

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

24. Jahrgang
Heft 12
Dezember 2006

Herausgegeben von H. C. Diener · K. Kochsiek · E. Mutschler · J. Schölmerich · C. Unger

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Erlotinib – neue Option bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom 408

Schwerpunkt Diabetes mellitus

Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen 411

Thiazolidindione – Stellenwert in der Behandlung des
Diabetes mellitus Typ 2 423

Diabetische Ketoazidose und nicht-ketoazidotisches
hyperosmolares diabetisches Koma 432

Klinische Studien

Brustkrebs-Vorbeugung: Raloxifen und Tamoxifen gleich wirksam 445

Aus Forschung & Entwicklung

Neue Arzneimittel in der Pipeline für rheumatoide Arthritis 446

Hepatitis B: Entecavir erzielt bessere Behandlungserfolge
als Lamivudin 447

Mit Jahresregister 2006

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2006

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 Thews †

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 LA-Med geprüft 2006

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Zum Jahreswechsel 407

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Rainer Dierkesmann, Gerlingen, und Bettina Martini, Memmingen
**Erlotinib – neue Option bei nichtkleinzelligem Bronchial-
karzinom** 408

Übersichten

Roland Büttner, Christiane Girlich und Cornelius Bollheimer,
Regensburg
Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen 411

Georg R. Meier, Christoph D. Dieterle und
Rüdiger Landgraf, München
Thiazolidindione 423
Stellenwert in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Johannes Hensen, Theodoros Thomas und Jens Müller-Ziehm,
Hannover
**Diabetische Ketoazidose und nicht-ketoazidotisches
hyperosmolares diabetisches Koma** 432
Therapiemöglichkeiten

Referiert & kommentiert

Klinische Studien 444
Risikoreduktion von KHK-Ereignissen: Gemfibrozil – Therapieeffekt durch LDL- und
HDL-Subklassen-Veränderungen
Brustkrebs-Vorbeugung: Raloxifen und Tamoxifen gleich wirksam

Aus Forschung & Entwicklung 446
Arzneimittel in der klinischen Entwicklung: Therapie der rheumatoiden Arthritis
Hepatitis B: Entecavir erzielt bessere Behandlungserfolge als Lamivudin

Therapiehinweise 448
Akute Pharyngitis: Antibiotika-Überverordnung trotz Leitlinien
Postzosterische Neuralgie: Antivirale Therapie lindert die Schmerzen

Impressum 450

Jahresregister 2006

Zum Jahreswechsel

Mit diesem Heft der Arzneimitteltherapie schließen wir den nunmehr 24. Jahrgang ab. Die Zeitschrift konnte sich unter den zahlreichen medizinischen Fachtiteln einen festen Platz erobern, die guten Daten bei der Leseranalyse medizinischer Fachzeitschriften (LA-MED) 2006 beweisen dies erneut. Wir haben diese Zahlen in unserem Oktoberheft vorgestellt.

Wesentlichen Anteil am Erfolg haben natürlich unsere Autoren, die uns Monat für Monat mit interessanten Beiträgen „versorgen“. Wesentlichen Anteil haben auch unsere Herausgeber, in deren Händen unser hoher medizinisch-wissenschaftlicher Anspruch bestens aufgehoben ist. Und wesentlichen Anteil haben die Mitglieder unseres Herausgeber-Beirats, die uns bei Fragen mit Rat und Tat zur Seite stehen und uns bei der Manuskript-Akquise unterstützen. Allen Beteiligten, die Monat für Monat zum Gelingen einer neuen Zeitschrift beitragen, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Wir danken besonders unseren zum Jahresende ausscheidenden Mitgliedern:

- Prof. Dr. Jens Altwein, München
- Prof. Dr. Volker Faust, Ravensburg-Weißenu
- Prof. Dr. Werner Scherbaum, Düsseldorf

Als neue Beirats-Mitglieder begrüßen wird sehr herzlich:

- Prof. Dr. Stephan Grabbe, Essen
- Prof. Dr. Klaus Lieb, Freiburg
- Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg

Neben den ständigen, laufenden Verbesserungen kleineren und größeren Ausmaßes sind auch bei einer Fachzeitschrift ab und an größere Umstellungen erforderlich. Wir werden Ihnen im Januar unsere „runderneuerte“ Arzneimitteltherapie präsentieren, die Ihnen unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie in noch besser aufbereiteter Form bieten wird.

Allen unseren Lesern wünschen wir eine besinnliche Weihnachtszeit sowie Gesundheit, Glück und Zufriedenheit im neuen Jahr.

*Susanne Heinzl und das Redaktionsteam
der Arzneimitteltherapie*

Erlotinib

Neue Option bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

Rainer Dierkesmann, Gerlingen, und Bettina Martini, Memmingen

Erlotinib (Tarceva®) hemmt die Tumorzellproliferation, indem es den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) blockiert. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom konnte das Überleben mit Erlotinib in der Second-Line-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert werden. Häufigste unerwünschte Wirkung ist ein Akne-ähnlicher Hautausschlag. Hämatologische Toxizitäten sind gering, vor allem verglichen mit anderen Alternativen in der Second-Line-Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms wie Pemetrexed oder Docetaxel. Außerdem verlängerte Erlotinib in Kombination mit Gemcitabin in der First-Line-Therapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom das Überleben signifikant im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie.

Arzneimitteltherapie 2006;24:408–10.

Indikation(en)

Erlotinib (Tarceva®) ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom ist die häufigste Form des Lungenkrebses, 75 % aller Bronchialkarzinome gehören dazu. Jährlich wird in Deutschland etwa bei 42 000 Menschen die Diagnose Lungenkrebs gestellt, drei Viertel sind immer noch Männer, aber die In-

zidenz bei Frauen steigt, bei Männern ist sie etwas rückläufig. Eine Aussicht auf Heilung besteht nur durch Operation und Bestrahlung, aber meist wird die Diagnose dafür zu spät gestellt. 55 % der Tumoren werden erst im Stadium IV (metastasiertes Stadium) entdeckt. Die Ein-Jahres-Überlebensrate beträgt dann etwa 20 %, die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt nur bei 1 %. Ziele einer Therapie in diesem Stadium sind Lebensverlängerung und Symptomkontrolle.

Mit Erlotinib steht seit September 2005 ein neuer, oral anwendbarer Tyrosinkinase-Hemmer zur Verfügung, der bei diesen Patienten als Monotherapie eingesetzt wird. In den USA ist Erlotinib außerdem zugelassen bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Krebs der Bauchspeicheldrüse als Erstlinientherapie in Kombination mit Gemcitabin (Gemzar®).

receptor), der an der Regulierung der Zellproliferation beteiligt ist. EGFR ist ein Protein mit einer extrazellulären, einer intrazellulären und einer transmembranären Domäne. Die physiologischen Liganden (z. B. EGF; epidermal growth factor) binden an die extrazelluläre Domäne. In der Folge wird die intrazelluläre Tyrosinkinase aktiviert. Erlotinib verhindert diese Aktivierung, indem es die ATP-Bindungsstelle dieser intrazellulären Tyrosinkinase besetzt. Damit werden die Phosphorylierung und die Weiterleitung der Signale gehemmt (Abb. 1).

Bei einigen Patienten mit bestimmten Tumoren wurde beobachtet, dass dieser Rezeptor überexprimiert oder auch mutiert ist und mehr Wachstumssignale weitersendet.

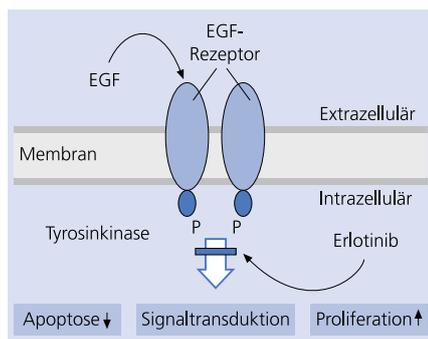


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Erlotinib

Pharmakologie

Wirkungsmechanismus

Erlotinib (Tarceva®) hemmt den Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR; epidermal growth factor

Prof. Dr. med. Rainer Dierkesmann, Chefarzt des pneumologischen und pneumologisch-onkologischen Abteilung, Klinik Schillerhöhe GmbH, 70839 Gerlingen
Bettina Martini, Dr.-Berndl-Str. 3, 87700 Memmingen, E-Mail: bettina@martini-online.com

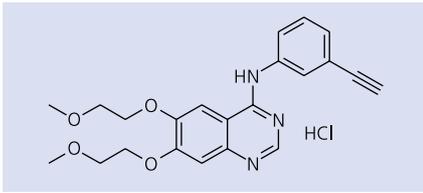


Abb. 2. Erlotinib (Tarceva®)

Chemische Struktur und Pharmakokinetik

Erlotinib ist im Gegensatz zu vielen anderen Vertretern zielgerichteter Therapien oral verfügbar. Erlotinib ist kein Antikörper, sondern gehört in die Gruppe der so genannten „kleinen Moleküle“, wie zum Beispiel auch Gefitinib (Iressa®, noch nicht im Handel). Chemisch betrachtet ist es ein Chinazolin (Abb. 2).

Die Substanz wird nach oraler Gabe etwa zu 60 % resorbiert, die maximalen Plasmaspiegel werden etwa 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme kann die Exposition erhöht sein, die Einnahme wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen empfohlen. Erlotinib wird größtenteils in der Leber metabolisiert (CYP3A4, CYP1A2), teilweise auch im Darm, in der Lunge oder im Tumorgewebe. Die dabei entstehenden aktiven Metaboliten, die eine ähnliche Pharmakokinetik haben wie Erlotinib, werden überwiegend mit den Fäzes ausgeschieden. Nur weniger als 10 % werden renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt etwa 36 Stunden. Bis sich ein Steady State einstellt, dauert es bei einer Gabe von 150 mg täglich (empfohlene Dosierung) 7 bis 8 Tage (Tab. 1) [1].

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Erlotinib

| | |
|--|---|
| Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit | 59 % (bei gesunden Probanden) Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht! |
| Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration | 4 Stunden |
| Plasmaeiweißbindung | 95 % |
| Metabolisierung | Ja, zu aktiven Metaboliten mit ähnlicher Pharmakokinetik. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber (v.a. durch CYP3A4, auch CYP1A2), daneben in Darm, Lunge und Tumorgewebe |
| Ausscheidung über Fäzes | > 90 % in Form der Metaboliten |
| Ausscheidung über Urin | < 10 % |
| Eliminationshalbwertszeit | 36,2 Stunden |
| Zeit bis zum Steady State | 7 bis 8 Tage |

Daten zu Wechselwirkungen

Die Kombination von Erlotinib mit CYP3A4-Substraten oder -Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und mit CYP1A2-Inhibitoren sollte mit Vorsicht erfolgen. Erlotinib hemmt die Glucuronidierung, was zu Wechselwirkungen mit entsprechenden Substraten führen kann. Außerdem ist Erlotinib ein starker Inhibitor von CYP1A1, das aber nur in sehr geringen Mengen im menschlichen Gewebe vorkommt, daher ist die Bedeutung unbekannt.

Antazida, Protonenpumpenhemmer und H₂-Antagonisten könnten die Resorption von Erlotinib beeinträchtigen, weil dieses bei pH-Werten über 5 weniger gut löslich ist.

Klinische Ergebnisse

NSCLC [2]

731 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) im fortgeschrittenen Stadium (IIIB oder IV) nahmen an einer randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie teil. Die Patienten waren im Mittel 61,4 Jahre alt und hatten bereits eine oder zwei Chemotherapien erhalten. 93 % hatten bereits ein Platin-haltiges Regime bekommen. Der Performance-Status lag zwischen 0 und 3. 488 Patienten bekamen einmal täglich 150 mg Erlotinib, 243 Placebo.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtüberlebensrate. Das mediane Überleben betrug in der Erlotinib-Gruppe 6,7 und in der Placebo-Gruppe 4,7 Monate ($p < 0,001$). Die Ein-Jah-

res-Überlebensrate betrug 31 % in der Verum-Gruppe und 22 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Auch tumorbedingte Symptome, wie Schmerzen, Atemnot und Husten, besserten sich mit dem Tyrosinkinase-Hemmer signifikant im Vergleich zu Placebo. Die Ansprechrate lag nur bei 8,9 % (8 % partielles + 1 % komplettes Ansprechen). Signifikant höhere Ansprechraten wurden in folgenden Untergruppen beobachtet:

- Frauen (14,4 % vs. 6,0 % bei Männern, $p = 0,006$)
- Adenokarzinome (13,9 % vs. 3,8 und 4,5 % bei anderen histologischen Befunden, $p < 0,001$)
- Personen, die nie geraucht haben (24,7 % vs. 3,9 %, $p < 0,001$)
- EGFR-positive ($n = 106$) versus EGFR-negative Patienten ($n = 80$) (11,3 % vs. 3,8 %)

Untersucht wurde auch, ob Patienten mit so genannten EGFR-Mutationen in besonderem Maße von der Therapie profitieren. Mutationen erwiesen sich nicht als Prädiktor.

Pankreaskarzinom [3]

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit 569 Patienten wurde das Überleben durch die Kombination Erlotinib plus Gemcitabin (Gemzar®) im Vergleich zu Gemcitabin alleine signifikant verlängert. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gruppe, die zusätzlich Erlotinib erhalten hat, 24 % im Vergleich zu 17 % ($p = 0,003$). In den USA wurde Erlotinib Ende 2005 zugelassen zur First-Line-Therapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Krebs der Bauchspeicheldrüse in Kombination mit Gemcitabin.

Verträglichkeit

Häufigste unerwünschte Wirkung von Erlotinib ist ein akneähnlicher Hautausschlag, der massive Ausprägungen annehmen kann. Dieser Hautausschlag trat in der Studie von Shepherd, et al. (Therapie von Patienten mit NSCLC) bei 76 % der Patienten in der Verum-Gruppe auf, bei 9 % entsprach die Ausprägung Grad 3 oder 4 (Tab. 2). Der

Tab. 2. Unerwünschte Wirkungen mit Erlotinib im Vergleich zu Placebo (n=727) [2]

| Unerwünschte Wirkung | Erlotinib | | Placebo | | p-Wert | |
|----------------------------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|
| | Gesamt [%] | Schweregrad ≥3 | Gesamt [%] | Schweregrad ≥3 | Gesamt [%] | Schweregrad ≥3 |
| Akneähnlicher Hautausschlag | 76 | 9 | 17 | 0 | <0,001 | <0,001 |
| Diarrhö | 55 | 6 | 19 | <1 | <0,001 | <0,001 |
| Appetitlosigkeit | 69 | 9 | 56 | 5 | <0,001 | <0,001 |
| Übelkeit | 40 | 3 | 34 | <1 | 0,12 | 0,07 |
| Erbrechen | 25 | 3 | 23 | 2 | 0,52 | 0,45 |
| Entzündungen der Mundschleimhaut | 19 | <1 | 3 | 0 | <0,001 | 0,31 |

Hautausschlag führte bei 2,8 % Patienten zum Therapieabbruch.

