Frage, inwieweit man hierfür entweder die herkömmlichen Alt- bzw. Verzögerungsinsuline oder kurz wirksame bzw. lang wirksame Analoginsuline einsetzt. Zur pharmakologischen, aber auch ökonomischen Charakterisierung dieser Insulintypen sei dabei auf zwei erst kürzlich in dieser Zeitschrift erschienene Übersichtsartikel verwiesen [103, 118]. In diesem Zusammenhang besonders aktuell ist ein für Deutschland am 18. Juli 2006 gefasster Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der beinhaltet, dass die kurzwirksamen Insulinanaloge beim Typ-2-Diabetiker in Zukunft in der Regel nur dann zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) verordnet werden dürfen, wenn sie nicht teurer als die herkömmlichen Humaninsuline sind [127]. Hintergrund ist eine im letzten Jahr vom IQWiG entsprechend verfasste kritische Stellungnahme zum Nutzen von Insulinlispro und Insulinglulisin (Apidra®) im Vergleich zu herkömmlichem Humaninsulin [128]. Die Bewertung basiert auf Studienberichten der entsprechenden Herstellerfirmen sowie auf fünf vergleichenden Studien aus der Literatur [8, 129–132] und nimmt Bezug auf größere Metaanalysen aus den Jahren 2004 und 2005 [133, 134]. Auf dem Boden dieser Primärliteratur erscheint die Schlussfolgerung des IQWiG zur Nicht-Überlegenheit der kurz wirksamen Analoginsuline zwar konsequent, sie kann aber der interindividuellen, schwer standardisierbaren Heterogenität der Diabetes-Therapie und den methodisch bislang nur unzureichend erfassten Parametern wie Lebensqualität und Patientenzufriedenheit kaum gerecht werden. Für Arzt und Patient ist es generell wünschenswert, dass weiterhin das gesamte differenzialtherapeutische Armamentarium zur Diabetes-Therapie zur Verfügung steht – dies wäre entsprechend dem Beschluss des G-BA mit einer Preisanpassung der kurzwirksamen Analoginsuline von Seiten der Hersteller einfach möglich.

Fazit

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 hat heutzutage hochgesteckte Ziele, zu deren Verwirklichung neben einer Umstellung der Lebensweise des Patienten in den meisten Fällen eine orale antidiabetische Therapie und/oder eine Insulin-Therapie notwendig sind/ist. In der oralen antidiabetischen Therapie steht Metformin beim in der Regel übergewichtigen Typ-2-Diabetiker am Anfang; wichtig ist die Beachtung der angegebenen Kontraindikationen, die aber in den nächsten Jahren eventuell neu definiert werden müssen. Die orale Kombinationstherapie ist mit einer Vielzahl von Präparaten möglich; die Entscheidung für den Metformin-Kombinationspartner muss dabei individuell unter Beachtung des Blutzucker-Tagesprofils (z.B. hohe postprandiale Werte → Kombination mit Glinid oder Acarbose, persistierend hoher Nüchternblutzucker-Wert → Kombination mit einem Thiazolidindion) und der Komorbiditäten gefällt werden. Für die Sulfonylharnstoffe und Glinide wären prospektive Langzeitstudien dringend erforderlich, welche über die antihyperglykämische Wirksamkeit der einzelnen Insulin-Sekretagoga hinaus eine genauere Bewertung kardiovaskulärer Nebenwirkungen erlaubten.

In den nächsten Jahren werden neue Medikamente mit theoretisch überzeugenden Wirkungsprinzipien zugelassen werden; inwieweit sich dies aber in einen fassbaren Gewinn für den Patienten übersetzt, bleibt abzuwarten.

Trotz des breiten differenzialtherapeutischen Spektrums an oralen Antidiabetika ist bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits nach einer kurzen Laufzeit die Gabe von Insulin zur

adäquaten glykämischen Kontrolle unvermeidlich. Hier kann neben den klassischen Formen der Insulin-Monotherapie (konventioneller Insulin-Therapie bzw. intensiviert konventioneller Insulin-Therapie) zunächst auch eine Kombinationstherapie bestehend aus oralen Antidiabetika und Verzögerungs- und/oder kurzwirksamen Insulin erfolgreich sein. Die Studienlage zur Effizienz und Effektivität der einzelnen Insulin-Therapieformen bei Diabetes mellitus Typ 2 ist (bis auf die intensiviert konventionelle Insulin-Therapie) derzeit noch unübersichtlich, so dass klare differenzialtherapeutische Empfehlungen nicht gegeben werden können.

Hinweis

Nach Fertigstellung des Manuskripts wurden Daten aus der ADOPT-Studie bekannt, die auf ein etwa 2fach erhöhtes Frakturrisiko für Frauen unter einer Rosiglitazon-Therapie hinwiesen. Eine aktuelle Warnung der amerikanischen Regulationsbehörde (FDA) unterstreicht, dass wahrscheinlich von einem Klasseneffekt der Thiazolidindione auszugehen ist. Entsprechende Rote-Hand-Briefe der Hersteller Takeda und Glaxo-Smith-Kline wurden im März 2007 verschickt.

Antiglycemic therapy of type 2 diabetes mellitus

The antihyperglycemic therapy of type 2 diabetes mellitus is complex and can be difficult. The actual German guidelines propose an HbA_{1c} value of less than 6.5% without frequent hypoglycemia as therapeutic goal. For this, oral antidiabetics and insulin are used alone or in combination. This review summarizes the mode of action, the efficacy and the adverse effects of the therapeutic agents employed nowadays, and new pharmacologic approaches are also introduced.

Keywords: Oral antidiabetic therapy, insulin therapy, type 2 diabetes mellitus

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2007: Heft 5

— **Neue Arzneistoffe im Handel** —

INN	Handelsname	Indikation	Hersteller/Vertreiber	Einführung
Epoetin delta	Dynepo®	In menschlichen Zellen hergestelltes Epoetin. Dazu wird endogenes humanes Erythropoetin-Gen in einer humanen Zelllinie unter Verwendung von speziellen, genaktivierenden DNS-Sequenzen aktiviert. Indiziert zur Behandlung von Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	Shire	15.3.2007
Darunavir	Prezista®	Proteasehemmer der zusammen mit Ritonavir und in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Therapie von mehrfach vorbehandelten Patienten mit HIV-Infektion zugelassen ist, bei denen es mit mehr als einem Behandlungsschema zu einem Therapieversagen gekommen ist.	Janssen Cilag	15.3.2007
Exenatid	Byetta®	Inkretin-Mimetikum, das zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff zugelassen ist, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Antidiabetika keine angemessene Blutglucose-Kontrolle erzielt werden kann.	Lilly	1. 4. 2007
Betain	Cystadane	Zur adjuvanten Therapie der Homocystinurie	Orphan Europe	1. 4. 2007
Bupropion	Elontril®	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer zur Behandlung von Depressionen. Als Zyban ist Bupropion bereits zur Raucherentwöhnung im Handel	GlaxoSmith-Kline	1. 4. 2007
Sitagliptin	Januvia®	DPP-IV-Hemmer zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin bzw. Thiazolidindion, wenn Diät und Bewegung plus Metformin bzw. Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	MSD SHARP & DOHME	15. 4. 2007

Siehe auch www.arzneimitteltherapie.de > Neue Arzneistoffe

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tilidin bei Niereninsuffizienz?

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen

Ein 64-jähriger Patient soll wegen chronischer, starker Schmerzen mit einer Kombination aus Tilidin + Naloxon (Valoron® N) behandelt werden. Der Patient ist langjähriger Typ-2-Diabetiker und weist eine diabetische Nephropathie auf. Die Creatinin-Clearance beträgt 40 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche.

- Muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die eine Kombination von Tilidin + Naloxon erhalten, eine Dosisreduktion vorgenommen werden?
- Wie lautet die Empfehlung bei Dialyse-Patienten?
- Wie kann eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz berechnet werden?

Tilidin-Dosis bei Niereninsuffizienz reduzieren?

Tilidin ist ein potentes Opioidanalgetikum der WHO-Klasse II. Es handelt sich um ein analgetisch nicht wirksames Prodrug, dessen aktiver Metabolit, Nortilidin, durch Demethylierung in der Leber entsteht. Ein Großteil des Nortilidins wird bei oraler Aufnahme bereits bei der ersten Leberpassage (First-Pass-Metabolismus) gebildet. Die gleichzeitige Applikation des Opioid-Rezeptorantagonisten Naloxon hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Tilidin zu Nortilidin. Die orale Bioverfügbarkeit von Tilidin ist gering, sie beträgt etwa 6%. Es wird fast vollständig zu Nortilidin metabolisiert. Abhängig vom Applikationsweg werden etwa 1,6% (i.v.) bzw. <0,1% (p.o.) unverändert als Tilidin über die Nieren ausgeschieden. Nortilidin wird unter anderem zum inaktiven Bisnortilidin weiter metabolisiert. Nur etwa 3% werden als Nortilidin und etwa 5% als Bisnortilidin mit dem Urin ausgeschieden [1]. Die terminale Elimina-

tionshalbwertszeit von Nortilidin beträgt bei oraler Applikation etwa 3,3 bis 3,6 h und nach intravenöser Gabe etwa 4,9 h. Die entsprechenden Werte für Bisnortilidin sind 5 und 6,9 h.

In einer klinischen Studie, die vom Hersteller der fixen Kombination aus Tilidin und Naloxon durchgeführt wurde, zeigte sich, dass die Clearance von Tilidin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert ist (155 vs. 370 ml/min pro kg). Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten Nortilidin war bei Niereninsuffizienz leicht reduziert und die Halbwertszeit etwas verlängert [1]. Die AUC war jedoch mit der gesunder Probanden vergleichbar, die insgesamt gebildete Menge an Nortilidin war also unverändert.

In einer Studie mit Dialyse-Patienten wurde die Pharmakokinetik von Tilidin und seinen Metaboliten sowohl während des Dialyse-Prozesses als auch im Dialyse-freien Intervall bestimmt. Weniger als 1% der applizierten Dosis wurden im Dialysat in Form von Tilidin, Nortilidin oder Bisnortilidin gefunden. Der Dialyse-Vorgang beeinflusste die pharmakokinetischen Parameter von Tilidin und seinen Metaboliten nur unwesentlich [2].

Auf Grund der vorliegenden Daten, insbesondere zu dem therapeutisch relevanten Nortilidin, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisadjustierung notwendig. Dies trifft auch für Patienten zu, die aufgrund einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz dialysiert werden müssen.

? Muss bei Niereninsuffizienz die Tilidin-Dosis verringert werden?
Nein, bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich

! Muss bei Dialyse-Patienten die Tilidin-Dosis verringert werden?
Nein, bei Dialyse-Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich

Sollten Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder einer Dialyse-Behandlung andere Opioidanalgetika wie Tramadol, Oxycodon, Morphin oder Methadon erhalten, ist an eine Dosisreduktion zu denken [3].

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: wie berechnen?

Bei Niereninsuffizienz müssen Arzneistoffe mit *überwiegend renaler Ausscheidung* (14% der derzeitigen Arzneimittel) in ihrer Dosis angepasst werden. Dazu zählen beispielsweise Digoxin, Aminoglykosid-Antibiotika, Penicilline, Atenolol und Sotalol. Auch in den Fällen, in denen ein für Wirkungen und Nebenwirkungen verantwortlicher Metabolit überwiegend renal eliminiert wird, ist eine Dosisanpassung erforderlich. Ein solches Beispiel ist

Links zum Thema

<http://www.dosing.de>

Arzneimittel bei Niereninsuffizienz, Rechner zur Dosisbestimmung

<http://www.megru.unizh.ch/j3/module/normwerte.php?name=clearance>

Clearance, Online-Berechnung, weitere Links

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörike, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abt. Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen, E-Mail klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de

Tab 1. Q_o -Werte einiger wichtiger Arzneistoffe [4]

Arzneistoff	Q_o -Wert
Acetylsalicylsäure	1
Atenolol	0,12
Atorvastatin	>0,7
Digoxin	0,3
Felodipin	1
Losartan	0,95

Allopurinol, dessen Metabolit Oxipurinol überwiegend renal eliminiert wird. Um eine Entscheidung über eine Dosisanpassung treffen zu können, muss die Nierenfunktion des Patienten ermittelt (durch Bestimmung der Creatinin-Clearance oder durch Abschätzung der Creatinin-Clearance $[Cl_{Cr}]$ auf der Grundlage der Creatinin-Serumkonzentration) und die Elimination des Arzneistoffs charakterisiert werden.

Um den Anteil der extrarenalen Elimination von Arzneistoffen angeben zu

können, hat man das Konzept der Q_o -Werte eingeführt:

■ Q_o -Wert = 1 = 100% extrarenale Elimination

■ Q_o -Wert = 0,1 = 10% extrarenale Elimination

Liegt der Q_o -Wert eines Arzneistoffs, den ein niereninsuffizienter Patient erhalten soll, unter 0,5, ist in der Regel eine Dosisreduktion erforderlich (Tab. 1).

Zur Berechnung der Dosisanpassung oraler Arzneimittel wird die *individuelle Eliminationskapazität* Q ermittelt:

$$Q = Q_o + (Cl_{Cr} [ml/min]/100) \times (1 - Q_o)$$

Wird die Eliminationskapazität mit dem Faktor 100 multipliziert, gibt der Wert an, wie viel Prozent einer Erwachsenenendosis der Patient erhalten soll [4]. Die Dosisanpassung kann auch durch *Verlängerung des Dosierungsintervalls* (um $1/Q$) erfolgen. Hilfreich ist in diesem

Zusammenhang für die tägliche Praxis die Internetseite www.dosing.de [5]. Allerdings lässt sich dieses Verfahren nicht auf alle Patientensituationen und Arzneistoffe übertragen. Schwankende Nierenleistung oder Übergewicht werden bei diesem Konzept nur unzureichend berücksichtigt.

Literatur

1. Tegeder I, Geisslinger G, Lötsch J. Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz. Schmerz 1999;13:183–95.
2. Seiler KU, Jähnchen E, Trenk D, Brennscheidt U, Heintz B. Pharmacokinetics of tilidine in terminal renal failure. J Clin Pharmacol 2001;41:79–84.
3. Chan GI, Matzke GR. Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgetics. Drug Intell Clin Pharmacol 1987;21:773–83.
4. Engelen L, Schäfer C. Arzneitherapie bei Niereninsuffizienz. Dtsch Apoth Ztg 2006;44:4672–7.
5. Haefeli WE. Dosing, Hilfsmittel zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit: www.dosing.de

— Bücherforum —

Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen

Schnell- und Hintergrundinformationen zur Erkennung, Verlauf, Behandlung und Verhütung. Bearbeitet und herausgegeben von Reinhard Ludewig, Ralf Regenthal u. a. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. 10., überarbeitete und ergänzte Aufl. XVIII, 934 Seiten mit 73 Farbbildungen. Geb. 59,00 Euro.

Wenn ein Buch in der 10. Auflage erscheint, muss es besondere Qualitäten besitzen und sich durch spezielle Merkmale von anderen, ähnlichen Publikationen unterscheiden. Das Buch „Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen“ wurde neu aufgelegt und bringt Vorzüge mit, die es bereits auf den ersten Blick attraktiv erscheinen lassen. Ein handliches Format mit stabiler Bindung prädestinieren es für einen häufigen Gebrauch, der bei dem klar strukturierten und praxisorientierten Inhalt sicherlich erfolgt, wenn es erst einmal griffbereit im Regal steht.

Nach einem „Allgemeinen Teil“, in dem unter anderem die allgemeinen Maßnahmen bei Vergiftungen dargestellt werden, folgt ein „Spezieller Teil“, in dem Fremdstoffe aller Art in strikt alphabetischer Reihenfolge ge-

listet sind. Dieser umfasst zahlreiche Arzneistoffe, aber auch pflanzliche Inhaltsstoffe und Haushaltschemikalien. So beginnt die Liste mit „Abbeizmitteln“ und „ACE-Hemmern“ und endet mit „Zucker“ und „Zytostatika“. Bekanntlich ist alles „giftig“ und es kommt nur auf die Dosis an. Die einzelnen Texte sind gegliedert in vier Abschnitte: I. Substanzen, II. Toxikokinetik und -dynamik, III. Symptomatik und IV. Therapie, die eine rasche Orientierung ermöglichen.

Mehrere praktische Ergänzungen tragen zur Abrundung dieses Nachschlagewerks bei: Tabellen über therapeutische und toxische Arzneimittelkonzentrationen, Tabellen zu Bestimmung von Früchten und Samen, insgesamt 70 farbige Abbildungen von potenziell toxischen Pflanzen und Pilzen sowie Farbtafeln zur Bestimmung von Ecstasy-haltigen Tabletten.

Dieser Querschnitt zeigt, dass dieses Buch vielfältigen toxikologischen Fragen Rechnung trägt und dass es in keiner Apotheken- oder medizinischen Fachbibliothek fehlen sollte. Auf über 900 Seiten steht eine toxikologische Datensammlung zur Verfügung, die über fast alle relevanten Stoffe informiert. Natürlich gibt es auch Fragen,



die in diesem Buch nicht direkt beantwortet werden: vor einiger Zeit erlangte radioaktives Polonium große Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit im Zusammenhang mit dem Tod eines ehemaligen russischen Geheimdienstagenten in London. Die Toxizität von Polonium wird nicht spezifisch in diesem Buch besprochen, aber in einem mehrseitigen Abschnitt „Radioaktive Stoffe und ionisierende Strahlung“ findet der Leser genügend Informationen über die Toxizität radioaktiver Substanzen, um auch die Wirkungen des Alpha-Strahlers Polonium mit hinreichender Genauigkeit abschätzen zu können.

Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Berlin

Unbeabsichtigtes Absetzen einer Dauermedikation beim Schnittstellenübergang

Ein wirkstoffspezifisches Risiko?

Das Risiko für ein versehentliches Absetzen einer Dauermedikation bei Patienten, die aufgrund geplanter chirurgischer Eingriffe stationär im Krankenhaus aufgenommen werden müssen oder ambulant einbestellt werden, ist wirkstoffabhängig erhöht. So wurde in einer kanadischen Kohortenstudie gezeigt, dass bei Patienten, die einer Langzeitantikoagulation mit Warfarin bedürfen, ein deutliches Risiko dafür bestand, dass die Therapie unbeabsichtigt nach dem chirurgischen Eingriff nicht weitergeführt wurde. Für die Dauermedikation mit CSE-Hemmern und Betablockern zur topischen Anwendung am Auge konnte kein erhöhtes Risiko festgestellt werden.

Eine häufige Quelle für Medikationsfehler stellt der Schnittstellenübergang, also der Übergang zwischen verschiedenen Versorgungsebenen im Gesundheitswesen, dar. Ein vermeidbarer Fehler ist in diesem Zusammenhang das Absetzen einer Dauermedikation der Patienten im Krankenhaus, die bei oder nach der Entlassung nicht wieder aufgenommen und fortgesetzt wird. Dies kann insbesondere bei älteren Patienten, die häufig einer oder mehrerer Dauermedikation(en) bedürfen und zudem häufig von verschiedenen Institutionen im Gesundheitswesen versorgt werden oder Hilfe in Anspruch nehmen, zu einem nicht unerheblichen gesundheitlichen Risiko führen. In einer kanadischen bevölkerungs-basierten Kohortenstudie wurde daher

die Gefährdung älterer Patienten durch Medikationsfehler bei einem solchen Schnittstellenübergang untersucht. Gewählt wurde hierzu das möglicherweise unbeabsichtigte Absetzen einer Langzeitmedikation nach geplanten chirurgischen Eingriffen.