Bei einer Therapiepause von zum Beispiel einer Woche oder einer Dosisreduktion auf 100 mg geht der Hautausschlag zurück.

Ein akneähnlicher Hautausschlag wurde auch bei anderen Tyrosinkinase-Hemmern, zum Beispiel Gefitinib beobachtet. Interessant ist außerdem die Beobachtung in einer Phase-II-Studie, dass Patienten, bei denen ein Hautausschlag Grad 2 oder schlimmer aufgetreten ist, im Vergleich zu Patienten ohne oder mit leichtem Hautausschlag signifikant längere Überlebenszeiten hatten (Abb. 3). Der Zusammenhang wird derzeit weiter untersucht.

Andere unerwünschte Wirkungen sind Diarrhö, Appetitlosigkeit und andere gastrointestinale Beschwerden (Tab. 2).

Einsatz und Handhabung

Auswahl der Patienten

Erlotinib sollte in der Second-Line-Therapie vorzugsweise bei Patienten, die eine hohe Ansprechwahrscheinlichkeit haben, eingesetzt werden (Frauen, nie geraucht, Adenokarzinom). Bei anderen Patienten ist es zumindest als Versuch in der Third-Line-Therapie indiziert. Die Bestimmung des Rezeptorstatus ist bisher nicht empfehlenswert, da keine sichere Korrelation zwischen Rezeptor oder mutierter Form des Rezeptors und dem Ansprechen vorliegt.

In der First-Line-Therapie ist der Einsatz von Erlotinib derzeit denkbar als Monotherapie bei alten Patienten mit deutlicher Einschränkung des Allgemeinbefindens und Hinweisen für ein

günstiges Ansprechen, insbesondere bronchioloalveoläres Karzinom, Frauen mit Adenokarzinom, nie geraucht.

Dauer der Therapie

Die Therapie mit Erlotinib ist eine Dauertherapie bis zum klaren Progress. Zur Entscheidung über das Ansprechen sollten mindestens vier, besser acht Wochen Therapie abgewartet werden.

Kosten der Therapie

Monatstherapiekosten für Erlotinib liegen bei 2 500 Euro. Bei Pemetrexed (Alimta®) kostet eine Applikation 2 500 bis 3 500 Euro. Es erfolgt eine Applikation je 21-tägigem Behandlungszyklus. Die Therapie mit Docetaxel (Taxotere®) ist etwas günstiger. Hier liegen die Kosten für einen Monat Therapie bei Standardpatienten bei etwa 2 000 Euro.

Bewertung und Fazit

Erlotinib ist klar eine Bereicherung des Therapiespektrums und der Therapiemöglichkeiten des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Es ist eine gute Alternative mit anderen Nebenwirkungen. Insbesondere zeigt es keine Hämatotoxizität im Vergleich zu den bisher zugelassenen Second-Line-Therapien mit Docetaxel und Pemetrexed. Bei Ansprechen ist eher von einem längeren Nutzen als bei einer klassischen Chemotherapie auszugehen.

Je nach individuellen Nebenwirkungen ist die Therapie sehr gut bis mäßig verträglich, die Nebenwirkungen sind in der Regel gut tolerabel oder durch medikamentöse Behandlung akzeptabel.

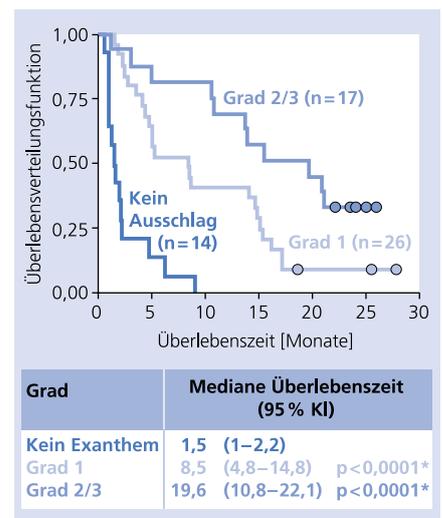


Abb. 3. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ausschlags (*vs. kein Ausschlag)

Nachteil dieser Therapie ist, dass sie als Dauertherapie bis zum Progress eingenommen werden muss.

Vorteile sind die ambulante Durchführbarkeit, die tolerablen Nebenwirkungen und teils eindrucksvolles Ansprechen im Sinn von Teil- bis Vollremission unter Therapie, beispielsweise bei NSCLC-Patienten, die nie geraucht haben.

Erlotinib – a new option for non-small cell lung cancer

Erlotinib (Tarceva®) is an EGFR inhibitor. Erlotinib improved survival in patients with advanced non-small cell lung cancer who had received at least one regimen of chemotherapy compared to placebo. Most common side effect is rash, but haematological toxicity seems to be rare, especially when compared to other therapeutic options in the second-line chemotherapy of non-small cell lung cancer like pemetrexed and gemcitabine. Erlotinib also prolonged survival as first-line treatment in patients with local advanced or metastatic pancreatic cancer in combination with gemcitabine compared to gemcitabine monotherapy.

Keywords: Erlotinib, tyrosine kinase inhibitor, non-small cell lung cancer, pancreatic cancer

Literatur

1. Fachinformation Tarceva®
2. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
3. Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *ASCO* 2005. Abstract 1.

Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen

Roland Büttner, Christiane Girlich und Leo Cornelius Bollheimer, Regensburg

Beim Diabetes mellitus Typ 1 sind die Insulin-produzierenden Beta-Zellen des endokrinen Pankreas durch einen Autoimmunprozess zerstört. Die Therapie kann deshalb nur in einer Insulinsubstitution bestehen, die das physiologische beta-zelluläre Sekretionsverhalten bestmöglichst imitiert. Der gängige Therapiemodus hierfür ist die so genannte intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT), bei der durch die subkutane Injektion eines Verzögerungsinsulins die physiologische Basalinsulinrate und durch mahlzeitenbezogene Gaben von kurz wirkenden Insulinen die nahrungsstimulierte Insulinsekretion ersetzt wird. Die intensivierete konventionelle Insulintherapie ist dabei kein starres Therapiekonzept, sondern erfordert eine flexible Anpassung beispielsweise bei körperlicher Betätigung/Sport, Zeitverschiebung im Rahmen von Reisen sowie bei besonderen körperlichen Stresssituationen wie Operationen oder einer intensivmedizinischen Therapie. Durch die Einführung der so genannten Analoginsuline stehen differenzialtherapeutisch Präparate zur Verfügung, die den herkömmlichen Normal- und Verzögerungsinsulinen in ihrer Pharmakokinetik überlegen sein sollen. Der hieraus erwachsende mögliche Nutzen für den Typ-1-Diabetiker wird kontrovers beurteilt.

Arzneimitteltherapie 2006;24:411–22.

Diabetes mellitus Typ 1 ist verglichen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine relativ seltene Erkrankung (Prävalenz etwa 0,3% [1]), die allerdings schon junge Menschen betrifft und durch eine Vielzahl direkter und indirekter Folgeschäden und Therapienebenwirkungen zu einer deutlich gesteigerten Morbidität führt [2]. In den letzten Jahren ist gezeigt worden, dass eine bedarfsadaptierte intensivierete Insulintherapie diese Morbidität deutlich verringern kann [3].

In diesem Übersichtsartikel sollen neuere Entwicklungen in der Insulinsubstitution vor dem Hintergrund der bisherigen Standardtherapie beleuchtet werden. Insbesondere muss hierbei die Rolle der so genannten Analoginsuline in der intensivierten konventionellen Insulintherapie und der Insulinpumpentherapie definiert werden. Darüber hinaus sollen verschiedene therapeutische Sonder-situationen, die für die praktische Tätigkeit wichtig sind, dargestellt und neuere

Daten hierzu aufgezeigt werden. Auf die komplexe Thematik der Insulintherapie bei Schwangeren wird hier nicht eingegangen (siehe hierzu z. B. [4]). Selbstverständlich ist neben der Insulintherapie eine adäquate Patientenschulung und -führung [5] sowie eine konsequente medikamentöse Therapie von Spät-komplikationen notwendig [6–8], die im Rahmen dieses Übersichtsartikels zur Insulintherapie ebenfalls nicht detailliert abgehandelt werden können.

Insuline

Bereits 1921 gelang Banting und Best die Isolierung eines blutzuckersenkenden Extrakts aus der Bauchspeicheldrüse von Hunden. Seit 1922 werden Insulinpräparationen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 therapeutisch verwendet; erst seit den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts steht reines Insulin aus Schweinepankrea zur Verfügung [9].

In den letzten 15 bis 20 Jahren hat sich Humaninsulin als Therapiestandard etabliert. Es handelt sich hierbei um ein Proteohormon mit einer relativen Molekülmasse von etwa 5700, das aus zwei durch Disulfidbrücken verbundenen Peptidketten besteht. In konzentrierter Lösung liegt das Molekül durch Zink-Kationen stabilisiert in hexamerer Form vor, während im Körper die monomere Form biologisch aktiv ist.

Aufgrund seiner Struktur muss Insulin parenteral verabreicht werden. Nachdem man in der Pionierphase der Insulintherapie zunächst lediglich intravenöse Insulingaben vorgenommen hatte, wurde schon bald die Möglichkeit der

Priv.-Doz. Dr. med. Roland Büttner, Dr. med. Christiane Girlich, Priv.-Doz. Dr. med. Cornelius Bollheimer, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universität Regensburg, 93042 Regensburg, E-Mail: roland.buettner@klinik.uni-regensburg.de

ambulant durchführbaren subkutanen Insulintherapie erkannt. Die spezifische Resorptionskinetik des unmodifizierten Insulins, des so genannten Altinsulins (oder Normalinsulins), führt dabei zu einer typischen Wirkungskurve: Aus dem subkutanen Depot der in Hexameren vorliegenden Insulinmoleküle wird monomeres Insulin freigesetzt, das nach einer etwa dreißigminütigen Latenz (gemessen vom Zeitpunkt der subkutanen Applikation) seine biologische Wirkung im Sinne einer Blutzuckersenkung entfaltet. Mit Hilfe von so genannten euglykämischen Clamp-Versuchen, bei denen die Insulinwirkung durch die Quantifizierung der zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels notwendigen Glucosemenge definiert wird, kann das Wirkungsprofil von subkutan injiziertem Altinsulin sehr genau angegeben werden (Abb. 1): Die Wirkung beginnt nach dreißig bis sechzig Minuten, das Wirkungsmaximum wird zwei bis vier Stunden nach Injektion erreicht, und die Insulinwirkung hält mindestens sechs bis acht Stunden an [10].

Für die Insulintherapie hat diese Kinetik allerdings den Nachteil, dass eine flexible Substitution der physiologischen basalen und postprandialen Insulinsekretion nur eingeschränkt möglich ist. Seit vielen Jahrzehnten werden daher neben dem Altinsulin auch Insulin-Protamin(neutrales Protamin Hagedorn, NPH)- und Insulin-Zink-Kristall-Suspensionen verwendet, die durch eine Mikrokristallbildung nach subkutaner Applikation zu einer verzögerten Resorptionskinetik führen. Seit etwa einem Jahrzehnt werden zusätzlich Analoginsuline, das heißt Insulinpräparate mit geringgradig abgewandelter Molekülstruktur, in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt. Auch hier wird zwischen rasch und verzögert wirkenden Substanzen unterschieden.

Es stehen also heutzutage folgende Insulintypen für die Diabetestherapie zu Verfügung:

- Humane Altinsuline
- Humane Verzögerungsinsuline
- Kurz wirkende Analoginsuline
- Lang wirkende Analoginsuline

Humane Altinsuline

Reines Humaninsulin mit dem oben beschriebenen Wirkungsprofil. Es wird in der Regel gentechnisch hergestellt; Altinsuline aus anderen Spezies (Schwein, Rind) sind in Deutschland nicht mehr zugelassen.

Humane Verzögerungsinsuline

Im Handel befinden sich derzeit NPH-Insuline, deren Wirkung verzögert nach ein bis zwei Stunden beginnt und nach vier bis sechs Stunden das Maximum erreicht; die Wirkungsdauer beträgt etwa 16 Stunden (Abb. 1).

Kurz wirkende Analoginsuline

Durch Modifikationen der Aminosäuresequenz zeigen diese Analoginsuline eine geringere Tendenz zur Ausbildung von Quartärstrukturen nach subkutaner Applikation. Die Aggregationsfähigkeit zu Hexameren ist damit zwar noch generell erhalten, aber weitaus instabiler, so dass es nach subkutaner Injektion zu einer schnelleren Dissoziation und Resorption der Analoginsuline kommt. Clamp-Studien zeigen dementsprechend für diese Insuline einen Wirkungsbeginn nach fünfzehn bis dreißig Minuten, ein Wirkungsmaximum nach etwa einer Stunde und eine effektive Wirkungsdauer von maximal zwei Stunden (Abb. 1) [10–13]. Derzeit sind drei kurz wirkende Analoginsuline

zugelassen (chronologisch nach Markteinführung, Tab. 1):

- *Insulinlispro* (z. B. Humalog®, Fa. Lilly, bzw. Lisprolog®, Fa. Berlin-Chemie): Inversion des Aminosäurepaars Prolin und Lysin an den Positionen 28 und 29 der insgesamt 30 Aminosäuren umfassenden B-Kette des Insulinmoleküls;
- *Insulinaspart* (Novorapid®, Fa. Novo Nordisk): Aminosäureaustausch mit Aspartat statt Prolin an Position 28 der B-Kette des Insulinmoleküls;
- *Insulinglulisin* (Apidra®, Fa. Sanofi-Aventis): Aminosäureaustausch mit Glutamat statt Lysin an Position 29 und mit Lysin statt Asparagin an Position 3 der B-Kette des Insulinmoleküls.