Methode

Mit den Daten verschiedener Datenbanken des Gesundheitssystems, in denen beispielsweise alle Verschreibungen an Patienten im Alter von über 65 Jahren oder alle Krankenhausaufenthalte und Interventionen erfasst werden, wurden im Zeitraum April 1997 bis September 2002 Personen ermittelt, die älter als 66 Jahre sind und über bereits mindestens ein Jahr mit Warfarin, CSE-Hemmern oder Betablo-

ckern zur topischen Applikation am Auge behandelt wurden.

Diese Arzneistoffe und Arzneistoffklassen wurden gezielt gewählt, um folgende Aspekte unterschiedlicher Behandlungsregime in die Untersuchung einzuschließen:

- Warfarin muss meist aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos vor chirurgischen Eingriffen abgesetzt werden und die Therapie so anschließend wieder neu angesetzt werden, was eine Fehlerquelle darstellt
- CSE-Hemmer müssen dagegen vor einer Operation nicht abgesetzt werden; hier besteht die Fehlerquelle darin, dass die Therapie fortgesetzt werden muss
- Ophthalmika wie hier die topischen Betablocker repräsentieren beispielhaft Arzneimittel, die von be-

Tab. 1. Patientendaten (Auswahl) und Häufigkeit von unbeabsichtigt nicht fortgesetzter Dauermedikation bei älteren Patienten, die seit mindestens einem Jahr Warfarin oder CSE-Hemmer einnehmen oder topisch Betablocker am Auge applizieren und sich einer chirurgischen Intervention (ambulant oder mit stationärer Aufnahme) unterziehen mussten, im Vergleich zu Patienten, die keine Operation benötigten (Kontrollgruppe)

	Warfarin			CSE-Hemmer			Topische Betablocker		
	Stationäre Patienten (n=527)	Ambulante Patienten (n=17 052)	Kontrollgruppe (n=27 641)	Stationäre Patienten (n=3 392)	Ambulante Patienten (n=57 008)	Kontrollgruppe (n=95 772)	Stationäre Patienten (n=466)	Ambulante Patienten (n=11 716)	Kontrollgruppe (n=20 204)
Alter am Indextag*, Median [Jahre] (Interquartilenrange)	75 (71-79)	77 (73-81)	77 (73-82)	73 (70-76)	73 (70-77)	74 (71-78)	76 (72-80)	77 (73-82)	78 (73-83)
Frauen [n]	241 (46%)	7 343 (43%)	14 027 (51%)	2 050 (60%)	29 035 (51%)	54 101 (56%)	297 (64%)	6 674 (57%)	12 647 (63%)
Therapieabbrüche [n]	60 (11,2%)	1 275 (7,5%)	1 326 (4,8%)	136 (4,0%)	2 198 (3,9%)	3 713 (3,9%)	39 (8,4%)	1 038 (8,9%)	1 558 (7,9%)

*Patienten mit stationärer Aufnahme=Tag der Entlassung; Ambulante Patienten=Tag des Eingriffs; Patienten ohne chirurgische Intervention=randomisiert ermittelter Tag innerhalb des Studienzeitraums

Tab. 2. Studienergebnis: Risiko für einen Therapieabbruch in den ersten 6 Monaten nach einem chirurgischen Eingriff (ambulant oder stationär) bei Patienten, die seit mindestens einem Jahr Warfarin oder CSE-Hemmer einnahmen oder Betablocker topisch am Auge anwendeten, im Vergleich zu Patienten, die ebenfalls einer solchen Medikation aber, keiner Operation bedurften

Gruppe*	Risiko für einen Therapieabbruch Adjustiertes Odds-Ratio ⁺ (95%-Konfidenzintervall)		
	Warfarin	CSE-Hemmer	Topische Betablocker
Stationäre Aufnahme für geplanten chirurgischen Eingriff	2,6 (2,0-3,4)	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,8-1,5)
Ambulanter chirurgischer Eingriff	1,6 (1,4-1,7)	1,0 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,2)

*Vergleichsgruppe war jeweils die Gruppe der Patienten, die keiner chirurgischen Intervention bedurften

⁺ Adjustiert nach Alter, Geschlecht, Einkommen, Anzahl verschriebener Arzneimittel, Aufsuchen eines Hausarztes, Internisten oder anderer Fachärzte

stimmten Fachärzten verordnet werden, die normalerweise nicht in die Versorgung von Patienten einbezogen werden, sofern diese aus disziplinfremden Gründen im Krankenhaus behandelt werden müssen. Die Patienten wurden in drei verschiedene Gruppen eingeteilt (Tab. 1):

- Patienten, die aufgrund eines chirurgischen Eingriffs stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden
- Patienten, die ambulant operiert wurden
- Patienten ohne chirurgische Intervention

Untersucht wurde, wie häufig bei den stationär aufgenommenen Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der Entlassung die Dauermedikation nicht fortgesetzt wurde im Vergleich zur Häufigkeit im gleichen Zeitraum bei Patienten, die ambulant operiert wurden oder keine Intervention erhielten.

Ergebnisse

Es zeigte sich, dass Patienten, die eine Langzeitantikoagulation mit Warfarin erhielten und sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, ein erhöhtes Risiko für einen Therapieabbruch innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Eingriff hatten; dies galt sowohl für Patienten, die stationär aufgenommen werden mussten, als auch

für Patienten, die ambulant operiert wurden (Tab. 2).

Bei Patienten, die CSE-Hemmer einnahmen oder Betablocker topisch applizierten und operiert werden mussten, konnte im Vergleich zu Patienten, die keiner Operation bedurften, kein erhöhtes Risiko festgestellt werden.

Dementsprechend war das Risiko für einen Therapieabbruch nur bei Patienten, die Warfarin als Langzeitmedikation einnahmen, durch einen chirurgischen Eingriff mit stationärer Aufnahme erhöht. Es war mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten, die nicht operiert wurden; bei ambulanten Operationen war ihr Risiko mehr als anderthalbfach erhöht.

Für die Therapie mit CSE-Hemmern oder topischen Betablockern konnte demgegenüber kein erhöhtes Risiko festgestellt werden. Dies könnte daran liegen, dass die orale Antikoagulation vor chirurgischen Eingriffen abgesetzt wird, um das Blutungsrisiko zu reduzieren, und es daher nach erfolgter Operation einer aktiven Wiederaufnahme der Therapie bedarf, wobei Arzt und Patient gleichermaßen gefordert sind. So könnte das Risiko auch für andere Arzneistoffklassen wie Thrombozytenfunktionshemmer, die ebenfalls abzusetzen wären, in gleicher Weise erhöht sein.

Schlussfolgerung

Das Bewusstsein für Fehler in der Arzneimitteltherapie, insbesondere bei bestimmten Arzneistoffklassen, durch einen Wechsel in den verschiedenen Versorgungsebenen des Gesundheitswesens muss gestärkt werden. Beispielsweise sollte so ein Aufenthalt im Krankenhaus nicht dazu führen, dass die Therapie der Patienten verschlechtert wird, sondern vielmehr dazu dienen, sie gegebenenfalls zu optimieren oder aber die Compliance zu fördern. Das Risiko der in dieser Studie untersuchten unbeabsichtigten Therapieabbrüche kann durch eine bessere schnittstellenübergreifende Kommunikation zwischen Klinikärzten, Pflege, Niedergelassenen, Apothekern und Patienten reduziert werden.

Einschränkend ist zu diesen Studienergebnissen zu sagen, dass beispielsweise durch die retrospektive Analyse von Patientendaten aus Datenbanken klinische Angaben zu möglichen Gründen für einen Therapieabbruch nicht berücksichtigt wurden. Auch könnte unter anderem die unterschiedliche Art der chirurgischen Eingriffe das Therapieergebnis beeinflusst haben, so wurden bei den Operationen, die einen stationären Aufenthalt erforderten, transurethrale Prostataresektionen, Hysterektomie sowie künstlicher Knie- und Hüftgelenkersatz berücksichtigt, bei den ambulanten Operationen waren dies zum Beispiel Cholezystektomie, intraokulare Linsenextraktion und Leistenbruch-Operation.

Quelle

Bell CM, et al. Potentially unintended discontinuation of long-term medication use after elective surgical procedures. Arch Intern Med 2006;166:2525-31.

am

■ Migräne und Clusterkopfschmerz

■ Reflux-assoziiierter Husten

Therapie der Migräneattacke

„Triptane“ sind nicht gefährlich

Eine große epidemiologische Studie aus Holland zeigt, dass die Einnahme von 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten („Triptanen“) zur Behandlung von Migräneattacken das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht. Die Einnahme von Ergotamin geht allerdings mit einem leicht erhöhten Risiko für solche Komplikationen einher.

Hintergrund

Serotonin-Rezeptoragonisten sind immer noch mit dem Vorurteil behaftet, dass sie das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall erhöhen. Dies wird auch immer noch als Entschuldigung benutzt, um die Verschreibung von Serotonin-Rezeptoragonisten zu vermeiden. Die holländischen Kollegen haben eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, um zu untersuchen, ob bei Patienten, die häufiger Serotonin-Rezeptoragonisten und Mutterkornalkaloide einnehmen, das Risiko vaskulärer Erkrankungen erhöht ist.

Studiendesign und Ergebnis

In Holland gibt es eine Datenbank, die die Verschreibungen von 950 000 Holländern erfasst. Diese Daten können dann mit einem Diagnoseregister in

Holland abgeglichen werden. Für die vorliegende Studie wurden Patienten identifiziert, die zwischen 1990 und 2002 mehr als ein Rezept für einen Serotonin-Rezeptoragonisten oder ein Mutterkornalkaloid erhielten. Für jeden dieser Patienten wurden vier alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollen ermittelt. Auf diese Weise wurden 29 672 Patienten identifiziert, die mehr als ein Rezept für einen Serotonin-Rezeptoragonisten oder ein Mutterkornalkaloid erhalten hatten. Von diesen hatten 188 vaskuläre Ereignisse erlitten. Darunter waren 50 zerebrovaskuläre und 124 kardiovaskuläre Ereignisse. Eine logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die Einnahme von Serotonin-Rezeptoragonisten, aber auch eine zu häufige Einnahme von Serotonin-Rezeptoragonisten, kein

Risikofaktor für ischämische Erkrankungen war. Im Gegensatz dazu führte die häufige Einnahme von Ergotamin-derivaten eindeutig zu einer erhöhten Rate an vaskulären Erkrankungen.

Kommentar

Diese holländische Studie ist wichtig, da sie wie andere Studien zuvor zeigt, dass die Einnahme von Serotonin-Rezeptoragonisten, sogar die regelmäßige Einnahme von Serotonin-Rezeptoragonisten, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht erhöht. Dies gilt auch für das Schlaganfallrisiko. Im Gegensatz dazu hat die häufige Einnahme von Mutterkornalkaloiden eindeutig ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse. Diese Ergebnisse unterstützen die Tatsache, dass in Deutschland ein Serotonin-Rezeptoragonist in der Zwischenzeit freiverkäuflich erhältlich ist.

Quelle

Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HGM, Tijssen CC, et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128–34.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Clusterkopfschmerz

Zolmitriptan: Nasale Applikation wirksam und sicher

Zolmitriptan als Nasenspray ist hochwirksam bei der Behandlung der Schmerzattacken beim Clusterkopfschmerz, so das Ergebnis einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie.

Hintergrund

Der Clusterkopfschmerz ist ein seltenes Syndrom bei dem es zu heftigen

Attacken von Kopf- und Gesichtsschmerzen kommt, die 30 Minuten bis drei Stunden anhalten, streng einsei-

tig sind, von unerträglicher Intensität und die mit Augentränen und Nasenlaufen einhergehen. Bisher stehen für die Behandlung von Clusterattacken nur die Inhalation von 100%igem Sauerstoff und subkutanes Sumatriptan (Imigran®) zur Verfügung. Intranasales Sumatriptan ist ebenfalls wirksam, aber bisher hierfür nicht zugelassen.

Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von Zolmitriptan-Nasen-

spray (AscoTop nasal®) in der Behandlung von Clusterattacken untersucht. In die Studie wurden 92 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren aufgenommen. Es handelte sich um 80 Männer und 12 Frauen. Die Cross-over-Studie wurde Plazebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt. Die Patienten behandelten drei konsekutive Clusterattacken entweder mit Plazebo, 5 mg Zolmitriptan oder 10 mg Zolmitriptan als Nasenspray. Der primäre Endpunkt war die Besserung der Kopfschmerzen nach 30 Minuten. Für die Intention-to-treat-Analyse standen 69 Patienten zur Verfügung.

Ergebnis

Die Besserung der Kopfschmerzen nach 30 Minuten betrug bei Plazebo 21%, bei 5 mg Zolmitriptan 40% und bei 10 mg Zolmitriptan 62%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Ergebnisse waren für Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz deutlich besser als für Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz. Probleme mit Nebenwirkungen gab es nicht.

Kommentar

Diese außerordentlich wichtige Studie belegt zum ersten Mal Plazebo-kontrolliert, dass auch

Zolmitriptan-Nasenspray zur Behandlung von Clusterattacken wirksam und gut verträglich ist. Damit steht für alle Patienten eine wirksame Therapieform zur Verfügung, die keine Injektion wie bei Sumatriptan erforderlich macht. Der Spray ist aber bisher für diese Indikation noch nicht zugelassen.

Quelle

Cittadinie E, May A, Straube A, Evers S, et al. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache. A randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study. Arch Neurol 2006;63:1537-42.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Reflux-assoziiertes Husten

Helfen Protonenpumpenhemmer?

Bei Patienten mit chronischem Husten, der eindeutig auf einen gastroösophagealen Reflux zurückzuführen ist, kann ein Therapieversuch mit Protonenpumpenhemmern lohnen.

Bei bis zu 40% aller Patienten mit einem chronischen, unspezifischen Husten kann ein gastroösophagealer Reflux die Ursache sein. Internationale Leitlinien empfehlen eine empirische Refluxbehandlung über drei bis sechs Monate, obwohl die Studienlage nicht eindeutig ist. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde die Wirksamkeit von Therapeutika gegen gastroösophagealen Reflux untersucht.

Design

Die systematische Übersicht wurde entsprechend den Cochrane-Vorgaben für systematische Übersichtsarbeiten durchgeführt. In den gängigen Literaturdatenbanken von Cochrane, Medline und Embase sowie in Referenzartikeln von Übersichtsarbeiten wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien zur Behandlung von Husten mit Anti-Reflux-Medikamenten bei Erwachsenen und Kindern ohne eine primäre Lungenerkrankung gesucht. Die Studien wurden dann von zwei unabhängigen Reviewern nach einem vorgegeben Schema zusammengefasst.

Ergebnisse

Elf Studien wurden in die Auswertung einbezogen. Bis auf eine Studie waren alle Studien monozentrisch. Die eine

Multicenterstudie war eine von der Industrie unterstützte Untersuchung. Eine Metaanalyse wurde mit fünf Studien an Erwachsenen durchgeführt, in denen Protonenpumpenhemmer mit Plazebo verglichen worden waren. Allerdings variierten die Dosierung und die Häufigkeit der Einnahme deutlich. Die Patienten aller Studien hatten einen Reflux-assoziierten Husten, die Refluxsymptome wurden bei den meisten Studien aber nicht Leitlinienkonform diagnostiziert.

Insgesamt ergaben in der Metaanalyse alle Endpunkte eine Überlegenheit der Protonenpumpenhemmer: Das Odds-Ratio für den primären Endpunkt, das Nichtansprechen der Therapie, betrug 0,24, die Number needed to treat 5.

Beim sekundären Endpunkt durchschnittlicher „Husten-Score“ betrug die Differenz am Ende der Studie im Mittel zwischen Protonenpumpenhemmer und Plazebo -0,51. Der Unterschied der Veränderung des Husten-Scores am Studienende betrug -0,29.

Bei einer Analyse der Subgruppen waren die Erfolge bei Patienten mit einem chronischen Husten größer, wenn dieser eindeutig mit einem Reflux assoziiert war. In keiner der Studien wurden relevante Nebenwirkungen berichtet.

Fazit und Diskussion

Bei manchen erwachsenen Patienten mit Reflux-assoziiertem Husten kann eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern die Symptomatik bessern. Allerdings sind die therapeutischen Erfolge und die Ansprechraten längst nicht so groß, wie es die internationalen Leitlinien und Kohortenstudien vermuten lassen. Die Übersichtsarbeit zeigt aber auch einen starken Plazeboeffekt bei dieser Indikation – immerhin 85%.

Die Autoren halten es aufgrund der Ergebnisse für gerechtfertigt, bei Patienten mit chronischem Husten, Reflux und gastrointestinalen Beschwerden eine empirische Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer einzuleiten. Bei Patienten mit unspezifischem chronischen Husten und fehlender gastral Symptomatik sollte der Verdacht auf einen Reflux-bedingten Husten aber objektiviert und der Reflux entsprechend internationalen Richtlinien diagnostiziert werden. Außerdem sollte auch daran gedacht werden, dass Protonenpumpenhemmer Husten auch induzieren können.

Quelle

Chang AB, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. BMJ 2006;332:11-4.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pharmakoökonomie

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Kosteneffizienz einer lebenslangen Simvastatin-Therapie

Die lebenslange Therapie mit einem Simvastatin-Generikumpräparat (40 mg/Tag) ist für Patienten verschiedener Risiko- und Altersstufen kostensparend, d. h., die durch die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse gesunkenen Krankenhauskosten überwiegen die Kosten dieser medikamentösen Dauertherapie. Dies ergab die Extrapolation der Daten der Heart Protection Study über die 5-jährige Studiendauer hinaus.

Hintergrund

Eine Therapie mit CSE-Hemmern senkt die Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Gefäßverschlüsse) bei Patienten mit verschiedenen Risikoprofilen. Angesichts begrenzter Ressourcen der Gesundheitssysteme ist eine seriöse Beurteilung der Kosteneffizienz einer solchen Therapie notwendig.

Analyse

Bei der in Großbritannien durchgeführten Heart Protection Study wurden die Kosten für Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Er-

eignisse mit den Kosten einer Simvastatin-Therapie verglichen. 20 536 Frauen und Männer zwischen 40 und 80 Jahren mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus und einem Gesamtcholesterol-Wert von mindestens 135 mg/dl erhielten über einen Zeitraum von 5 Jahren randomisiert täglich entweder 40 mg Simvastatin oder Plazebo. Die 5-jährige Studiendauer war allerdings für eine angemessene Bestimmung der Kosteneffizienz, die üblicherweise in Kosten pro gewonnenem Lebensjahr angegeben wird, zu kurz. Aus diesem Grund wurde ein Modell hinzugezogen, um die jährlichen kardiovaskulären Er-

eignisraten und Therapiekosten über den 5-jährigen Beobachtungszeitraum hinaus extrapolieren zu können. Den mit Hilfe des Markov-Modells ermittelten Prognosen wurde ein Preis von 4,87 £ (7 €) für eine 28-Tages-Packung eines 40-mg-Simvastatin-Generikumpräparats zugrunde gelegt.