Lang wirkende Analoginsuline

Zwei Substanzen sind hier in Deutschland erhältlich (Tab. 1):

- *Insulinglargin* (Lantus®, Fa. Sanofi-Aventis): C-terminale Addition von zwei zusätzlichen Molekülen Arginin an Position 30 der B-Kette und Aminosäureaustausch mit Glycin statt Asparagin am C-Terminus der insgesamt 21 Aminosäuren umfassenden A-Kette des Insulinmoleküls;
- *Insulindetemir* (Levemir®, Fa. Novo Nordisk): Entfernung des endständigen Threonins an Position 30 der B-Kette des Insulinmoleküls, anschlie-

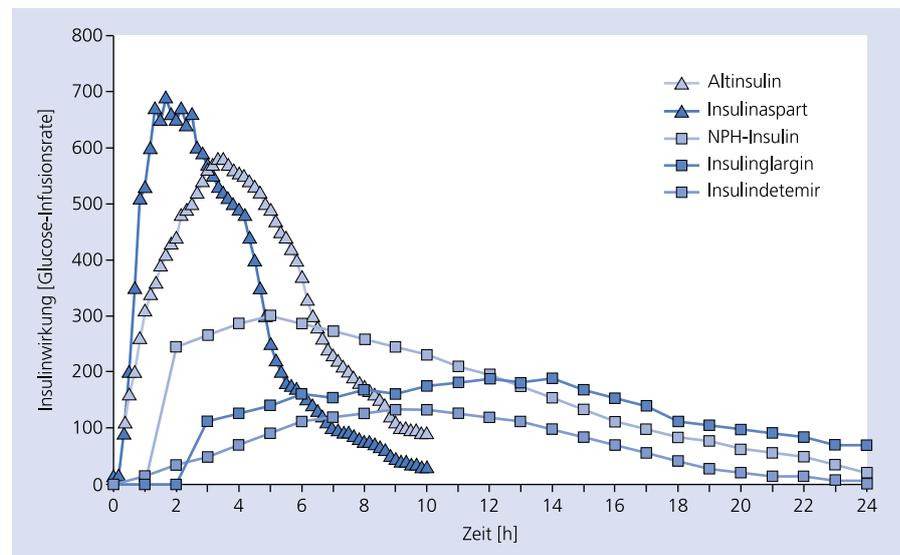


Abb. 1. Wirkungsprofile verschiedener Insuline (Altinsulin, NPH-Insulin) und Analoginsuline (lang wirkend: Insulinglargin, Insulindetemir, kurz wirkend: Insulinaspart) [mod. nach 10, 17, 37]

Tab. 1. Modifikationen der Aminosäurenstruktur bei Insulinanaloga

| Kurz wirkende Insulinanaloga | |
|------------------------------|---|
| Natives Humaninsulin | B-Kette: $^+H_3N-Phe-Val-Asn-[AS]_{24}-Pro-Lys-Thr-COO^-$ A-Kette: $^+H_3N-[AS]_{18}-Tyr-Cys-Asn-COO^-$ |
| Insulinlispro | B-Kette: $^+H_3N-Phe-Val-Asn-[AS]_{24}-Lys-Pro-Thr-COO^-$ A-Kette: Wie natives Humaninsulin |
| Insulinaspart | B-Kette: $^+H_3N-Phe-Val-Asn-[AS]_{24}-Asp-Lys-Thr-COO^-$ A-Kette: Wie natives Humaninsulin |
| Insulinglulisin | B-Kette: $^+H_3N-Phe-Val-Lys-[AS]_{24}-Pro-Glu-Thr-COO^-$ A-Kette: Wie natives Humaninsulin |
| Lang wirkende Insulinanaloga | |
| Insulinglargin | B-Kette: $^+H_3N-[AS]_{27}-Pro-Lys-Thr-Arg-Arg-COO^-$ A-Kette: $^+H_3N-[AS]_{18}-Tyr-Cys-Gly-COO^-$ |
| Insulindetemir | B-Kette: $^+H_3N-[AS]_{27}-Pro-Lys-COO^-$ I $O=C-(CH_2)_{12}-CH_3$ A-Kette: Wie natives Humaninsulin |

bende Amidbildung zwischen der ϵ -Aminogruppe des Lysinrests und Tetradekansäure.

Insulinglargin war das erste für die Therapie zugelassene langwirkende Analoginsulin. Durch den Aminosäureaustausch kommt es zu einer Verschiebung des isoelektrischen Punkts in den leicht sauren Bereich (Tab. 2). Nach subkutaner Injektion bildet sich in pH-neutraler Umgebung ein Mikropräzipitat, aus dem das Insulinglargin verzögert freigesetzt wird. Die blutzuckersenkende Wirkung beginnt dadurch erst nach drei bis vier Stunden, die Wirkungsdauer wird im Allgemeinen mit 20 bis 24 Stunden angegeben (Abb. 1). Aufgrund des sauren pH-Werts der Gebrauchslösung ist Insulinglargin nicht mit anderen Insulinen mischbar [14].

Das seit 2004 klinisch verwendete Insulindetemir wirkt nach einem anderen Prinzip: Durch die Acylierung des carboxyterminalen Lysinmoleküls der B-Kette kommt es zu einer verstärkten Bindung der Insulinmoleküle an Albumin, und zwar sowohl subkutan am Injektionsort als auch im Blut [15]. Durch diese zweifache „Retardierung“ steigt die blutzuckersenkende Wirkung im Blut langsam und gleichmäßig über etwa sechs bis acht Stunden und fällt dann ebenso wieder ab.

Typische Wirkungskurven der verfügbaren Insuline sind in Abbildung 1 dargestellt. Bei der Betrachtung solcher unter

standardisierten Bedingungen erhobener Profile ist allerdings für die Praxis zu bedenken, dass es deutliche *interindividuelle* und zum Teil auch *intraindividuelle* Schwankungen gibt [16]. Je nach injizierter Insulindosis ergeben sich zusätzlich bei allen Präparaten Verschiebungen der Wirkungsprofile: In der Regel führt eine höhere Dosierung zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer und einer deutlicheren Insulinspitzenwirkung [17]. Eine weitere Modulation der Insulinwirkung ergibt sich zumindest für Altinsulin aus dem *Applikationsort*: In der Regel wirkt es aufgrund der unterschiedlichen Perfusion der Subkutis nach Injektion im Bauchbereich etwas schneller als am Oberschenkel. Bei der Verwendung kurz wirkender Analoga spielen solche Resorptionsbedingten Unterschiede im Wirkungsprofil keine praktische Rolle [10].

Therapieformen der Insulin-substitution

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist aufgrund des absoluten Insulinmangels eine lebenslange Insulintherapie notwendig; orale Antidiabetika sind – mit Ausnahme der theoretisch möglichen Gabe von Alpha-Glucosidaseinhibitoren zur Reduktion der Kohlenhydrataufnahme – kontraindiziert.

Zur adäquaten Insulinsubstitution sind neben dem Wissen um die Pharmako-

kinetik der zur Verfügung stehenden Insuline auch detaillierte Kenntnisse über die physiologische Insulinsekretion unabdingbar: Zusätzlich zur so genannten basalen, nahrungsunabhängigen Insulinsekretion wird mahlzeitenabhängig „prandiales“ Insulin ausgeschüttet. Normalerweise beträgt beim normalgewichtigen Gesunden das Verhältnis von basalem zu prandialem Insulin bei gewichtserhaltender Nahrungsaufnahme 1 : 1.

Generell existieren drei Modi der Insulin-Substitutionstherapie:

- *Konventionelle Insulintherapie* (CT) mit einer in der Regel zweimal täglichen Gabe eines so genannten Mischinsulins
- *Intensivierte konventionelle Insulintherapie* (ICT) mit der getrennten subkutanen Applikation so genannter Verzögerungsinsuline und mahlzeitenbezogener Bolusgaben kurz wirkender Insuline (in der Regel also 4 bis 7 Insulininjektionen täglich)
- *Insulinpumpentherapie* (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) mit kontinuierlicher subkutaner Zufuhr von kurz wirkendem Insulin

Der wissenschaftliche Nachweis der Überlegenheit der intensivierten gegenüber der konventionellen Insulintherapie wurde in den letzten fünfzehn Jahren in eindrucksvoller Weise durch die Analysen aus der großen DCCT/EDIC-Studie (Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications study) erbracht, so dass die konventionelle Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 1 heutzutage abgesehen von Ausnahmesituationen als obsolet gilt. Im Vergleich von Patienten unter konventioneller Insulintherapie (n = 723) mit solchen unter intensivierter konventioneller Insulintherapie (n = 698) zeigte sich initial nach knapp sieben Jahren Beobachtungszeit [3]

- ein signifikant höherer HbA_{1c}-Wert ($9,1 \pm 1,5\%$ versus $7,4 \pm 1,1\%$) sowie
- eine signifikant höhere Rate einer (Mikro-)Albuminurie (Schwellenwert in der Studie bei 40 mg/d) als Surrogatparameter für eine diabe-

Tab. 2. In Deutschland zugelassene Insuline und Analoginsuline für die intensivierete Insulintherapie

| Handelsname | Insulintyp | Formulierungen | Preis pro 100 I. E. [Euro] | |
|---|--|----------------------------|----------------------------|------|
| Schnell wirkende Insuline: | | | | |
| Altinsuline (Wirkungsmaximum nach 1–2 h, Wirkungsdauer 4–6 h) | | | | |
| Actrapid® | Human (gentechnisch) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Berlinsulin® H Normal | Human (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Huminsulin® Normal | Human (gentechnisch) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Insulin B. Braun ratiopharm® Rapid | Human (aus Schweineinsulin) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,59 | |
| Insuman® Rapid | Human (gentechnisch) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Velosulin® | Human (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 3,69 | |
| Analoginsuline (Wirkungsmaximum nach 0,5–1 h, Wirkungsdauer 2–4 h) | | | | |
| Insulinglulisin | Humananalog (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 4,09 | |
| Insulinaspart | Humananalog (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 4,09 | |
| Insulinlispro | Humananalog (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 4,09 | |
| Intermediär- und Langzeitinsuline: | | | | |
| NPH-Insuline (Wirkungsmaximum nach 4–5 h, Wirkungsdauer 10–12 h) | | | | |
| Protaphane® | Human (gentechnisch) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Berlinsulin® H Basal | Human (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Huminsulin Basal® | Human (gentechnisch) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Insulin B. Braun ratiopharm® Basal | Human (aus Schweineinsulin) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,59 | |
| Insuman® Basal | Human (gentechnisch) | 40 I. E./ml, 100 I. E./ml | 2,94 | |
| Analoginsuline | | | | |
| Insulindetemir | Levemir® (Wirkungsmaximum nach 6–10 h, Wirkungsdauer 12–16 h) | Humananalog (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 4,78 |
| Insulinglargin | Lantus® (Wirkungsmaximum zwischen 4–16 h, Wirkungsdauer 20– >24 h) | Humananalog (gentechnisch) | 100 I. E./ml | 4,75 |

tische Nephropathie (13 % versus 7 %).

Nach Beendigung dieses ersten Teils der Studie wurden nahezu alle der konventionell behandelten Patienten auf eine intensivierete Therapie umgestellt. Beide Patientengruppen wurden dann im weiteren Verlauf beobachtet (Gesamtbeobachtungszeit durchschnittlich 17 Jahre). Danach zeigte sich, dass nach erfolgter Umstellung auf eine intensivierete Therapie die Gruppen zwar beim HbA_{1c}-Wert nicht mehr differierten ($7,8 \pm 1,3$ % für die initial mit konventioneller Insulintherapie behandelten Typ-1-Diabetiker versus $7,9 \pm 1,3$ % für die von vornherein mit intensivierter Insulintherapie behandelten Typ-1-Diabetiker), dass aber der signifikante Unterschied in der Prävalenz der (Mikro-) Albuminurie bestehen blieb (17 % für die initial mit CT behandelten Typ-1-Diabetiker versus 9 % für die von vornherein mit ICT behandelten Typ-1-Diabetiker). Des Weiteren zeigte sich in der Nachbeobachtungsphase, dass eine

initiale intensivierete konventionelle Insulintherapie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um ungefähr die Hälfte reduzierte.

Intensivierete konventionelle Insulintherapie

Aus diesen Daten wird klar, dass die intensivierete Insulintherapie die *Therapie der Wahl* des Diabetes mellitus Typ 1 darstellt. Hierzu steht neben der intensivierten konventionellen Therapie auch die Insulinapplikation mit Insulinpumpe zur Verfügung. Beide Regime stellen eine hohe Anforderung an die Mitarbeit und Compliance des Patienten, denn neben der regelmäßigen nahrungsabhängigen Insulinapplikation sind häufige (mindestens vor jeder Hauptmahlzeit sowie vor dem Schlafengehen), verlässliche Blutzuckermessungen unverzichtbar.

Bei der intensivierten Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip (ICT) wird durch die getrennte Gabe von ba-

salem und mahlzeitenbezogenem Insulin die physiologische Insulinsekretion imitiert (**Abb. 2**). Für die Substitution des basalen Insulinbedarfs (etwa 0,5 bis 1 I. E. Insulin pro Stunde) werden NPH-Insuline oder lang wirkende Analoginsuline eingesetzt. NPH-Insuline und Insulindetemir müssen in der Regel zweimal täglich (normalerweise vor dem Frühstück und vor dem Schlafengehen), Insulinglargin einmal täglich (in der Regel vor dem Schlafengehen) appliziert werden [18]. Ob die Dosierung des Basalinsulins konkret ausreicht, muss durch „Basalratentests“ überprüft werden: Hierbei bestimmt der Patient beispielsweise morgens seinen Blutzuckerwert; wenn dieser zwischen 100 und 120 mg/dl liegt, appliziert er die Basalinsulindosis, bleibt nüchtern und bestimmt regelmäßig seine Blutzuckerwerte. Idealerweise ist dann der Blutzuckerspiegel weitgehend konstant. Kommt es zur Unterzuckerung oder zum Anstieg des Blutzuckers ist die Dosis des Basalinsulins zu hoch oder

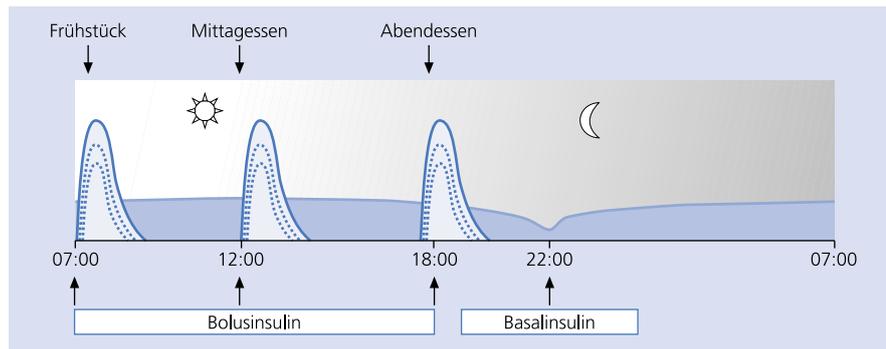


Abb. 2. Prinzip der intensivierten Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip. Ein- bis zweimalige Gaben eines Verzögerungsinsulins decken die basale Insulinsekretion ab, mahlzeitenbezogene Gaben eines kurz wirkenden Insulins den postprandialen Blutzuckeranstieg.

zu niedrig gewählt. Analog hierzu können Basalratentests auch mittags oder abends durchgeführt werden.