Ergebnis

Die einmal tägliche, lebenslange Gabe dieses 40-mg-Simvastatin-Generikumpräparats war, mit einer Ausnahme, für alle Risiko- und Altersgruppen der in die Heart Protection Study eingeschlossenen Personen kostensparend (Tab. 1). Dieser kostensparende Effekt nahm mit zunehmendem Alter und abnehmendem kardiovaskulärem Risiko ab. Für Personen, die zu Beginn der Therapie 70 Jahre oder älter waren und ein 5-Jahres-Risiko eines schwerwiegenden vaskulären Ereignisses von lediglich 12% hatten, war die Therapie zwar nicht mehr kostensparend, aber äußerst kosteneffizient (80 £ pro gewonnenem Lebensjahr, 110 £ pro lebensqualitätskorrigiertem gewonnenem Lebensjahr). Wurde der Modellberechnung allerdings das Originalpräparat zu einem Preis von 29,69 £ zugrunde gelegt, war die Therapie für keine Alters- oder Risikogruppe mehr kostensparend.

Für ältere (85 Jahre) und jüngere (35 Jahre) Personen als die in die Heart Protection Study eingeschlossenen ergab die Extrapolation entweder eine Kostenersparnis oder eine gute Kosteneffizienz (Tab. 2). Selbst für 85-Jährige mit einem 5-Jahres-Risiko eines schwerwiegenden vaskulären Ereignisses von lediglich 5% ergab sich noch eine gute Kosteneffizienz von weniger als 2 500 £ pro gewonnenem Lebensjahr.

Zusammenfassung, Kommentar

Wie alle Modelle ist auch das Markov-Modell eine Vereinfachung der Realität, so wurde zum Beispiel eine vollständige Compliance bei der Simvastatin-Therapie vorausgesetzt. Dennoch lässt diese Analyse folgende Aussage zu: Eine lebenslange Therapie mit Simva-

Tab. 1. Kosten pro lebensqualitätsadaptiertem gewonnenem Lebensjahr [£] für die Behandlung mit Simvastatin (40 mg/Tag) bei vollständiger Compliance für in die Heart Protection Study eingeschlossene Personen [nach Heart Protection Study Collaborative Group 2006]

	5-Jahres-Risiko eines schwerwiegenden vaskulären Ereignisses zu Beginn der Behandlung				
	12%	18%	22%	28%	42%
Lebenslange Therapie: Simvastatin-Generikum*					
Alter zu Beginn [Jahre]					
40-49	-580	-1 140	-1 280	-1 310	-1 270
50-59	-500	-830	-890	-990	-930
60-69	-200	-480	-530	-580	-530
≥ 70	110	-100	-220	-250	-190
Lebenslange Therapie: Simvastatin-Original					
Alter zu Beginn [Jahre]					
40-49	9260	6010	4710	3620	2610
50-59	8720	6170	4900	3870	2860
60-69	8470	6430	5230	4190	3040
≥ 70	8910	6910	5740	4610	3340

*Lebensqualitätskorrigierte Werte

Negative Werte geben Kostenersparnis an. 1 £ = 1,5 €
28-Tages-Packung: Generikum 4,87 £, Original 29,69 £.

Tab. 2. Kosteneffizienz der Behandlung mit einem Simvastatin-Generikum (40 mg/Tag) für fiktive Patientengruppen [nach Heart Protection Study Collaborative Group 2006]

	5-Jahres-Risiko eines schwerwiegenden vaskulären Ereignisses zu Beginn der Behandlung			
	5%	10%	20%	40%
Kosten [£] pro lebensqualitätskorrigiertem gewonnenem Lebensjahr				
Alter zu Beginn [Jahre]				
35	580*	-460*	-1 370*	-2 060*
45	430*	-480	-1 210	-1 600
55	550*	-280	-900	-1 070
65	930*	70	-510	-590
75	1 740*	650	-50	-140
85	3 740*	1 870*	690*	420*

*Kategorien von Patienten, die in der Heart Protection Study nicht vertreten waren.

Negative Werte geben Kostenersparnis an. 1 £ = 1,5 €. 28-Tages-Packung Generikum 4,87 £.

statin zum derzeitigen Generika-Preis ist kostensparend oder kosteneffizient, und zwar für mehr Risikopatienten, als bisher gemäß aktuellen Leitlinien mit einem CSE-Hemmer behandelt werden.

Quellen

Heart Protection Study Collaborative Group. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from randomised trial of 20 536 people. *BMJ* 2006;333:1145-48.

Heart Protection Study Collaborative Group. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20 536 individuals. *Lancet* 2005;365:1779-85.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Aus Forschung & Entwicklung

Diabetes mellitus Typ 2

DPP-IV-Hemmer Sitagliptin – viel versprechend

Der DPP-IV-Hemmer Sitagliptin führte sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin oder Pioglitazon bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer deutlichen Verbesserung der glykämischen Kontrolle. Entsprechend dem Wirkungsmechanismus, der Steigerung der Spiegel von aktivem GLP-1, welches als Inkretin Glucose-abhängig zu einer gesteigerten Insulin-Sekretion durch die pankreatischen Beta-Zellen führt, war das Hypoglykämie-Risiko nicht erhöht. Aktuelle Daten der klinischen Entwicklung wurden bei einem von MSD Sharp & Dohme veranstalteten Symposium im Rahmen der 42. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Kopenhagen im September 2006 vorgestellt.

Bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird eine normnahe Einstellung der Blutzucker-Werte angestrebt, die entsprechenden Zielwerte der Deutschen Diabetesgesellschaft sind 80 bis 120 mg/dl für präprandiale oder Nüchternblutzucker-Werte und <6,5% für den HbA_{1c}-Wert. Kann dieses Ziel nicht mit einer Lebensstilumstellung bei den Patienten erreicht werden, ist eine zusätzliche medikamentöse Therapie notwendig. Denn durch die konsequente glykämische Kontrolle kann das Risiko für Folgeerkrankungen und Kompli-

kationen gesenkt werden. Allerdings wird das Fortschreiten der Erkrankung nicht gestoppt, wie aus Ergebnissen der UKPDS hervorgeht: Nüchternblutzucker- und HbA_{1c}-Wert verschlechtern sich im Verlauf, die Beta-Zellfunktion nimmt ab.

Eine neue Klasse antidiabetisch wirksamer Arzneistoffe setzt hier an: Arzneistoffe, die den Inkretin-Effekt verstärken, können die Funktion pankreatischer Beta-Zellen, das heißt die Glucose-abhängige Insulin-Sekretion, steigern. Dieses neue Wirkungsprinzip basiert auf der Beobachtung, dass bei

Zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2
siehe Seite 175

Typ-2-Diabetikern der Inkretin-Effekt vermindert ist, was bedeutet, dass bei den Patienten nach oraler Glucose-Gabe im Vergleich zur intravenösen Gabe von Glucose keine rasche und deutliche Steigerung der Insulin-Sekretion festgestellt werden kann. Bei Gesunden werden postprandial Dünndarmhormone – „Gastric inhibitory peptide“ und „Glucagon-like-peptide-1“ (GIP bzw. GLP-1, Inkretine) – freigesetzt, die die Insulin-Sekretion der Beta-Zellen steigern.

Die Ursache für den verminderten Inkretin-Effekt scheint unter anderem eine verminderte GLP-1-Sekretion und eine verminderte Sensitivität der Beta-Zellen gegenüber GLP-1 zu sein. Dem kann aktuellen Daten zufolge durch die Hemmung der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) begegnet werden. Die DPP-IV sorgt für einen außerordentlich raschen Abbau von endogenem GLP-1. DPP-IV-Hemmer bewirken daher eine Erhöhung der endogenen Spiegel an aktivem GLP-1.

Die klinische Entwicklung des oralen DPP-IV-Hemmers Sitagliptin ist bereits weit vorangeschritten. Die pharmako-

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten von Sitagliptin [nach Herman G, et al. 2006]

Pharmakokinetik: dosisabhängig, keine Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme
Bioverfügbarkeit: 87 %
Verteilungsvolumen: 198 l
Halbwertszeit: 10-12 h (ermöglicht einmal tägliche Gabe)
Plasmaproteinbindung: gering (38%)
Metabolismus: zu einem geringen Anteil über Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 und CYP2C8
Elimination: überwiegend unverändert über die Nieren (Substrat für P-Glykoprotein)
Wechselwirkungen: bislang keine bedeutenden Hinweise

kinetischen Daten sind in **Tabelle 1** zusammengestellt.

Monotherapie

In zwei randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Phase-III-Studien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Sitagliptin-Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über den Zeitraum von 18 bzw. 24 Wochen untersucht. In beiden Studien erhielten die Patienten (n=512 bzw. n=741), die nach einer zweiwöchigen einfachblinden „Run-in“-Phase – in der sie Plazebo erhielten – einen HbA_{1c}-Wert im Bereich von ≥ 7 und $\leq 10\%$ aufwiesen, entweder 100 bzw. 200 mg Sitagliptin täglich oder Plazebo.

Die Kriterien für die Wirksamkeit der Behandlung waren der Einfluss auf den HbA_{1c}-Wert sowie Nüchtern- und postprandiale Blutzucker-Spiegel.