Punktuelle *nächtliche Blutzuckermessungen* (gegen 3 Uhr) helfen zwischen *Somogyi-Effekt* (morgendliche reaktive Hyperglykämie nach nächtlicher Unterzuckerung) und *Dawn-Phänomen* (morgendliche Hyperglykämie aufgrund der Ausschüttung kontrainsulinärer Hormone in den frühen Morgenstunden) zu unterscheiden und sind so essenziell zur Beurteilung und gegebenenfalls Anpassung der Basalinsulindosis.

Zusätzlich zum Basalinsulin injiziert der Patient bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie mahlzeitenbezogenes Altinsulin oder kurz wirkende Analoginsuline, wobei die Dosis in Abhängigkeit von der zu verzehrenden Kohlenhydratmenge (gemessen als Berechnungs- oder Broteinheit [BE], eine BE entspricht 12 g Kohlenhydraten) und dem präprandial gemessenen Blutzuckerwert gewählt werden muss. Die für eine BE aufzuwendende Insulindosis liegt normalerweise zwischen 1 und 3 I.E., wobei morgens häufig höhere Insulindosen pro BE benötigt werden als mittags oder abends. Dieses inter- und intraindividuell-zirkadian unterschiedliche *Insulin-Kohlenhydrat-Äquivalent* muss jeder Patient mit Diabetes mellitus Typ 1 für sich selbst bestimmen und gegebenenfalls im Verlauf modifizieren. Liegt der präprandiale Blutzucker über dem individuell definierten Zielbereich (meist zwischen 100 und 150 mg/dl), wird nach einer für jeden Patienten anpassenden Korrekturformel die Höhe

des zusätzlich notwendigen kurz wirkenden Insulins berechnet.

Beispiel: Bei einem 25-jährigen Typ-1-Diabetiker wurde der Zielblutzucker mit 120 mg/dl definiert. Er korrigiert nach einer „30er Regel“ und appliziert mahlzeitenbezogen ein Insulin-Kohlenhydrat-Äquivalent von 1,5 I.E./BE morgens, mittags und abends. Der aktuelle Blutzucker präprandial beträgt 180 mg/dl und er möchte eine Mahlzeit mit 4 BE einnehmen.

Berechnung der präprandial zu applizierenden Insulindosis:

- Geplante Aufnahme von 4 BE
- Es müssen 6 I.E. kurz wirkendes Insulin appliziert werden
- Der aktuelle Blutzucker liegt 60 mg/dl über dem Zielblutzucker von 120 mg/dl
- Nach der vorgegebenen 30er Regel müssen 2 I.E. kurz wirkendes Insulin appliziert werden
- Insgesamt müssen also präprandial 6 I.E. + 2 I.E. = 8 I.E. kurz wirkendes Insulin appliziert werden

Eine Anpassung der Dosis des kurz wirkenden Insulins ist jedoch nicht nur in Abhängigkeit vom präprandialen Blutzuckerspiegel vorzunehmen, auch kurzfristige Änderungen der Insulinsensitivität beeinflussen die Dosierung. So werden beispielsweise bei Fieber und Ketonkörpernachweis in der Regel höhere, bei körperlicher Betätigung und Niereninsuffizienz geringere Insulindosen benötigt. Ob die Dosis des kurz wirkenden Insulins richtig gewählt wurde, sollte durch gelegentliche Blutzuckerkontrollen ein bis zwei Stunden post-

prandial (Zielwert 140 bis 160 mg/dl) und regelmäßige Kontrollen vor der nächsten Hauptmahlzeit (Zielwert 90 bis 130 mg/dl) überprüft werden.

Bei der Verwendung herkömmlicher Altinsuline können Zwischenmahlzeiten bereits bei der Berechnung der Hauptmahlzeiten geplant und miteinbezogen werden. Somit wird keine gesonderte Insulininjektion bei der Einnahme von Zwischenmahlzeiten notwendig, während kurz wirkende Analoginsuline aufgrund ihrer kürzeren Wirkungsdauer bei jeder Haupt- und Zwischenmahlzeit appliziert werden müssen.

Insulinpumpentherapie

Mit der Insulinpumpe (CSII) wird kontinuierlich Altinsulin oder ein kurz wirkendes Analoginsulin subkutan appliziert. Diese kontinuierliche Insulinzufuhr entspricht der physiologischen Basalrate und kann bedarfsgerecht programmiert werden. So kann die Insulinpumpe beispielsweise zwischen 10.00 und 11.00 Uhr 1 I.E. abgeben, zwischen 11.00 und 12.00 Uhr 0,7 I.E. etc. Wie beim Basis-Bolus-Prinzip sind zusätzliche prandiale Insulingaben notwendig, die ebenfalls über die Pumpe appliziert werden können. Aufgrund der Ähnlichkeit zum Prinzip der intensivierten konventionellen Insulintherapie ist das Beherrschen dieses Regimes Voraussetzung für die Initiierung einer Insulinpumpentherapie, nicht zuletzt auch deswegen, um im Notfall Insulinpumpendefekte sicher überbrücken zu können.

Eine Metaanalyse verschiedener Studien zur therapeutischen Effizienz der Insulinpumpentherapie zeigt, dass die Verwendung einer Insulinpumpe zu einer – gemessen am HbA_{1c} – allenfalls geringfügig besseren Blutzuckereinstellung führt [19]. Es treten weniger Hypoglykämien auf, und bessere Nüchternblutzuckerspiegel werden erreicht. Die frühere Befürchtung, dass eine Insulinpumpentherapie häufiger Ketoazidosen zur Folge habe, hat sich nicht bestätigt: Neuere Studien zeigen, dass ketoazidotische Episoden bei ausreichend geschulten Patienten mit Insulinpumpe nicht öfter vorkommen als bei

Patienten unter intensivierter Insulintherapie [19].

Durch die Insulinpumpe mit ihrer detaillierten Programmierbarkeit ist also eine sehr genaue, individuelle Stoffwechsellkontrolle möglich, wenn auch eine Überlegenheit gegenüber der intensivierten Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip nur in einigen Punkten besteht. Hieraus ergeben sich folgende Indikationen für die Insulinpumpentherapie:

- Schlecht einstellbarer Diabetes mellitus mit ausgeprägter Hypoglykämie-neigung
- Hohe, nicht anders zu behandelnde Nüchternblutzuckerwerte
- Schwangerschaft
- Schichtarbeit

Die kontinuierliche Insulinzufuhr, die nur aktiv vom Patienten modifiziert werden kann, stellt in manchen Situationen jedoch auch ein Risiko dar: So kommt es nicht selten vor, dass ein Patient unterzuckert und die Insulinzufuhr nicht stoppt. Die Hypoglykämie wird dann durch die weiterlaufende Insulinpumpe unter Umständen lebensbedrohlich aggraviert. Eine Hyperglykämie kann akzidentell entstehen, wenn sich die Pumpe im Schlaf löst und keine Insulinzufuhr mehr erfolgt. Aus diesen potenziellen Risiken wird klar, dass neben der eingehenden Schulung des Patienten auch ein hohes Maß an Compliance notwendig ist, um die Insulinpumpentherapie sicher zu handhaben.

Analoginsuline in der klinischen Anwendung

Die therapeutische Rationale der Analoginsuline liegt in der im Vergleich zu den herkömmlichen Insulinen unterschiedlichen Pharmakokinetik nach subkutaner Applikation. Aufgrund der kürzeren Anflutungszeit und Wirkungs-dauer bei gleichzeitig höherem maximalem Wirkungsspiegel im Falle der kurz wirkenden Analoginsuline sowie aufgrund der gleichmäßig(er)en basalen Insulinfreisetzung im Falle der lang wirkenden Analoginsuline sollte die physiologische beta-zelluläre Insulinausschüttung des endokrinen Pank-

reas – zumindest theoretisch – besser imitiert werden als durch die herkömmlichen Insuline.

Die Frage, ob solche „physiologischen“ Insulinprofile *per se* mit einem gesundheitlichen Vorteil für den Patienten einhergehen, ist heute unter dem Primat der „Evidence-based Medicine“ bei weitgehend fehlenden Endpunktstudien und zunehmendem Kostendruck Gegenstand heftiger Kontroversen.

Analoginsuline unterscheiden sich vom herkömmlichen humanen Insulin nicht nur pharmakokinetisch, sondern auch pharmakodynamisch. Eine unterschiedliche Affinität zum Insulinrezeptor scheint dabei jedoch für die antidiabetische Wirkung keine unmittelbare klinisch-therapeutische Relevanz zu besitzen. So weist das Analog Insulindetemir unter allen Insulinen die geringste molare Wirkungsstärke auf [20], was in der Praxis jedoch dadurch ausgeglichen wird, dass eine Einheit (Unit) Insulindetemir einer Stoffmenge von 24 Nanomol statt der gewöhnlichen 6 Nanomol (beim nativen humanen Insulin) entspricht. Mehr als die Affinität zum Insulinrezeptor ist die zum Teil höhere Affinität der Analoginsuline (insbesondere von Insulinglargin) zu dem genannten IGF-1-Rezeptor (*IGF = Insulin like Growth Factor*) Gegenstand toxikologischer Diskussionen. Hintergrund ist der in Zellversuchen gezeigte funktionale Zusammenhang zwischen IGF-Rezeptor-vermittelten Signaltransduktionskaskaden und Mitogenität [20]. Bislang gibt es glücklicherweise keinen ernsthaften Hinweis für eine erhöhte Mitogenität respektive Kanzerogenität bei der Langzeitanwendung von Analoginsulinen. So gibt auch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) in ihren aktuellen Stellungnahmen keine Sicherheitsbedenken beim Einsatz von Analoginsulinen an (z.B. zu Insulinglargin [21]). Abweichend hiervon äußerte sich kürzlich auf nationaler Ebene das IQWiG (IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zur potenziellen Mitogenität von Analoginsulinen eher warnend [22]. Diese im Rahmen einer Bewertung

kurz wirkender Analoginsuline zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gegebene Stellungnahme sollte in Anbetracht der fehlenden Langzeiterfahrung mit diesen Präparaten nicht als destruktive Stigmatisierung, sondern als Aufruf zu einem weiterhin kritisch-wachen Umgang mit den neuen Analoga verstanden werden.

Nutzen kurz wirkender Analoginsuline

In einem im Jahre 2004 von Siebenhofer und Kollegen erstellten Cochrane-Review wurde anhand der Literatur der gesundheitliche Nutzen der kurz wirkenden Analoga Insulinlispro und Insulinaspart (Insulinglulinis ausgenommen, da damals noch nicht auf dem Markt) untersucht [23]. Diese Metaanalyse, deren Ergebnisse in abweichender Autorennennung auch anderweitig veröffentlicht sind [24, 25], beruht auf randomisierten kontrollierten Studien an erwachsenen Diabetikern und fokussiert auf zwei Parameter:

- HbA_{1c}-Wert als Surrogatparameter für die Güte der Blutzuckereinstellung
- Hypoglykämische Episoden als wesentliche unerwünschte Wirkung einer Insulinübertherapie

42 Studien wurden ausgewertet (entsprechend 7933 Studienteilnehmern); für die Typ-1-Diabetes-mellitus-spezifische Subanalyse zum HbA_{1c}-Wert konnte auf 20 Studien (entsprechend 4860 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1) zurückgegriffen werden. Das Ergebnis war ernüchternd: Der Einsatz von kurz wirkenden Analoginsulinen bewirkte im Vergleich zum herkömmlichen Altinsulin lediglich eine Abnahme des HbA_{1c}-Werts um durchschnittlich 0,12 Prozentpunkte (95%-Konfidenzintervall –0,15 bis –0,08 Prozentpunkte). Wenngleich statistisch signifikant, erscheint dieser Unterschied klinisch nicht relevant.

In der Auswertung zur Hypoglykämiehäufigkeit, die auf neun Studien (entsprechend 2188 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1) beruhte, zeigte sich kein Vorteil für die Analoginsuline gegenüber herkömmlichem Altinsulin. So wa-

ren unter der Therapie mit kurz wirkenden Analoginsulinen durchschnittlich 0,05 hypoglykämische Episoden pro Person und Monat weniger zu beobachten als unter einer Therapie mit Altinsulin; das 95%-Konfidenzintervall hierzu bewegte sich allerdings zwischen $-0,22$ und $+0,11$ [24]. Diese Daten zur Hypoglykämiehäufigkeit stehen in Kontrast zu einer Metaanalyse aus dem Jahre 1998, in der für das Analoginsulin Insulinlispro im Vergleich zu Altinsulin bei Diabetes mellitus Typ 1 eine 25%ige Risikoreduktion von fremdhilfepflichtigen Unterzuckerungen beschrieben wurde [26].

Die Metaanalyse von Siebenhofer und Kollegen [23–25] impliziert, dass die schnell wirksamen Analoginsuline den herkömmlichen Altinsulinen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 nicht überlegen sind. Die Autoren beziehen sich dabei sowohl auf die intensivierte konventionelle Insulintherapie als auch auf die Insulinpumpentherapie. Eine solche dezidierte Stellungnahme erscheint aus verschiedenen Gründen noch verfrüht:

- **Die Metaanalysen unterschieden nicht zwischen ausgereiften und weniger ausgereiften Studien.** Ein Therapievergleich zwischen kurz wirkenden Analoginsulinen und herkömmlichen Altinsulinen entspricht keiner eindimensionalen Interventionssituation, da intensivierte konventionelle Insulintherapie und Insulinpumpentherapie in der praktischen Anwendung täglich dynamisch angepasst werden. Der Abstimmung zwischen kurz wirkendem Bolusinsulin und lang wirkendem Basalinsulin kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Bei mahlzeitenbezogener Bolusapplikation kurz wirkender Analoginsuline kommt es im Gegensatz zu den (etwas länger wirkenden) Altinsulinen intermittierend zwischen den Mahlzeiten zu einem starken Abfall des Insulinspiegels, sofern dieser nicht durch ein kontinuierlich wirkendes Verzögerungsinsulin aufgefangen wird [27]. Wird diese Insulinversorgungslücke nicht berücksichtigt (wie in frühen Ver-

gleichsstudien geschehen), kommt es zu einem systematischen Fehler und zwar

- a) beim HbA_{1c} -Wert (hier zum Nachteil der Analoginsuline) sowie
- b) bei der Hypoglykämiegefahr (hier zum Vorteil der Analoginsuline) [28].

Sowohl die Metaanalyse aus dem Jahre 2004 [23–25] als auch die Metaanalyse aus dem Jahre 1998 [26] schlossen solche Studien mit oben genanntem Basalinsulinfehler mit ein, was ihre Aussagekraft limitiert. Nichtsdestoweniger werden in den einzelnen Studien auch unter Berücksichtigung des jüngsten schnell wirkenden Analoginsulins, Insulinglulisin [29] HbA_{1c} -Verbesserungen von im besten Falle 0,5 Prozentpunkten beschrieben [2].

- **Der HbA_{1c} -Wert ist nur einer von vielen Surrogatparametern für die Blutzuckereinstellung; Endpunktstudien sind erst in Planung.** Die Güte einer Blutzuckereinstellung und damit ihr prophylaktischer Nutzen bei der Verhinderung diabetischer Folgeerkrankungen sollte nicht allein am Surrogatparameter des HbA_{1c} -Werts als Blutzuckerintegral festgemacht werden. So sollte auch der postprandiale Blutzuckerwert, der sicherlich am unmittelbarsten von den schnell wirkenden Analoginsulinen beeinflusst wird und dessen prognostische Aussagekraft im Hinblick auf die Diabetes-assoziierte Morbidität und Letalität auch für den Diabetes mellitus Typ 1 postuliert werden kann [30, 31], in eine Metaanalyse mit aufgenommen werden. Unabhängig von solchen Surrogatparametern wären schließlich klare Endpunktstudien zur Diabetes-assoziierten Letalität und Morbidität die besten Entscheidungshilfen für oder gegen den differenzialtherapeutischen Einsatz von Analoginsulinen. Entsprechende Studienansätze hierzu sind bislang spärlich [32].
- **Die Lebensqualität des Patienten spielt bei der Bewertung eine zu geringe Rolle.** Eine antidiabetische Therapie zielt darauf ab, akute und

chronische Diabeteskomplikationen zu vermeiden. Diese sekundärprophylaktische Wirkung (insbesondere hinsichtlich Folgeerkrankungen) ist Gegenstand der meisten klinischen Studien und wurde mehrheitlich anhand von Surrogatparametern (z. B. HbA_{1c}) untersucht. Die wichtige Frage, inwieweit kurz wirkende Analoginsuline die Lebensqualität eines Patienten im Vergleich zu Altinsulinen aktuell verbessern können (z. B. durch kürzeren Spritz-Ess-Abstand), kommt in den meisten Studien zu kurz oder wird allenfalls marginal als hintangestellter Outcome-Parameter abgehandelt. Insofern ist auch eine metaanalytische Bewertung der Vorteile von kurz wirkenden Insulinen für die Lebensqualität nicht möglich. Lebensqualität wird jedoch berechtigterweise als wichtiges differenzialtherapeutisches Entscheidungskriterium von Patientenvertretern angemahnt [33]. Deshalb ist es unbedingt notwendig, dass eigene Studien mit dem primären Endpunkt Lebensqualität aufgelegt werden, in denen diabetespezifische Instrumente zur psychologischen Einschätzung der Lebensqualität zur Anwendung kommen [34].

Nutzen lang wirkender Analoginsuline

Mit der angekündigten Einstellung des Vertriebs von Zink-verzögerten Insulinen durch die Firma Novo Nordisk Mitte 2006 und von Surfen-verzögerten Insulinen durch die Firma Berlin-Chemie bereits im Jahre 2005 sind die in Deutschland noch erhältlichen herkömmlichen Verzögerungsinsuline ausschließlich kristalline Neutral-Protamin-Hagedorn-Suspensionen (NPH-Insuline) mit intermediärer (12- bis 20-stündiger) Wirkungsdauer. Während dieser Zeit wirken die NPH-Insuline jedoch nicht gleichmäßig, sondern es kommt nach subkutaner Injektion anfangs zu einer stärkeren Insulinfreisetzung mit einem deutlichen Wirkungsmaximum nach etwa vier bis sechs Stunden und einem nachfolgenden linearen Abfall. Weiter ist der blut-

zuckersenkende Effekt der NPH-Insuline nur schwer vorhersagbar, was hauptsächlich an einer unzureichenden Durchmischung/Resuspension der kristallinen NPH-Insuline vor subkutaner Applikation liegt [35]. Doch selbst unter kontrollierten Studienbedingungen (ohne anzunehmende Durchmischungsproblematik) werden für die NPH-Insuline noch intraindividuelle Variationskoeffizienten zwischen 20 und 70 % beschrieben [16, 36].

Zusammenfassend sind also

- a) eine möglichst gleichmäßige Insulinfreisetzungsrates und
- b) ein verlässlicher und reproduzierbarer blutzuckersenkender Dosis-effekt die pharmakologischen Kriterien, für die sich ein Vergleich zwischen den lang wirkenden Analoginsulinen und den herkömmlichen NPH-Insulinen lohnt.

Insulinglargin

Dieses Analogon ist mit einer 20- bis 24-stündigen Wirkungs-dauer das einzige Verzögerungsinsulin, das im engeren Sinn des Wortes noch als *lang wirkendes* (und nicht als intermediäres) Verzögerungsinsulin bezeichnet werden kann (Tab. 2). Bei der Konstanz der Insulinfreisetzung ist Insulinglargin den NPH-Insulinen deutlich überlegen [37, 38]. Allerdings wird auch Insulinglargin nach subkutaner Applikation nicht ganz gleichmäßig freigesetzt, sondern zeigt einen sukzessiven Anstieg seiner Wirkung mit einem Wirkungsmaximum und nachfolgendem Wirkungsabfall nach etwa zwölf Stunden [39].

Die Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulinglargin nach subkutaner Applikation wurde in einer vergleichenden pharmakodynamischen Studie mit Typ-1-Diabetikern untersucht, die für das integrierte Glucose-Tagesprofil einen intraindividuellen Variationskoeffizienten von 50 % fand, was geringer ist als die intraindividuelle Variabilität von NPH-Insulinen (Variationskoeffizient zwischen 60 und 70 %). Interessanterweise schneidet Insulinglargin in derselben Studie bei der pharmakokinetischen Variabilität (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC] des Insulinspiegels) so-

gar schlechter ab als die NPH-Insuline [36]. Diese unter Studienbedingungen erhobenen Daten sind jedoch nicht direkt auf den Alltag übertragbar, denn es muss betont werden, dass bei den NPH-Insulinen die unzureichende Durchmischung der kristallinen inhomogenen Suspension vor subkutaner Applikation eine zusätzliche, zur Wirkungsvariabilität beitragende Fehlerquelle darstellt [35], die bei der Darreichung von Insulinglargin (klare Lösung) wegfällt.

Über die Effektivität von Insulinglargin bei der Blutzuckeroptimierung und Hypoglykämiegefahr bei Diabetes mellitus Typ 1 informieren zwei Übersichtsartikel aus den Jahren 2004 und 2005, wobei die dort zusammengetragenen vergleichenden Studien zur Gabe von Insulinglargin versus NPH-Insulin aufgrund ihrer Heterogenität keine Metaanalyse zulassen [40, 41].

Insgesamt kann festgehalten werden, dass sich bei den mit Insulinglargin behandelten Typ-1-Diabetikern der Nüchternblutzucker nur zum Teil und dann um maximal 20 mg/dl (d. h. ungefähr 1 mmol/l) verbesserte, was sich jedoch nicht im HbA_{1c}-Wert niederschlug. Auch eine aus den Studien anzunehmende Überlegenheit von Insulinglargin gegenüber NPH-Insulinen bei der Hypoglykämiegefahr muss relativiert werden, da sich diese Schlussfolgerung vor allem auf Studien stützt, welche die einmalige Gabe von Insulinglargin mit der einmalig nächtlichen Gabe von konventionellem NPH-Insulin verglichen. Eine solche Vorgehensweise beinhaltet aus pharmakokinetischer Sicht eine potenzielle systematische Fehlerquelle zu Gunsten von Insulinglargin und zu Ungunsten der NPH-Insuline. So werden die NPH-Insuline bei einmaliger (dann nächtlicher) Gabe sicherlich in höherer Dosis appliziert als bei im Zwölf-Stunden-Intervall aufgeteilten Gaben. Doch selbst eine im Jahre 2006 publizierte randomisierte kontrollierte Multicenterstudie mit Cross-over-Design (2-mal 16 Wochen) mit 54 Typ-1-Diabetikern erkennt diesen potenziellen Fehler nicht an [42]. Es wurde dabei eine intensivierte konventionelle Insulintherapie mit den beiden Analoginsulinen Insu-

linlispro und Insulinglargin einer ICT bestehend aus Altinsulin und NPH-Insulin gegenübergestellt, wobei das NPH-Insulin mehrheitlich nur einmal täglich gegeben wurde. Die in der Studie angegebene monatliche Verringerung nächtlicher Hypoglykämie-Episoden erscheint jedoch mit einer umgerechneten *Number needed to treat* (NNT) von etwa 2 beachtlich. Die Studie zeigt auch, dass eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie mit kombinierten kurz und lang wirkenden Analoginsulinen gegenüber einer solchen Therapie mit herkömmlichen Insulinen zu einer deutlichen Verbesserung der Blutzuckereinstellung führt, wofür sowohl der HbA_{1c}-Wert (signifikante Senkung um 0,5 Prozentpunkte) als auch das Blutzuckertagesprofil (AUC-Analysen) angeführt werden.

Zusammenfassend muss man also auch für das Insulinglargin in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 festhalten, dass die angenommene höhere Effektivität im Vergleich zu den (billigeren!) NPH-Verzögerungsinsulinen nicht eindeutig belegt ist. Dies wird in einer Zeit, in der eine Therapie nicht nur nach ihrem medizinischen Erfolg (im Sinne der Effektivität), sondern auch nach ihrem ökonomischen Aufwand (im Sinne der Effizienz) bewertet wird, zwangsläufig zu Diskussionen führen. Insulinglargin scheint gegenüber den herkömmlichen NPH-Insulinen bei der Handhabbarkeit (Wegfallen des gründlichen Durchmischens vor Injektion, einmalige Gabe pro Tag) überlegen zu sein, was sich außerhalb streng überwachter Studienprotokollen in einer besseren Therapietreue und damit langfristig wohl auch in einem besseren Therapieerfolg niederschlagen sollte.

Wie bereits bei den kurz wirkenden Analoginsulinen vermerkt, müssen solche Trends unbedingt durch filigranere und langfristige Studien untermauert werden, in denen einerseits aus systematischen Fehlern vorheriger Studien gelernt wurde und andererseits klinisch relevante Morbiditätsendpunkte sowie – davon unabhängig – die Patientenzufriedenheit respektive Lebensqualität untersucht werden.

Insulindetemir

Das Analoginsulin Insulindetemir verhält sich nach subkutaner Applikation einer Dosis von 0,2 bis 0,3 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht wie ein intermediär wirkendes Verzögerungsinsulin mit einer gleichmäßigen blutzuckersenkenden Wirkung über 12 bis 13 Stunden. Bei höheren Dosierungen verlängert sich die Wirkungsdauer. Insulindetemir verliert dabei jedoch sein gleichmäßiges Wirkungsprofil [17]. Die Darreichungsform von Insulindetemir ist wie Insulinglargin eine klare Lösung, so dass auch hier vor Applikation keine fehlerbehaftete Resuspension wie beim NPH-Insulin notwendig ist. Im Gegensatz zum Insulinglargin ist jedoch Insulindetemir bei neutralem pH gelöst, weshalb eine Mischung mit schnell wirksamen Insulinen/Analoginsulinen möglich ist. Insulindetemir soll von allen Verzögerungsinsulinen die geringsten Wirkungsschwankungen aufweisen [36]. Eine kürzlich erschienene systematische Übersichtsarbeit über randomisierte kontrollierte Studien zu Insulindetemir mit separater Auswertung des Diabetes mellitus Typ 1 zeigt im Wesentlichen mit Insulinglargin vergleichbare Ergebnisse, wobei in den zur Auswertung gekommenen Studien das Verzögerungsinsulin (sowohl Insulindetemir als auch NPH-Insulin) fast ausschließlich zweimal täglich gegeben wurde [41]. Zu Gunsten von Insulindetemir zeigte sich eine Reduktion des Nüchternblutzuckers um etwa 20 bis 40 mg/dl, was sich jedoch nur in einer marginalen Erniedrigung des HbA_{1c}-Werts um 0,1 Prozentpunkte niederschlug. Die Hypoglykämiegefahr zeigte sich unter Insulindetemir um 12 % (alle Hypoglykämien) und 30 % (nächtliche Hypoglykämien) signifikant vermindert.

Fazit zur Bewertung der Analoginsuline

Analoginsuline sind als differenzialtherapeutische Alternative fester Bestandteil bei der Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 1. Nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin sind sie den herkömmlichen Insulinen allenfalls ge-

ringfügig überlegen, wobei dieses desilusionierende Resümee bei mangelnder Verfügbarkeit aussagekräftiger Studien nur vorläufig sein kann.

Aus Kostengründen erscheint es deshalb bis auf weiteres zweckmäßig, bei einer intensivierten konventionellen Insulintherapie und einer Insulinpumpentherapie zunächst mit herkömmlichen Insulinen zu beginnen. Der differenzialtherapeutische Einsatz von Analoginsulinen sollte medizinisch begründet durch die Hand eines versierten Diabetologen erfolgen.

Insulintherapie in Sondersituationen

In der praktischen Insulintherapie ergeben sich zahlreiche Spezialsituationen, von denen einige im Folgenden beschrieben werden.