In beiden Studien wurde der HbA_{1c}-Wert durch die Gabe von Sitagliptin im Vergleich zur Plazebo-Gabe *signifikant gesenkt*:

- Nach 18 Wochen sank der HbA_{1c}-Wert von durchschnittlich 8,1% Plazebo-korrigiert um 0,60 Prozentpunkte in der 100-mg- und um 0,48 Prozentpunkte in der 200-mg-Gruppe (jeweils $p < 0,001$)
- Nach 24 Wochen zeigte sich eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts von im Mittel 8,0% Plazebo-korrigiert um 0,79 bzw. 0,94 Prozentpunkte in der 100-mg- bzw. der 200-mg-Gruppe (jeweils $p < 0,001$)

Bei Patienten mit einem *höheren Ausgangs-HbA_{1c}-Wert* ($\geq 9\%$) zeigte sich die-

ser Effekt *stärker* als bei Patienten mit niedrigerem Ausgangswert (z. B. $< 8\%$). Die Nüchtern- und die postprandialen (sofern Daten der 18-wöchigen Studie vorlagen, n=180) Blutzucker-Spiegel konnten in beiden Studien durch die Therapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo signifikant gesenkt werden (**Tab. 2**). Weiterhin wurde in beiden Studien eine *Verbesserung der Beta-Zellfunktion* festgestellt, beispielsweise gemessen an einem signifikant niedrigeren Proinsulin-Insulin-Verhältnis. Die Therapie wurde gut vertragen, es wurde keine deutliche Zunahme von Hypoglykämien und gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet. Die Patienten nahmen in allen Studiengruppen leicht ab. In der 24-wöchigen Studie wurde in der Plazebo-Gruppe eine gegenüber den Sitagliptin-Gruppen signifikante Gewichtsreduktion festgestellt (-1,1 kg bei Gabe von Plazebo vs. -0,2 und -0,1 kg bei der Gabe von 100 mg bzw. 200 mg Sitagliptin, $p < 0,01$).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen Sita-

gliptin-Dosierungen ausfindig gemacht werden.

Kombination mit Metformin oder Pioglitazon

Neue Ergebnisse zur Kombinationstherapie mit Sitagliptin bei Typ-2-Diabetikern, bei denen bislang keine zufrieden stellende Einstellung des Blutzucker-Spiegels erreicht wurde (HbA_{1c}-Wert ≥ 7 und $\leq 10\%$), liegen aus zwei randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien vor:

- Kombination mit Metformin (n=701): 100 mg Sitagliptin täglich wurden über 24 Wochen zusätzlich zu einer laufenden Metformin-Therapie gegeben (≥ 1500 mg/d, maximal wirksame Dosis)
- Kombination mit Pioglitazon (n=353): 100 mg Sitagliptin pro Tag wurden über 24 Wochen zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon (stabile Dosierung seit 8 bis 14 Wochen) gegeben

In beiden Studien konnte durch die zusätzliche Gabe von Sitagliptin eine signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Werts

Tab. 2. Einfluss der Sitagliptin-Therapie auf Nüchtern- und postprandiale Blutzucker-Spiegel (angegeben ist die durchschnittliche Plazebo-korrigierte Änderung gegenüber der Ausgangssituation) [nach Raz I, et al 2006; Schnier P, et al. 2006]

	100 mg Sitagliptin	200 mg Sitagliptin
Reduktion der Nüchtern-Blutzucker-Spiegel:		
nach 18 Wochen	-1,09 mmol/l*	-0,94 mmol/l*
nach 24 Wochen	-1,0 mmol/l*	-1,2 mmol/l*
Reduktion der postprandialen Blutzucker-Spiegel (2 h nach einer Mahlzeit):		
nach 18 Wochen	-2,57 mmol/l*	-2,92 mmol/l*
nach 24 Wochen	-2,6 mmol/l*	-3,0 mmol/l*

* signifikant im Vergleich mit Plazebo (jeweils $p < 0,001$)

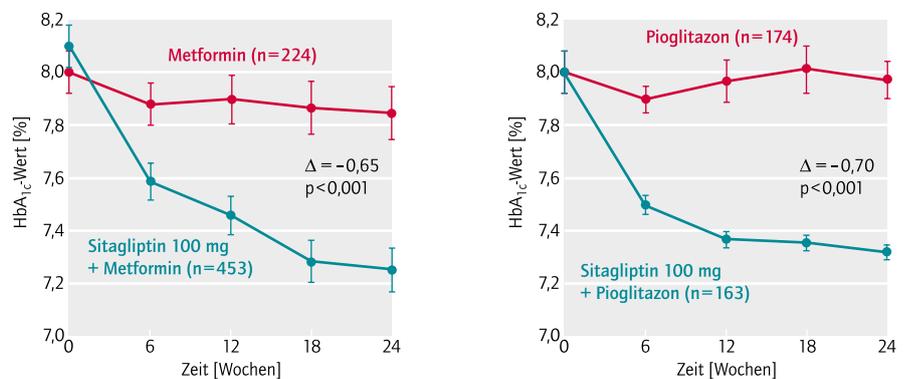


Abb. 1. Einfluss der zusätzlichen Sitagliptin-Gabe (100 mg täglich) zu einer bereits laufenden Therapie mit Metformin oder Pioglitazon auf den HbA_{1c}-Wert von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung, Plazebo-korrigierte Veränderung gegenüber der Ausgangssituation) [nach Rosenstock J, et al 2006; Charbonnel B, et al. 2006]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nach 24 Wochen im Vergleich zur Ausgangssituation gezeigt werden (Abb. 1). Weiterhin erreichte ein *signifikant größerer Anteil* der Patienten, die zusätzlich Sitagliptin erhielten, den HbA_{1c} -Zielwert von $<7\%$ (47 vs. 18% in der Sitagliptin-Metformin-Studie und 45 vs. 23% in der Sitagliptin-Pioglitazon-Studie; jeweils $p < 0,001$).

Die Kombinationstherapie führte zu einer deutlichen Reduktion im Nüchtern-Blutzucker-Spiegel; bei der Sitagliptin-Metformin-Kombinationstherapie wurde auch über eine deutliche Reduktion postprandialer Blutzucker-Spiegel berichtet. Außerdem wurde mit der Kombinationstherapie eine *signifikante Verbesserung* der Beta-Zellfunktion beobachtet (z. B. niedrigeres Proinsulin-Insulin-Verhältnis).

Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin erhöhte das Risiko für Hypoglykämien nicht, auch gastrointestinale Nebenwirkungen traten nicht *signifikant häufiger* auf. Es wurde kein zusätzlicher Effekt auf das Körpergewicht der Patienten festgestellt.

In einer weiteren Phase-III-Studie über 52 Wochen konnten die *positiven Effekte* der Kombinationstherapie mit Sitagliptin *bestätigt* werden. Die eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker ($n=1172$), die zusätzlich zu einer Metformin-Therapie (stabile Dosis ≥ 1500 mg/d) randomisiert 100 mg Sitagliptin oder bis zu 20 mg Glipizid täglich erhielten, zeigten eine mit der aktiven Kontrolle *vergleichbare Einstellung* des Blutzucker-Spiegels, gemessen an der durchschnittlichen Reduktion des HbA_{1c} -Werts gegenüber der Ausgangssituation um 0,67 Prozentpunkte in beiden Gruppen ($p < 0,001$ gegenüber der Ausgangssituation). 62,8% der Patienten in der Sitagliptin-Metformin-Gruppe und 58,9% der Patienten in der Glipizid-Metformin-Gruppe erreichten einen HbA_{1c} -Wert $<7\%$.

Die eingeschlossenen Patienten litten seit durchschnittlich 6 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 und hatten bislang nicht ausreichend von der Gabe von Metformin profitiert: Der mittlere HbA_{1c} -Wert lag zu Studienbeginn bei 7,5%.

Auffallend war der deutlich unterschiedliche Effekt auf das Körpergewicht der Patienten: Die Gewichtsreduktion bei Patienten der Sitagliptin-Metformin-Gruppe um durchschnittlich

1,5 kg und die Gewichtszunahme bei den Patienten der Glipizid-Metformin-Gruppe um durchschnittlich 1,1 kg führten zu einem *signifikanten Unterschied* im Körpergewicht der Patienten ($p < 0,001$). Weiterhin traten bei der Kombination von Metformin mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid deutlich *häufiger Hypoglykämien* auf: 32 vs. 4,9%; $p < 0,001$).

Fazit

Bislang konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Sitagliptin den Blutzucker-Spiegel positiv beeinflussen kann, sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie. In einem direkten Vergleich der Kombinationstherapie mit Metformin und Sitagliptin einerseits und Metformin und Glipizid andererseits konnte eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden. Hierbei wurde bislang – dem Wirkungsmechanismus entsprechend (GLP-1 steigert die Insulin-Sekretion der pankreatischen Beta-Zellen Glucose-abhängig) – kein gesteigertes Hypoglykämie-Risiko durch die Gabe von Sitagliptin beobachtet. Vielmehr bestand im direkten Vergleich der Kombinationstherapie ein gegenüber der Kombination von Metformin mit Glipizid niedrigeres Hypoglykämie-Risiko. Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie sie in Studien mit GLP-1-Analoga auftraten, wurden nicht vermehrt festgestellt. Besonders viel versprechend ist die nachgewiesene Verbesserung der Beta-Zellfunktion, ebenso wie die Beobachtung, dass die Therapie nicht zu einer Gewichtszunahme bei den Patienten führt, vielmehr (sofern nicht „gewichtsneutral“) eine leichte Reduktion beobachtet wurde.

Ende März 2007 wurde Sitagliptin (Januvia®) von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen: Sitagliptin darf zusätzlich zur Therapie mit Metformin oder Thiazolidindionen bei Patienten eingesetzt werden, die trotz der Einnahme von Metformin oder einem Thiazolidindion und einer

Lebensstiländerung bislang keine zufriedenstellende Blutzucker-Kontrolle erreichten.

In Mexiko und in den USA erfolgte die Zulassung für Sitagliptin bereits im letzten Jahr, hier ist es zugelassen zur Behandlung von Patienten (Monotherapie oder Kombination mit Metformin oder Thiazolidindionen) mit nicht zufriedenstellender Blutzucker-Kontrolle trotz Lebensstiländerung.