Körperliche Belastung/Sport

Freizeitsport ist auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einer besseren Blutzuckereinstellung assoziiert [43]. Die insulinunabhängige Glucoseaufnahme in die Muskulatur wird durch eine moderate Dauerbelastung (z. B. Dauerlauf) stärker stimuliert als durch kurze Belastungsspitzen, wie sie beispielsweise bei Mannschaftsballsportarten vorkommen [44]. Nach den Vorschlägen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) sollte daher vor einer körperlichen Belastung in jedem Fall die Blutzuckerkontrolle stehen; bei Werten von mehr als 250 mg/dl oder Unterzuckerung sollte kein Sport begonnen, sondern der Blutglucosewert durch Insulinapplikation oder Traubenzuckerzufuhr korrigiert werden. Bei normnaher Blutglucosekonzentration werden folgende Faustregeln genannt [5]:

- Falls entsprechend planbar, sollte von vorneherein für jeweils 20 Mi-

nuten geplanten Sport eine Dosisreduktion des prandialen Insulins um 1 I. E. vorgenommen werden

- Falls nicht im Vorfeld planbar, sollten 30 bis 40 g Kohlenhydrate für eine Stunde halbmaximale körperliche Bewegung eingenommen werden
- Bei länger dauernder Ausdauerbelastung sollten zusätzlich 20 bis 30 g Kohlenhydrate je Stunde verzehrt werden

Diese Empfehlungen beruhen auf einzelnen nicht-randomisierten Arbeiten der frühen 1990er Jahre [45–47]. Neuere Untersuchungen liegen nicht vor. Auch die Datenlage zum Gebrauch von Analoginsulinen beim Sport ist spärlich. Yamakita und Kollegen konnten zeigen, dass Insulinlispro als Beispiel für ein schnell wirkendes Analog im Vergleich zu Altinsulin zu einem schnelleren belastungsinduzierten Blutzuckerabfall führt [48]. In Abhängigkeit von der Belastungsintensität und -dauer sind deshalb vor kurzem Empfehlungen zur Dosisreduktion der prandialen Insulinlispro-Dosis gegeben worden (**Tab. 3**) [49]. Einschränkend muss hier aber auf die niedrige Fallzahl der genannten Studie (n=8) hingewiesen werden.

Reisen

Langstreckenflüge stellen für den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durch die Zeitverschiebung ein gewisses Problem dar. Die Anpassungsschemata variieren zwischen verschiedenen Zentren teils erheblich; prospektiv und randomisiert erhobene Daten liegen nicht vor. Nach den DDG-Empfehlungen sollte bei *Westflug* mit weniger als vier Stunden Zeitverschiebung ein Ausgleich durch Altinsulingaben erfolgen. Bei größerer Zeitverschiebung muss je nach individuellem Insulinbedarf eine zusätzliche Applikation von Basalinsulin erfolgen.

Tab. 3. Dosisreduktion [%] der prandialen Insulinlispro-Menge [nach 49]

| Belastungsintensität [% VO _{2max}] | Belastungsdauer 30 Minuten | Belastungsdauer 60 Minuten |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 25 | 25 | 50 |
| 50 | 50 | 75 |
| 75 | 75 | Keine Angabe |

Patienten, die nach *Osten* fliegen, sollten pro sechs Stunden Zeitverschiebung die Basalraten-Halbtagesdosis um 50 % reduzieren [50, 51].

Operationen/Intensivtherapie

Die Notwendigkeit der kontinuierlichen Insulinzufuhr besteht beim Diabetes mellitus Typ 1 natürlich auch während operativer Eingriffe und intensivmedizinischer Maßnahmen. Praktische Anweisungen zur perioperativen Stoffwechselführung sind prospektiv für Typ-1-Diabetiker nicht ausreichend evaluiert. Eine gewisse Ausnahme bilden allenfalls kardiologische Bypass-Operationen, für die eine Senkung der OP-Morbidität durch eine prä- und perioperative normnahe Blutzuckerkontrolle in einem diabetischen Kollektiv (etwa 30 % insulinpflichtige Patienten, keine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes-mellitus) gezeigt werden konnte [52]. Ausgehend von älteren Kohortenstudien unterscheidet die DDG in der aktuellen Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 folgende Situationen [5]:

- *Kurzdauernde Eingriffe ohne Notwendigkeit einer anschließenden parenteralen Ernährung.* Hier bleibt der Patient präoperativ nüchtern und appliziert dementsprechend kein Altinsulin. Die Basalinsulinmenge wird nicht verändert. Intraoperativ wird 5%ige Glucoselösung infundiert und die Stoffwechselkontrolle durch stündliche Blutzuckermessungen und entsprechende Altinsulingaben gewährleistet. Vor der ersten postoperativen Mahlzeit beginnt die subkutane Therapie wie gewöhnlich.
- *Langdauernde Eingriffe mit anschließender parenteraler Ernährung.* Hier erfolgt die Kompensation der diabetischen Stoffwechsellage durch die Infusion mit 10%iger Glucoselösung, der pro Liter 32 I.E. Altinsulin und 20 mval Kaliumchlorid zugesetzt sind. Diese soll bis zur ersten Mahlzeit gegeben werden; unmittelbar vorher ist die subkutane Insulintherapie wieder zu beginnen, um eine Insulinlücke zu vermeiden.

Sicherlich ist bei einer perioperativ notwendigen parenteralen Ernährung auch eine getrennte kontinuierliche Insulin-, Kalium- und Glucosezufuhr möglich, die den Vorteil einer besseren Steuerbarkeit bietet; dieses Vorgehen wird bei einer länger dauernden postoperativen oder internistisch begründeten Intensivtherapie die Regel sein. Zur praktisch wichtigen Frage nach dem Blutzucker-Zielspiegel während einer solchen Phase haben sich in den letzten Jahren neue Aspekte ergeben. Bei postoperativen Intensivpatienten mit entgleistem Blutzucker, das heißt einem nicht unbedingt primär diabetischen Kollektiv, konnte eine deutliche Reduktion der Letalität durch eine strenge Blutzuckereinstellung (weniger als 110 mg/dl) erreicht werden [53]. Das Studienkollektiv enthielt aber nur wenige (etwa 5 %) Patienten mit bereits präoperativ insulinpflichtigem Diabetes mellitus, so dass die Daten nicht ohne weiteres auf die Spezialsituation des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 übertragen werden können. Vor kurzem ist von der gleichen Arbeitsgruppe eine große Studie zum Einfluss einer normnahen Blutzuckereinstellung auf den Krankheitsverlauf bei internistischen Intensivpatienten publiziert worden, die im Gesamtkollektiv eine verringerte Morbidität, aber keine relevante Abnahme der Letalität gezeigt hat [54]. Auch hier war nur ein kleiner Teil des Studienkollektivs vor der Intensivtherapie insulinpflichtig (etwa 10 %), eine Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt. Ähnlich war in der schwedischen DIGAMI-Studie, die einen günstigen Einfluss einer Insulin/Glucose-Infusion und einer intensivierten Insulintherapie auf das Überleben bei Diabetikern mit Myokardinfarkt zeigen konnte, lediglich ein kleiner Teil der Patienten insulinpflichtig [55]. Relevante Unterzuckerungen waren in allen Studien zu diesem Thema extrem selten. Unseres Erachtens sollte in Anbetracht dieser Daten das Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 grundsätzlich zwar angestrebt werden, allerdings müssen die Gefahren einer zu schnellen Blutzucker-

absenkung in den normoglykämischen Bereich (z. B. Dysäquilibriumssyndrom mit Gefahr des Hirnödems bei zuvor länger dauernder Hyperglykämie, Verschlechterung einer proliferativen Retinopathie) unbedingt bedacht werden. Einen Sonderfall stellt die akute diabetische Ketoazidose dar, die in jedem Fall weiterhin zunächst eines individuellen, langsamen Stoffwechselfausgleichs unter besonderer Berücksichtigung des Flüssigkeits- und Mineralstoffhaushalts bedarf [56].

Fazit

Diabetes mellitus Typ 1 sollte, wenn irgend möglich, mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt werden, um das Auftreten diabetischer Spätkomplikationen zu reduzieren. Hierzu sollten in erster Linie die intensivierten konventionelle Insulintherapie oder die Insulinpumpentherapie mit klassischem Alt- und NPH-Insulin angewendet werden. Analoginsuline sind als therapeutische Alternative heutzutage nicht mehr wegzudenken, wenn ihr Einsatz im Rahmen einer individuellen Lösung spezieller Therapieprobleme sinnvoll begründet wird. Die wesentliche Neuerung in der Therapie spezifischer Sondersituationen stellt die Forderung nach einer strengen Blutzuckereinstellung während länger dauernder Phasen einer nicht diabetesbedingten Intensivtherapie dar. Für die Kompensation der akuten ketoazidotischen Entgleisung ist weiterhin eine langsame Stoffwechselkorrektur anzustreben.

Insulin therapy of diabetes mellitus type 1

Diabetes mellitus type 1 develops when the insulin-producing pancreatic beta-cells are destroyed due to an autoimmune process. The therapeutic goal is the near-physiological substitution of insulin. For this, intensified insulin regimes are usually employed. These consist of subcutaneous injections of fast-acting insulin to mimic the meal-stimulated insulin secretion and long acting insulin to mimic the basal insulin secretion. Timing and dosage must be changed flexibly when patients exercise or experience time shifts due to long distance travel. In this context, therapeutic use and usefulness of the new insulin analogues are examined.

Keywords: Insulin therapy, diabetes mellitus type 1, insulin analogues

Literatur

- Hauner H, Koster I, von Ferber L. Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998–2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hessen/KV in Hessen. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:2632–7.
- Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367:847–58.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
- Jovanovic L, Nakai Y. Successful pregnancy in women with type 1 diabetes: from preconception through postpartum care. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:79–97.
- Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie: Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/therapie_typ1.pdf, 2003.
- Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie: Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/NEPHROPATIE.pdf>, 2002.
- Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL-Update_Retinopathie_11_2004.pdf, 2004.
- Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_neuropathie.pdf, 2006.
- Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 2002;48:2270–88.
- Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:199–203.
- Brems DN, Alter LA, Beckage MJ, Chance RE, et al. Altering the association properties of insulin by amino acid replacement. *Protein Eng* 1992;5:527–33.
- Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396–402.
- Becker RH, Frick AD, Burger F, Scholtz H, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel rapid-acting insulin analog, insulin glulisine, and regular human insulin in healthy volunteers using the euglycemic clamp technique. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:292–7.
- Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174–83.
- Markussen J, Havelund S, Kurtzhals P, Andersen AS, et al. Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996;39:281–8.
- Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002;4:673–82.
- Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005;28:1107–12.
- Standl E. Insulin analogues – state of the art. *Horm Res* 2002;57(Suppl 1):40–5.
- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:593–8.
- Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999–1005.
- European Medicines Agency. Fachbewertung zu Lantus. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm>, 2006.
- IQWiG. http://www.iqwig.de/media/aufrtr_ge/files/abschlussbericht/05-12-15_A05-04_Abschlussbericht-KW-Analoga-T2DM.pdf, 2006.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003287.
- Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337–44.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004;47:1895–1905.
- Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr., Gale EA, et al. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1726–31.
- Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1151–67.
- Gomez-Perez FJ, Rull JA. Insulin therapy: current alternatives. *Arch Med Res* 2005;36:258–72.
- Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005;11:11–7.
- Bretzel RG. Intensive insulin regimens: evidence for benefit. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(Suppl 2):S8–13.
- Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005;27(Suppl B):S42–56.
- Milicevic Z, Raz I, Strojek K, Skrha J, et al. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (HEART2D) study design. *J Diabetes Complications* 2005;19:80–7.
- Kurzwirksame Analoginsuline: Protestaktion "Patienten wehren sich". 100 000 Unterschriften im Bundesgesundheitsministerium übergeben. Deutscher Diabetiker-Bund 2006.
- Garratt AM, Schmidt L, Fitzpatrick R. Patient-assessed health outcome measures for diabetes: a structured review. *Diabetes Med* 2002;19:1–11.
- Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604–7.
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614–20.
- Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RH. Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 2005;48:1988–95.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142–8.
- Devries JH. To: Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RHA. Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 2005;48:1988–95. *Diabetologia* 2006;49:1125–6.
- Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8:iii,1–iii,57.
- Tschritter O, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U. Langwirkende Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Eine Zusammenfassung der klinischen Studien und Metaanalysen. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005;14:375–82.
- Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:285–92.
- Waden J, Tikkanen H, Forsblom C, Fagerudd J, et al. Leisure time physical activity is associated with poor glycemic control in type 1 diabetic women: the FinnDiane study. *Diabetes Care* 2005;28:777–82.
- Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1289–94.
- Schmülling RM, Jakober B, Pfohl M, Overkamp D, et al. Exercise and insulin require-

- ments. *Horm Metab Res Suppl* 1990;24: 83–7.
46. Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. *Diabetologia* 1990;33: 696–703.
47. Soo K, Furler SM, Samaras K, Jenkins AB, et al. Glycemic responses to exercise in IDDM after simple and complex carbohydrate supplementation. *Diabetes Care* 1996;19:575–9.
48. Yamakita T, Ishii T, Yamagami K, Yamamoto T, et al. Glycemic response during exercise after administration of insulin lispro compared with that after administration of regular human insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:17–22.
49. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001;24:625–30.
50. Sane T, Koivisto VA, Nikkanen P, Pelkonen R. Adjustment of insulin doses of diabetic patients during long distance flights. *BMJ* 1990;301:421–2.
51. Schmülling RM, Pfohl M, Renn W, Hardin H, et al. Flugreisen trotz Diabetes? Der Einfluss einer westlichen und östlichen Zeitverschiebung auf den Rhythmus zirkadianer Hormone und die Stoffwechseleinstellung von Typ-1-Diabetikern. *Z Allg Med* 1995;71:212–25.
52. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109: 1497–1502.
53. Van den BG, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
54. Van den BG, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354: 449–61.
55. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512–5.
56. Plikat K, Rockmann F. Coma diabeticum. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2005;42: 566–86.

AMT – Bücherforum

Differenzialdiagnostisches Denken

Von Gerhard Klumbies und Holger H. Sigusch. **Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2006. 4., erweiterte Auflage. 444 Seiten, 61 Tafeln, 4 Tabellen und 19 Abbildungen. Flex. 36,- Euro.**

Jeder Arzt kennt diese Situation. In der Ambulanz stellt sich ein Patient vor, der über Heiserkeit klagt. Ein junger, unerfahrener Arzt atmet innerlich auf: nichts Lebensbedrohliches, nichts, was von vornherein nicht für ihn machbar ist. Einem erfahreneren Arzt mag es ebenso gehen. Nichts Aufregendes. Doch als der Arzt sich mit dem Patienten unterhält, kann er sich keinen richtigen Reim auf das Erzählte machen. Der Patient hat zuvor keinen Infekt durchgemacht, kein Trauma erlitten, er ist kein Lehrer oder Sänger mit chronischer Stimmbandüberlastung, kein Raucher, und eine unauffällige Laryngoskopie hat er außerdem. Jetzt wird es schon schwierig für den einen oder anderen. Was kann hinter dieser Heiserkeit stecken? Verzweifelt durchsiebt der Arzt sein Lehrbuchwissen, doch er kommt beim besten

Willen nicht auf weitere Krankheiten, die eine Heiserkeit verursachen könnten. So kommt er nicht darauf, an ein Aortenaneurysma zu denken, das den linksseitigen Rekurrens beeinträchtigt. Er weiß, dass ein Aortenaneurysma mal den Rekurrens schädigen kann, und er kennt dieses Krankheitsbild, doch wenn er klinisch nur die Heiserkeit vor sich sieht, kann er dieses Wissen nicht abrufen, da er Heiserkeit zwar als ein mögliches Symptom des Aortenaneurysmas gelernt hat, aber nicht Aortenaneurysma als Differenzialdiagnose der Heiserkeit. Dieser Unterschied mag banal erscheinen, aber wer klinisch tätig ist, der weiß um diesen kleinen, aber feinen Unterschied. In „Differenzialdiagnostisches Denken“ von G. Klumbies und H. Sigusch wird dieses Problem klinisch tätiger Ärzte aufgegriffen. Das Buch ist nach verschiedenen Leitsymptomen wie Brustschmerzen, Schwindel oder Zyanose gegliedert. Unter diesen Leitsymptomen finden sich dann die verschiedenen Differenzialdiagnosen. So findet man unter dem Kapitel Heiserkeit auch das Aortenaneurysma als Differenzialdiagnose. Die einzelnen Kapitel sind nach klinischem Zusammenhang und nicht alphabetisch geordnet, was didaktisch sehr sinnvoll ist, jedoch die

Suche nach etwas Bestimmtem manchmal erschwert.

Die einzelnen Differenzialdiagnosen sind sehr übersichtlich in einem stets gleichen Schema, das verschiedene Ursachen – beispielsweise genetisch, metabolisch oder neoplastisch – dargestellt. Dieses Schema wird für jedes Leitsymptom aufgegriffen und erleichtert das Aufbauen eines gedanklichen Gerüsts, in dem die einzelnen Differenzialdiagnosen dann systematisch abgerufen werden können.

„Differenzialdiagnostisches Denken“ ist ein Buch, das die Brücke zwischen dem im Studium erlernten Wissen und den Anforderungen an ein in der Praxis benötigtes Wissen schlägt. Es richtet sich an Studenten im klinischen Abschnitt des Studiums, an junge Assistenzärzte, aber auch an schon erfahrenere Ärzte. Durch seine kurze, prägnante Darstellung der einzelnen Leitsymptome mit ihren Differenzialdiagnosen ohne deren ausschweifende Darstellung dient es sowohl als Nachschlagewerk in praktischer Kitteltaschengröße als auch als (Kurz-)Lehrbuch der Differenzialdiagnose, die die Grundlage der ärztlichen Tätigkeit darstellt.

*Christina Breitbach,
Friedrichshafen*

Thiazolidindione

Stellenwert in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Georg R. Meier, Christoph D. Dieterle und Rüdiger Landgraf, München

Für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 stehen derzeit einige orale Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus zur Verfügung. Neben insulinotropen Wirkstoffen, wie Sulfonylharnstoffen, spielen Insulinsensitizer eine wichtige Rolle. Zu den Insulinsensitizern zählen die beiden Thiazolidindione Pioglitazon und Rosiglitazon. In dieser Übersichtsarbeit werden der Wirkungsmechanismus der Thiazolidindione und ihre klinische Wirksamkeit sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit verschiedenen anderen Substanzen beschrieben. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf den Daten der Proactive-Studie. Abschließend wird der Stellenwert der Thiazolidindione in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt.

Arzneimitteltherapie 2006;24:423–31.

Zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 steht eine Reihe von Substanzen zur Verfügung. Neben den insulinotropen Medikamenten, wie Sulfonylharnstoffen und den so genannten Gliniden, sowie den Alpha-Glucosidasehemmern, sind Medikamente, die die Insulin-Resistenz beeinflussen, ein wichtiger Baustein in der Therapie. Zu nennen sind hier Metformin, das in der Therapie unverzichtbar ist, und Thiazolidindione (Insulinsensitizer, „Glitazone“). Momentan sind Rosiglitazon und Pioglitazon zugelassen. Troglitazon wurde wegen Lebertoxizität wieder vom Markt genommen [1]. Mit einer Fülle von wissenschaftlichen Daten und Publikationen wird versucht, den Nutzen dieser Medikamente zu belegen. Ferner wird eine aggressive Vermarktungsstrategie betrieben, insbesondere im Bereich der Kardiologie.

Nach Schätzungen sollen etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem Myokardinfarkt einen gestörten Glucosestoffwechsel haben, deshalb ist diese Strategie gut nachvollziehbar [2]. Neben der ersten prospektiven Glitazon-Studie mit klinischen Endpunkten

(Proactive-Studie), wird eine tabellarische Übersicht über derzeit laufende Endpunktstudien mit Thiazolidindionen gegeben.

Wirkungsmechanismus

Thiazolidindione entfalten ihre Wirkung über eine Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors gamma (PPAR- γ). Dieser Rezeptor gehört zur Unterfamilie von 48 bekannten nukleären Rezeptoren, die die Genexpression nach Ligandenbindung regulieren. Die PPAR-Subfamilie besteht aus drei Subtypen, den Alpha-, Beta-/Delta-, und Gamma-PPA-Rezeptoren. Natürliche Liganden der PPA-Rezeptoren sind beispielsweise Fettsäuren, Gallensäuren oder Oxysterole. Bekannte Medikamente neben den Thiazolidindionen sind Fibrate, wie Fenofibrat, Bezafibrat oder Gemfibrozil, die über eine Stimulation des Alpha-Rezeptors wirken.

Nach Ligandenbindung verändern sich die PPA-Rezeptoren, mit der Folge einer Aktivierung von einem oder mehreren Koaktivatoren.

Es wird angenommen, dass die Alpha-PPA-Rezeptoren Gene regulieren, die für die Steuerung der Fettsäureaufnahme und -oxidation, Entzündung und vaskuläre Funktion verantwortlich sind. Die Gamma-PPA-Rezeptoren aktivieren Gene, die die Fettsäureaufnahme und -lagerung, Entzündung und den Glucosehaushalt steuern. Die Delta-PPA-Rezeptoren steuern Gene, die für den Fettsäure-Metabolismus, Entzündung und die Makrophagen-Lipidhomöostase zuständig sind [3–5]. **Tabelle 1** zeigt ihre Lokalisation und die vermuteten Wirkungsmechanismen.

Verbesserung der Insulinresistenz

Die Insulinresistenz ist neben der Störung der Insulinfreisetzung ein wichtiger pathophysiologischer Faktor in der

Dr. med. Georg R. Meier, Dr. med. Christoph D. Dieterle, Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf, Klinikum der Universität München, Standort Innenstadt, Medizinische Klinik, Ziemssenstr. 1, 80336 München, E-Mail: georg.meier@med.uni-muenchen.de

Tab. 1. Verteilung der PPA-Rezeptoren im Gewebe und ihre Funktion [nach 5]

| Subtyp | Gewebe oder Zelltyp | Biologische Funktion |
|----------------------|--|--|
| PPAR- α | Gewebe mit hohem Fettsäurekatabolismus (Leber, Nieren, Skelettmuskulatur, Herz) Vaskuläre und immunologische Zelltypen (Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Lymphozyten) Humane atherosklerotische Läsionen | Fett- und Lipoproteinmetabolismus Makrophagen-Lipidhomöostase Antientzündliche Wirkungen |
| PPAR- β/δ | Ubiquitär | Lipidmetabolismus im Gehirn Präadipozyten-Proliferation und Fettsäure-induzierte Adipogenese, Embryo-Implantation Makrophagen-Lipidhomöostase |
| PPAR- γ | Braunes und weißes Fettgewebe Dickdarm Vaskuläre und immunologische Zelltypen (Makrophagen, Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Lymphozyten, dendritische Zellen) Humane atherosklerotische Läsionen | Zelldifferenzierung Lipidspeicherung Modulation der Insulinwirkung Makrophagen-Lipidhomöostase Antientzündliche Wirkungen |

Entstehung und Progression des Diabetes mellitus Typ 2. Neben exogenen Faktoren, wie Adipositas und Bewegungsmangel, sind genetische Faktoren für die Entstehung einer Insulinresistenz verantwortlich. Die Insulinresistenz entsteht bereits lange vor der Manifestation eines Diabetes mellitus. An den Fettzellen führt sie zu einer *Hemmung* der *antilipolytischen Effekte* von Insulin. Dies resultiert in einer chronischen Erhöhung von freien Fettsäuren. Als Folge wird eine Insulinresistenz in der Leber und Skelettmuskulatur induziert. Die Konsequenz ist eine *verminderte Glucoseaufnahme* und *gesteigerte Glukoneogenese*. Die Dysfunktion der Fettzellen führt darüber hinaus zur Ausschüttung von *Zytokinen*, beispielsweise TNF- α , Interleukin 6 und Resistin. Daraus resultiert eine vermehrte Insulinresistenz und chronische Entzündung, die eng mit der Entstehung der Atherosklerose verknüpft ist.

PPAR- γ -Liganden entfalten ihre positiven Effekte auf den Glucosehaushalt vornehmlich über eine *Reduktion* der *Insulinresistenz*. Diese Eigenschaft wird auf einen direkten Effekt auf den gestörten Metabolismus der Fettzellen zurückgeführt. Dagegen scheint die Wirkung auf den Glucosehaushalt in der Leber und im Skelettmuskel sekundär zu sein.

PPAR- γ -Agonisten bewirken eine *Differenzierung* der *Adipozyten*, mit einer

vermehrten Aufnahme und Speicherung von freien Fettsäuren. Diese Speicherung erfolgt vornehmlich im subkutanen und nicht im viszeralen Fettgewebe. Die Reduktion der freien Fettsäuren wirkt sich positiv auf die Insulinresistenz aus.

Zusätzlich sollen Thiazolidindione die Expression und Translokation der *Glucosetransporter* GLUT-1 und -4 an die Zelloberfläche in der Leber und im Skelettmuskel erhöhen. Ferner scheint eine Erniedrigung des TNF- α -Spiegels und eine Erhöhung von Adiponectin die Insulinresistenz zu vermindern [6].

Beeinflussung von Lipid- und Lipoproteinmetabolismus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 besteht auf dem Boden der Insulinresistenz eine ausgeprägte Dyslipidämie. Diese ist durch erhöhte Triglycerid-Werte, erniedrigte HDL-Cholesterol-Werte sowie Vorherrschen von „small dense“ LDL-Cholesterol-Partikeln charakterisiert. Jeder dieser Faktoren ist mit einem *erhöhten kardiovaskulären Risiko* vergesellschaftet [7].

LDL-Cholesterol-Werte scheinen bei der Therapie mit Pioglitazon unverändert zu bleiben, während bei der Gabe von Rosiglitazon ein Anstieg von 8 bis 16 % zu verzeichnen ist.

Der Abfall der Triglycerid-Werte wurde bei der Pioglitazon-Therapie häufiger

als bei der Rosiglitazon-Therapie beobachtet [4].

In der bisher einzigen Vergleichsstudie von Pioglitazon (n=400) und Rosiglitazon (n=402) bei Typ-2-Diabetikern wurden bei maximaler Dosierung von 45 mg Pioglitazon und 8 mg Rosiglitazon unterschiedliche Effekte auf den Lipidhaushalt gezeigt [8]:

- Bei der Pioglitazon-Therapie fand sich ein Abfall der *Triglycerid-Werte* von 51,9 mg/dl \pm 7,8 mg/dl, während bei der Therapie mit Rosiglitazon ein Anstieg von 13,1 mg/dl \pm 7,8 mg/dl nach 12 Wochen gesehen wurde.
- Der Anstieg des *HDL-Cholesterol-Spiegels* war bei der Pioglitazon-Therapie größer (+5,2 mg/dl \pm 0,5 mg/dl vs. +2,4 mg/dl \pm 0,5 mg/dl) als bei der Gabe von Rosiglitazon.
- In beiden Studiengruppen wurde ein Anstieg des *LDL-Cholesterol-Spiegels* gesehen, wobei dieser in der Rosiglitazon-Gruppe größer war (+12,3 \pm 1,6 mg/dl vs. +21,3 \pm 1,6 mg/dl).
- Die *LDL-Cholesterol-Partikel-Konzentration* war bei der Gabe von Pioglitazon reduziert, während sie bei mit Rosiglitazon behandelten Patienten anstieg.
- Auch die *LDL-Cholesterol-Partikel-Größenzunahme* war bei der Pioglitazon-Therapie größer als bei Gabe von Rosiglitazon.

Ob diese Unterschiede zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon klinisch relevant sind, ist bisher nicht geklärt.

Beeinflussung der vaskulären Entzündung und der Entstehung von Atherosklerose

Die Aktivierung der Gamma-PPA-Rezeptoren scheint auch den proinflammatorischen Status zu reduzieren und insbesondere der Entwicklung der Atherosklerose positiv entgegen zu wirken. In humanen Monozyten, unter Stimulation von oxidiertem LDL-Cholesterol, kann in Schaumzellen von atherosklerotischen Läsionen eine erhöhte Expression von PPAR- γ gesehen werden. Eine Aktivierung von PPAR induziert eine Entfernung von Cholesterol in Makro-

phagen. Ferner wurde eine antiinflammatorische Wirkung durch Hemmung der Produktion von TNF- α und anderen proinflammatorischen Zytokinen postuliert [9]. Die präklinisch postulierten Effekte konnten auch in klinischen Studien gezeigt werden.

In einer 26-Wochen-Studie wurden neben dem glucosesenkenden Effekt so genannte *pleiotrope Effekte* untersucht. Bei der Therapie mit Rosiglitazon wurde ein signifikanter Abfall von hs-CRP (high-sensitivity C-reaktivem Protein) im Vergleich zur Plazebo-Gruppe gesehen. Es wurde ferner ein Abfall der Matrix-Metalloproteinase-9, einem Marker für Plaquestabilität, und der weißen Blutkörperchen gesehen [10].

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Diabetes mellitus konnte mit Rosiglitazon ein positiver Effekt auf E-Selectin, auf den von-Willebrand-Faktor, CRP und Fibrinogen demonstriert werden [11]. In der gleichen Studiengruppe zeigte sich, dass unabhängig von einer Glucosesenkung die Intima-Media-Dicke bei der Rosiglitazon-Therapie im Vergleich zu Plazebo nach 48 Wochen Behandlung reduziert wurde [12]. Eine ähnlicher Effekt wurde auch für Pioglitazon gezeigt [13].