Quellen

- Prof. Dr. med. Michael Nauck, Deutschland, Prof. Dr. Philip Home, Großbritannien, Prof. Dr. Steven Kahn, USA, Prof. Dr. Jens Juul Holst, Dänemark, Prof. Dr. Peter Stein, USA. Symposium „Clinical Experience with DPP-4 Inhibitors: A New and Different Approach for Treating Type 2 Diabetes Through Incretin Enhancement“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen der 42. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Kopenhagen, 13. September 2006.
- U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes 1995;44:1249–58.
- Herman G, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic (PK) profile and the propensity for drug-drug interactions (DDI). 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmoe, 14–17 September 2006: Abstract 0795.
- Raz I, et al. Efficacy and safety of sitagliptin over 18 weeks in patients with type 2 diabetes. 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmoe, 14–17 September 2006: Abstract 0794.
- Aschner P, et al. Sitagliptin in monotherapy improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmoe, 14–17 September 2006: Abstract 0005.
- Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in type 2 diabetes patients who were inadequately controlled on metformin alone. 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmoe, 14–17 September 2006: Abstract 0006.
- Rosenstock J, et al. Addition of sitagliptin to pioglitazone improved glycemic control with neutral weight effect over 24 weeks in inadequately controlled type 2 diabetes. 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmoe, 14–17 September 2006: Abstract 0039.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Diabetes mellitus Typ 2

Exenatid einmal wöchentlich?

Die einmal wöchentliche subkutane Injektion verschiedener Dosierungen des Inkretin-Mimetikums Exenatid in einer Formulierung zur verzögerten Freisetzung führte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin oder einer Lebensstilumstellung nicht zufrieden stellend therapiert werden konnten, zu einer dosisabhängigen Reduktion des HbA_{1c}-Werts, so das Ergebnis einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie. Diese Daten wurden bei einer von der Firma Lilly veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen der 32. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Kopenhagen im September 2006 vorgestellt.

In den USA – seit November 2006 auch in Europa – ist mit dem Inkretin-Mimetikum Exenatid (Byetta®) ein alternativer Behandlungsansatz für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die aufgrund unzureichender Blutzucker-Kontrolle mit Lebensstilumstellung und oralen Antidiabetika einer zusätzlichen Insulin-Therapie bedürfen, zugelassen. Exenatid imitiert die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verminderte Inkretin-Wirkung, das heißt, es bewirkt, wie die bei Gesunden postprandial freigesetzten Dünndarmhormone – „Gastric inhibitory peptide“ und „Glucagon-like-peptide-1“ (GIP bzw. GLP-1, Inkretine) –, unter anderem eine Steigerung der Insulin-Sekretion durch pankreatische Beta-Zellen. Dieser so genannte Inkretin-Effekt ist bei Typ-2-Diabetikern vermindert, bei ihnen kann nach oraler Glucose-Gabe im Vergleich zur intravenösen Gabe von Glucose keine rasche und deutliche Steigerung der Insulin-Sekretion festgestellt werden. Hierfür scheinen unter anderem eine verminderte GLP-1-Sekretion und eine verminderte Sensitivität der Beta-Zellen gegenüber GLP-1 verantwortlich zu sein. Exenatid – ein synthetisches Analogon von Exendin-4, einem Protein aus dem Speichel einer nordamerikanischen Krustenechse – ähnelt humanem GLP-

1 und wirkt am humanen GLP-1-Rezeptor. Bislang muss Exenatid zweimal täglich subkutan injiziert werden, wobei aber stets eine feste Dosis von zu Beginn 5 µg, gefolgt von 10 µg zweimal täglich appliziert werden kann, ohne dass eine Blutzucker-Spiegelkontrolle erforderlich ist, da die GLP-1-Wirkung Glucose-abhängig ist. Ein vereinfachtes Applikationsschema könnte bald zur Verfügung stehen: Eine Formulierung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs, die eine einmal wöchentliche subkutane Injektion ermöglicht. Viel versprechende Ergebnisse lieferte eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie mit 45 Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin oder einer Lebensstilumstellung nicht zufrieden stellend therapiert werden konnten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu nächst für 3 Tage entweder zweimal täglich subkutan 5 µg Exenatid oder Plazebo. Anschließend erhielten die Patienten der Plazebo-Gruppe weiterhin für 15 Wochen Plazebo (einmal wöchentliche Injektion) und die Patienten der Exenatid-Gruppe entsprechend die verzögert freisetzende Formulierung von Exenatid zur einmal wöchentlichen subkutanen Injektion (0,8 bzw. 2,0 mg). Nach Abschluss der

Zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2
siehe Seite 175

15 Wochen wurden die Patienten für weitere 12 Wochen nachbeobachtet. Die eingeschlossenen Patienten litten zu Studienbeginn seit durchschnittlich 5±4 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2, ihr mittlerer HbA_{1c}-Wert betrug 8,5±1,2%.

Die wöchentliche subkutane Injektion des Inkretin-Mimetikums führte zu einer dosisabhängigen Reduktion des HbA_{1c}-Werts und des Nüchternblutzucker-Spiegels (Tab. 1).

33% der Patienten, die 0,8 mg Exenatid wöchentlich erhielten, und 86% der Patienten, die wöchentlich 2,0 mg Exenatid erhielten, wiesen nach 15 Wochen einen HbA_{1c}-Wert ≤7% auf, in der Plazebo-Gruppe war dies bei keinem Patienten der Fall.

Eine Gewichtsabnahme wurde bei Gabe der höheren Dosis festgestellt: -3,81±1,5 kg bei Gabe von 2,0 mg Exenatid einmal wöchentlich (0,8 mg Exenatid einmal wöchentlich: 0,03±0,7 kg; Plazebo: -0,04±0,7).

Die häufigste unerwünschte Wirkung war leichte Übelkeit, die von 19% der Patienten in der 0,8-mg-Gruppe und 27% der Patienten in der 2,0-mg-Gruppe berichtet wurde (Plazebo: 15%).

Es wurde keine schwerwiegende Hypoglykämie beobachtet.

Bei 67% der Patienten wurden nach 15 Wochen Antikörper gegen Exenatid nachgewiesen, was nach bisherigen Daten keine Auswirkung auf die Blutzucker-senkende Wirkung des Proteins zu haben scheint.

Weitere Studien zur einmal wöchentlichen Applikation von Exenatid werden nun folgen.

Quellen

John Lechleiter, USA, Joachim Becker, USA, Prof. Dr. Michael Nauck, Deutschland, Prof. Dr. Anthony Barnett, Großbritannien, Dr. James Malone, USA, Vince Mihalik, USA, Dr. Paul Dodson, Großbritannien, Prof. Dr. Antoine Avignon, Frankreich. Press Briefing „Diabetes: The Future is Now“, veranstaltet von Eli Lilly im Rahmen der 32. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2006, Kopenhagen, 14. September 2006.

Maggs D, et al. Safety and effects of a once-weekly, long-acting release formulation of exenatide over 15 weeks in patients with type 2 diabetes. 42nd EASD Annual Meeting, Kopenhagen, 14.–17. September 2006: Abstract 0002.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Tab. 1. Wirksamkeit der zusätzlichen wöchentlichen Injektion von Exenatid in einer Formulierung zur verzögerten Wirkstofffreisetzung bei 45 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin oder einer Lebensstilumstellung nicht zufrieden stellend therapiert werden konnten (angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung nach 15 Wochen Therapie) [nach Maggs D, et al. 2006]

Reduktion von:	Exenatid 0,8 mg/Woche	Exenatid 2,0 mg/Woche	Plazebo
HbA _{1c} -Wert [%-Punkte]	-1,4±0,3	-1,7±0,3	0,4±0,3
Nüchternblutzucker-Spiegel [mmol/l]	-2,37±0,9	-2,17±0,5	1,0±0,6

Therapiehinweise

Postzosterische Neuralgie

Schmerzlinderung durch antivirale Therapie mit Aciclovir und Valaciclovir

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer postzosterischer Neuralgie konnte durch eine aufeinander folgende Behandlung mit Aciclovir und Valaciclovir eine deutliche Schmerzreduktion erzielt werden.

Eine Primärinfektion mit dem Varicella-Zoster-Virus verursacht Windpocken, anschließend persistiert das Virus in den Gliazellen der Spinalganglien. Jahrzehnte später kann eine Reaktivierung des Virus Herpes zoster (Gürtelrose) hervorrufen. Die Krankheit ist charakterisiert durch meist halbseitig lokalisierte Exantheme im Innervationsgebiet eines oder mehrerer sensorischer Spinalganglien sowie sehr heftige brennende Schmerzen. Obwohl sich die Schmerzen in der Regel nach vier bis sechs Wochen bessern, entwickelt sich bei mehr als 40% der Patienten, die älter als 70 Jahre sind, eine postzosterische Neuralgie, die über Monate bis Jahre andauern kann. Die genaue Ursache für diese Erkrankung ist zwar noch nicht bekannt, diskutiert werden aber folgende beiden Theorien:

- Die Erregbarkeit von Neuronen der Ganglien oder des Rückenmarks ist verändert.
- In den Ganglien persistiert eine leichte Virusinfektion.

In pathologischen Untersuchungen der Ganglien von Patienten mit postzosterischer Neuralgie wurde eine diffuse und fokale Infiltration mit Zellen chronischer Entzündungsreaktionen gezeigt, ein Befund, der für die Möglichkeit einer verlängerten Virusinfektion spricht. Der Nachweis von Varicella-Zoster-Virus-DNS und Proteinen in peripheren mononukleären Blutzellen von Patienten mit postzosterischer Neuralgie und Untersuchungen bei Patienten mit Zoster sine herpette (radikuläre Schmerzen ohne Hautausschlag) unterstützen die Hypothese, dass eine

virale Ganglionitis niederen Grades zu einer postzosterischen Neuralgie beiträgt. Wenn chronische Schmerzen eine aktive Infektion widerspiegeln, könnte eine antivirale Therapie Patienten mit postherpetischer Neuralgie eine Schmerzlinderung erbringen.