Klinische Wirksamkeit

Daten aus klinischen Studien zeigen einen blutglucosesenkenden Effekt von Thiazolidindionen (Tab. 2). Die mittlere Reduktion des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zu Plazebo beträgt etwa 1 bis 1,5%. Im Vergleich vor und nach der Therapie wird bei maximalen Dosierungen ein Abfall des HbA_{1c}-Werts um etwa 1% beobachtet. Die Reduktion des HbA_{1c}-Werts der beiden zugelassenen Medikamente Rosiglitazon und Pioglitazon ist etwa gleich. Der blutglucosesenkende Effekt ist in Monotherapie oder aber in Kombinationstherapie mit beispielsweise Metformin oder Sulfonylharnstoffen ebenfalls etwa gleich. In Kombination mit Insulin konnte ein ähnlicher Effekt gezeigt werden.

In den meisten Studien sind jedoch die Fallzahlen relativ klein. Auf die bisher

Tab. 2. Ausgewählte kontrollierte klinische Studien: Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit Rosiglitazon und Pioglitazon

| Therapieform | Studiendesign, Referenz | Dosis in den Studienarmen [mg] | Studiendauer [Wochen] | HbA _{1c} -Wert-Änderung |
|------------------------|--|---|-------------------------|--|
| Rosiglitazon | | | | |
| Monotherapie | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Lebovitz et al. [15] | 2 x 4 mg (n=169) 2 x 2 mg (n=166) Plazebo (n=158) | 26 | Im Vergleich zum Ausgangswert: 2 x 4 mg: -0,6 % 2 x 2 mg: -0,3 % Im Vergleich zu Plazebo: 2 x 4 mg: -1,5 % 2 x 2 mg: -1,2 % |
| Kombinationstherapie | | | | |
| Plus Metformin | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Fonseca et al. [28] | 1 x 8 mg (n=113) 1 x 4 mg (n=119) Plazebo (n=116) | 26 | Im Vergleich zum Ausgangswert: 1 x 8 mg: -0,78 % 1 x 4 mg: -0,56 % Im Vergleich zu Plazebo: 1 x 8 mg: -1,2 % 1 x 4 mg: -1,0 % |
| Plus Sulfonylharnstoff | Randomisiert, offen, Vongthavaravat et al. [16] | 2 x 2 mg (n=175) Nur Sulfonylharnstoff (n=173) | 26 | Im Vergleich zum Ausgangswert: 2 x 2 mg: -1,13 % Ohne weitere Medikation: +0,1 % |
| | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Rosenstock et al. [17] | 1 x 4 mg (n=115) Plazebo (n=110) | 104 | Im Vergleich zum Ausgangswert: 1 x 4 mg: -0,65 % Plazebo: +0,13 % |
| Plus Insulin | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Raskin et al. [20] | 1 x 8 mg (n=103) 1 x 4 mg (n=106) Plazebo (n=103) | 26 | Im Vergleich zum Ausgangswert: 1 x 8 mg: -1,2 % 1 x 4 mg: -0,6 % Plazebo: +0,1 % |
| Pioglitazon | | | | |
| Monotherapie | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Aronoff et al. [29] | 45 mg (n=76) 30 mg (n=85) 15 mg (n=79) 7,5 mg (n=80) Plazebo (n=79) | 26 | Im Vergleich zum Ausgangswert: 45 mg: -0,9 % 30 mg: -0,3 % 15 mg: -0,3 % 7,5 mg: +0,2 % Plazebo: +0,7 % |
| | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Scherbaum et al. [22] | 30 mg (n=78) 15 mg (n=89) Plazebo (n=84) | 26 | Im Vergleich zu Plazebo: 30 mg: -1,05 % 15 mg: -0,92 % |
| | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Rosenblatt et al. [23] | 30 mg (n=78) Plazebo (n=84) | 23 | Im Vergleich zu Plazebo: 30 mg: -1,37 % |
| Kombinationstherapie | | | | |
| Plus Metformin | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Extensionsphase: offen, Einhorn et al. [24] | 30 mg (n=168) Plazebo (n=160) | 16, Extensionsphase: 72 | Im Vergleich zu Plazebo: 30 mg: -0,83 % Im Vergleich zum Ausgangswert: Bis 45 mg: -1,36 % |
| Plus Sulfonylharnstoff | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Kipnes et al. [25] | 30 mg (n=189) 15 mg (n=184) Plazebo (n=187) | 16 | Im Vergleich zu Plazebo: 30 mg: -1,3 % 15 mg: -0,9 % |
| Plus Insulin | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Rosenstock et al. [26] | 30 mg 15 mg (n=???) Plazebo (n=???) (Gesamt n=566) | 16 | Im Vergleich zum Ausgangswert: 30 mg: -1,3 % 15 mg: -1,0 % |
| | Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Mattoo et al. [27] | 30 mg (n=142) Plazebo (n=147) | 6 Monate | Im Vergleich zum Ausgangswert: 30 mg: -0,69 % Plazebo: \pm 0 % |

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

größte publizierte Studie, die Proactive-Studie, wird später eingegangen.

Rosiglitazon

Rosiglitazon ist zugelassen als Monotherapie bei Kontraindikationen für Metformin, als orale Zweifach-Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen und als orale Dreifach-Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff. Eine Kombination mit Insulin ist in Deutschland nicht zugelassen [14]. In den Vereinigten Staaten und der Schweiz ist diese Kombination zugelassen und wird häufig verwendet.

Die blutglucosesenkende Wirkung von Rosiglitazon setzt *allmählich* ein, eine maximale Reduktion der Blutglucosewerte wird erst nach etwa 8 Wochen erreicht.

In der größten Studie mit *Rosiglitazon-Monotherapie* erhielten die Patienten folgende Studienmedikation:

- Rosiglitazon zweimal täglich 2 mg (n=166)
- Rosiglitazon zweimal täglich 4 mg (n=169)
- Plazebo (n=158)

Die Patienten wurden über 26 Wochen beobachtet.

Die Reduktion des HbA_{1c} -Werts betrug im Vergleich zu Plazebo bei der Gabe von 4 mg Rosiglitazon 1,2% und bei einer Gabe von 8 mg 1,5%. Die Reduktion im Vergleich zu Studienbeginn betrug in der 4-mg-Gruppe 0,3%, in der 8-mg-Gruppe 0,6%. In der Plazebo-Gruppe stieg der HbA_{1c} -Wert um 0,9%. Die *Nüchternblutglucosewerte* fielen in der 4-mg-Gruppe um 2,11 mmol/l (38 mg/dl) und in der 8-mg-Gruppe um 3,0 mmol/l (54 mg/dl) [15].

In einer weiteren prospektiven Studie wurden 348 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Dauer von 26 Wochen mit Rosiglitazon behandelt. Alle Patienten erhielten als *Basismedikation Metformin* in einer Dosis von 2,5 g pro Tag; 116 Patienten erhielten zusätzlich Plazebo, 119 Patienten Rosiglitazon in einer täglichen Dosis von 4 mg und 113 Patienten 8 mg Rosiglitazon täglich.

Der HbA_{1c} -Wert fiel in der 4-mg-Gruppe um 0,56% und in der 8-mg-Gruppe um 0,78%, während in der Plazebo-Gruppe ein Anstieg um 0,45% gemessen wurde. Im Verhältnis zur Plazebo-Gruppe errechnet sich eine HbA_{1c} -Wert-Differenz von 1,0% in der 4-mg-Gruppe und von 1,2% in der 8-mg-Gruppe. Die *Nüchternblutglucosewerte* blieben in der Kontrollgruppe gleich, in der 4-mg-Gruppe fielen sie um 2,2 mmol/l (39,8 mg/dl), in der 8-mg-Gruppe um 2,9 mmol/l (52,9 mg/dl).

In einer offen-kontrollierten Studie über 26 Wochen wurde den Patienten *neben* einem *Sulfonylharnstoff*, zweimal 2 mg Rosiglitazon verabreicht. In der Kontrollgruppe blieb der HbA_{1c} -Wert weitgehend unverändert (8,9% zu 9,0%), während die Rosiglitazon-Gruppe eine Abnahme des HbA_{1c} -Werts um 1,13% zeigte (9,05% zu 7,92%). Die *Nüchternblutglucosewerte* verringerten sich von 199 mg/dl auf 160 mg/dl [16].

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde untersucht, ob eine *Titration* der bestehenden Sulfonylharnstoff-Therapie oder eine *frühe Kombination* aus Sulfonylharnstoff und Rosiglitazon eine bessere Stoffwechseleinstellung ergibt. 227 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden randomisiert. Die bestehende Sulfonylharnstoff-Therapie durfte maximal die Hälfte der Maximaldosis sein. Nach Randomisierung wurden entweder Rosiglitazon (einmal täglich 4 mg) oder Plazebo verabreicht. Bei beiden Gruppen wurde die Dosis des Sulfonylharnstoffs, in diesem Fall Glipizid, auf zweimal 10 mg täglich erhöht. Es zeigte sich, dass die Patienten, die mit Rosiglitazon zusätzlich behandelt wurden, eine *deutlich geringere Progression* der Erkrankung aufwiesen. Als Hinweis auf eine Progression wurde das Erreichen eines *Nüchternblutglucosewerts* von >10 mmol/l (180,2 mg/dl) bei maximaler Dosierung der Sulfonylharnstoff-Therapie definiert. 28,7% der Probanden in der Plazebo-Gruppe zeigten die deutlich erhöhten *Nüchternblutglucosewerte*, dagegen nur 2,0% in der Rosiglitazon-Gruppe [17].

Aus der Stoffklasse der so genannten *Glinide* gibt es eine größere Studie bei

Typ-2-Diabetikern. Dort wurde auf der Basis einer Rosiglitazon-Therapie (einmal täglich 8 mg) Nateglinid im Vergleich zu Plazebo untersucht. Es konnte im Vergleich zu Plazebo eine Senkung des HbA_{1c} -Werts um 0,8% erreicht werden [18].

In einer Studie mit 252 Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff oder Metformin vorbehandelt waren, konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Kombination von Rosiglitazon mit Repaglinid eine bessere Stoffwechseleinstellung ergab als die jeweiligen Monotherapien: Die Reduktion des HbA_{1c} -Werts bei der Kombinationstherapie betrug 1,43%, bei Gabe von Repaglinid 0,17% und bei Rosiglitazon 0,56% [19].

Einschränkend muss betont werden, dass die Kombination von Rosiglitazon mit Nateglinid oder Repaglinid in Deutschland nicht zugelassen ist. Die in Deutschland ebenfalls nicht zugelassene Kombination von Rosiglitazon mit *Insulin* wurde in den USA untersucht.

In der Studie von Raskin et al. [19] wurden 319 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, die bei einer Therapie mit Insulin (zweimal täglich) eine nicht zufriedenstellende Stoffwechseleinstellung hatten (HbA_{1c} -Wert >7,5%). Die ersten 8 Wochen wurde die Insulintherapie stabilisiert und gleichzeitig Plazebo verabreicht. Anschließend wurden die Probanden in drei Gruppen (Plazebo, Rosiglitazon 4 mg, Rosiglitazon 8 mg) randomisiert.

Nach 26 Wochen fand sich in der Plazebo-Gruppe keine signifikante Veränderung (+0,1%), wohingegen sich in der 4-mg-Rosiglitazon-Gruppe eine Verminderung des HbA_{1c} -Werts um 0,6% im Vergleich zu Studienbeginn und in der 8-mg-Rosiglitazon-Gruppe eine Reduktion um 1,2% zeigte. Neben der Senkung des HbA_{1c} -Werts konnte nachgewiesen werden, dass die Insulindosis signifikant reduziert werden konnte: in der 4-mg-Rosiglitazon-Gruppe um 5,6% ($4,8 \pm 14,6$ I.E.) und in der 8-mg-Rosiglitazon-Gruppe um 12% ($9,4 \pm 16,7$ I.E.). Die *Nüchternblutglucosewerte* wurden um 2,3 mmol/l (41 mg/dl) in der 4-mg- und um

2,5 mmol/l (45 mg/dl) in der 8-mg-Rosiglitazon-Gruppe gesenkt [20].

Pioglitazon

Pioglitazon ist in Deutschland zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 für die Monotherapie und in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff zugelassen.

In einer Studie mit 408 Patienten wurde der Effekt von 7,5, 15, 30 und 45 mg *Pioglitazon* im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten – mit erhöhtem HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0\%$ und Nüchternblutglucosewerten von ≥ 140 mg/dl. Die Patienten wurden für die Dauer von 26 Wochen behandelt. Der HbA_{1c}-Ausgangswert lag im Mittel bei 10,0 und 10,4% in den jeweiligen Gruppen. Im Vergleich zu Studienbeginn zeigten die Placebo-Gruppe und die Pioglitazon-Gruppe mit der geringsten Dosierung (7,5 mg) einen Anstieg des HbA_{1c}-Werts um 0,7% und 0,2%. Dagegen war der HbA_{1c}-Wert in den anderen Pioglitazon-Gruppen gesunken, um jeweils 0,3% bei einer Dosierung von 15 mg und 30 mg sowie um 0,9% bei der höchsten Dosierung von 45 mg Pioglitazon. Die Nüchternblutglucosewerte fielen in allen Pioglitazon-Gruppen: -18,1 mg/dl, -18,1 mg/dl, -29,6 mg/dl, und -55,9 mg/dl bei einer Dosierung von 7,5, 15, 30 und 45 mg des Arzneistoffs [29].

In der Studie von Scherbaum et al. wurde eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts nach 26 Wochen von 1,05% in der 30-mg- und 0,92% in der 15-mg-Pioglitazon-Gruppe im Vergleich zu Placebo gesehen [22]. In der Studie von Rosenblatt et al. wurden 30 mg Pioglitazon mit Placebo verglichen. Dort zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 1,37%. Die Patienten hatten bei Beginn der Studie eine relativ schlechte Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c} $> 8,0\%$) [23].

Die Kombination von Pioglitazon mit *Metformin* wurde in einer Studie mit 328 Patienten untersucht. Die einge-

schlossenen Patienten hatten zum Studienbeginn einen HbA_{1c}-Wert von $\geq 8,0\%$. In der Placebo-kontrollierten Phase von 16 Wochen bekamen die Patienten entweder 30 mg Pioglitazon oder Placebo. Nach 16 Wochen wurde eine Open-Label-Phase angeschlossen, in der alle Patienten bis zu 45 mg Pioglitazon erhielten. Nach 16 Wochen zeigte sich in der Pioglitazon-Gruppe ein Abfall des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 0,83%. Die Nüchternblutglucosewerte fielen im Mittel um 37,7 mg/dl. In der Verlängerungsstudie für die Dauer von 72 Wochen zeigte sich ein Abfall des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zum Ausgangswert um 1,36% und ein Abfall der Nüchternblutglucosewerte um 63 mg/dl [24].

Kipnes et al. untersuchten die