Studiendesign

In einer unkontrollierten Phase-I/II-Studie wurden die Wirkungen einer antiviralen Therapie, bestehend aus intravenös verabreichtem Aciclovir (z.B. Zovirax®), gefolgt von oralem Valaciclovir (Valtrex®) untersucht. Eingeschlossen waren zwölf Männer und drei Frauen im Alter zwischen 53 und 82 Jahren mit mittlerer bis schwerer postzosterischer Neuralgie. Sie wurden aufeinander folgend behandelt mit:

- Aciclovir, intravenös verabreicht in einer Dosierung von 10 mg/kg alle acht Stunden über 14 Tage
- Valaciclovir, oral verabreicht in einer Dosierung von dreimal täglich 1000 mg über einen Monat

Die Schmerzintensität wurde mit Hilfe der Numerical Rating Scale for Pain (NRSP) ermittelt, die aus einer Skala mit 11 Punkten besteht (0-Punkte: kein Schmerz; 10-Punkte: höchst möglicher Schmerz). Zu Studienbeginn belief sich die mittlere NRSP-Punktezah auf 5, die durchschnittliche Dauer der postzosterischen Neuralgie auf 12 Monate. Die Probanden hatten zu Studienbeginn bereits verschiedene Kombinationen von Schmerzmedikamenten erhalten, darunter Opioide, trizyklische Antidepressiva und Gabapentin. Die Studienteilnehmer, die mit Schmerzmitteln therapiert wurden, behielten

diese im Verlauf der Studie bei. Als primäres Studienergebnis einer erfolgreichen Behandlung wurde eine Abnahme der NRSP-Punktezah um 2 oder mehr Punkte am Studienende (Tag 75) definiert. Diese Reduktion korreliert mit einer deutlichen klinischen Verbesserung.

Studienergebnis

Am Ende der Studie (Tag 75) berichteten 8 der 15 Patienten (53%) über eine klinisch bedeutsame Abnahme ihrer Schmerzen (95%-Konfidenzintervall 27%–79%).

Die Studienmedikation war insgesamt gut verträglich, die Nebenwirkungen von Aciclovir verliefen leicht bis reversibel.

Fazit

Eine klinische Besserungsrate von 53%, die in der vorliegenden Phase-I/II-Studie bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie mit einer antiviralen Therapie mit Aciclovir gefolgt von der Gabe von Valaciclovir erzielt wurde, rechtfertigt weitere Untersuchungen in einer größeren randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Auch wenn Plazebo-Kontrollen gefehlt haben, gilt als unwahrscheinlich, dass eine solch deutliche Schmerzreduktion spontan eintritt. Auch die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls legt nahe, dass der Anteil der Probanden mit einem Therapieerfolg deutlich größer ($p < 0,05$) als 27% war, ein Wert, der als Plazebo-Antwort geschätzt wird.

Quelle

Quan D, et al. Improvement of postherpetic neuralgia after treatment with intravenous acyclovir followed by oral valacyclovir. Arch Neurol 2006;63:940–2.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

SERENADE

Ist Rimonabant ein Antidiabetikum?

Rimonabant senkte bei therapienaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker als Plazebo. Darüber hinaus wurden sekundäre Endpunkte wie Blutzucker-Konzentration, Triglycerid-Spiegel, Körpergewicht, Taillenumfang und HDL-Cholesterol im metabolischen Sinne günstig durch Rimonabant beeinflusst. Dies ist das Ergebnis der SERENADE-Studie, deren Ergebnisse erstmals beim Weltkongress für Diabetes in Kapstadt und im Rahmen einer von Sanofi-Aventis Pharma Deutschland veranstalteten Pressekonferenz in Berlin am 5. Dezember 2006 vorgestellt wurden.

Der Endocannabinoid-Rezeptorantagonist Rimonabant (Acomplia®) hatte in der RIO-Diabetes-Studie bereits zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Werts bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geführt. In dieser Studie war die Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert aber ein sekundärer Endpunkt, daher wurde in der SERENADE (Study evaluating rimonabant efficacy in drug naive diabetic patients) untersucht, wie sich eine Behandlung mit 20 mg Rimonabant täglich über sechs Monate bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne eine antidiabetische Therapie auf den HbA_{1c}-Wert auswirkt.

Design

In die multizentrische (56 Zentren, 7 Länder), randomisierte, doppelblinde und Plazebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie wurden 278 Patienten aufgenommen, die alle eine um mindestens 600 kcal reduzierte Ernährung erhielten sowie zu körperlicher Aktivi-

tät angehalten wurden. Die Patienten mussten zwischen zwei Monaten und weniger als drei Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sein, der nicht mehr adäquat durch eine Ernährung allein kontrolliert werden konnte. Die HbA_{1c}-Werte lagen zwischen 7 und 10 %. Das Körpergewicht musste in den letzten drei Monaten stabil gewesen sein.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA_{1c}-Spiegels vom Ausgangswert. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Körpergewicht und Taillenumfang, Nüchtern-Blutglucose-Konzentration, Lipid-Werte und Blutdruck. Die Studie dauerte sechs Monate, aus ethischen Gründen ist eine solche Studie nicht über einen längeren Zeitraum durchführbar.

Ergebnisse

Die demographischen Parameter der beiden Patientengruppen waren vergleichbar. Das Durchschnittsalter der

Tab. 2. Nebenwirkungen in der SERENADE

	Plazebo (n = 140)	Rimona- bant (n = 138)
Benommenheit	2,1 %	10,9 %
Übelkeit	3,6 %	8,7 %
Nasopharyngitis	7,9 %	7,2 %
Infektion der oberen Atemwege	2,1 %	7,2 %
Ängstlichkeit	3,6 %	5,8 %
Depressive Verstimmung	0,7 %	5,8 %
Kopfschmerzen	6,4 %	3,6 %

Patienten lag bei rund 57 Jahren, das Körpergewicht bei 96,5 kg, der Taillenumfang bei 108,8 cm und der HbA_{1c}-Wert bei 7,9 %.

In der Rimonabant-Gruppe sank der HbA_{1c}-Wert um 0,8 Prozentpunkte, in der Plazebo-Gruppe um 0,3 Prozentpunkte. Der Unterschied von 0,51 Prozentpunkten war mit $p = 0,002$ signifikant. Noch deutlicher fiel die HbA_{1c}-Wert-Senkung bei den Patienten auf, die zu Beginn einen Wert über 8,5 % hatten. Hier senkte Rimonabant den HbA_{1c}-Wert um 1,9 Prozentpunkte, Plazebo um 0,7 Prozentpunkte ($p < 0,0009$). Über 50 % der Patienten in der Rimonabant-Gruppe erreichten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 %. Die Patienten der Rimonabant-Gruppe nahmen darüber hinaus signifikant an Gewicht ab, und zwar um 6,7 kg vs. 2,7 kg in der Plazebo-Gruppe. Auch in den weiteren sekundären Endpunkten erwies sich Rimonabant als wirksam (Tab. 1).

Schätzungsweise 57 % der Wirkungen auf den HbA_{1c}-Wert von Rimonabant sind unabhängig von der Senkung des Körpergewichts, woraus auf eine direkte, „eigenständige“ Wirkung des Endocannabinoid-Rezeptorantagonisten geschlossen wird.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Benommenheit, Übelkeit, Ängstlichkeit, depressive Verstimmung waren in der Rimonabant-Gruppe häufiger als in der Plazebo-Gruppe. Die Abbruchrate war

Tab. 1. Ergebnisse der SERENADE nach 6 Monaten Behandlung mit Rimonabant 20 mg/Tag oder Plazebo

Parameter	Plazebo (n = 131)	Rimonabant (n = 130)	p-Wert
HbA _{1c} -Wert [%-Punkte]	-0,3 ± 1,2	-0,8 ± 1,2	0,0002
Blutglucose-Wert [mmol/l]	+0,1 ± 0,2	-0,9 ± 0,2	0,0012
Körpergewicht [kg]	-2,8 ± 0,4	-6,7 ± 0,5	0,0001
Taillenumfang [cm]	-2,4 ± 0,4	-6,1 ± 0,5	0,0001
Adiponectin [mg/l]	-0,2	+1,6	0,0001
HDL-Cholesterol-Werte [mmol/l]	+3,2 ± 12,2	+10,1 ± 17,0	0,0001
Triglycerid-Werte [mmol/l]	+4,4 ± 58,1	-16,3 ± 32,8	0,0031

in der Rimonabant-Gruppe 9,4%, in der Placebo-Gruppe 2,1%.

Fazit

Nach den Daten der SERENADE hat Rimonabant einen eigenständigen günstigen Effekt auf den Glucose- und Fettstoffwechsel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Im Vergleich zu oralen Antidiabetika oder Insulin hat es den Vorteil, dass es gleichzeitig zu einer Gewichtsreduktion und nicht zu einer Gewichtserhöhung führt.

Das groß angelegte Studienprogramm, das mit Rimonabant in den nächsten Jahren durchgeführt wird, wird sicherlich auch noch offene Fragen zur Verträglichkeit beantworten.

Sollten sich hier keine negativen Überraschungen einstellen, wäre Rimonabant in der Tat eine sehr interessante Alternative zu modernen oralen Antidiabetika, insbesondere unter dem Aspekt, dass es nicht zur Erhöhung des Körpergewichts führt.

Quellen

Dr. Bernd von Stritzky, Prof. Dr. Stephan Jacob, Pressekonferenz „The role of rimonabant in the management of treatment-naive type-2-diabetes patients“, Berlin, 5. Dezember 2006, veranstaltet von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Iranmesh A, et al. Study evaluating rimonabant efficacy in drug naive diabetic patients. 9th World Diabetes Congress, Kapstadt, 5. Dezember 2006.

sh

Rimonabant

Ausführliche Vorstellung siehe Seite 158

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt eine Beilage der Firma Conventus- Congressmanagement & Marketing, Jena, bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Dr. Annemarie Musch

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,
Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 1. 10. 2006

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt,
Tel. (0 22 35) 77 07 54, Fax (0 22 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@
wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach
10 10 61, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357,
Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 52,80, sFr 84,50. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 34,20, sFr 54,70. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl,
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil:
Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes

ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

IA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart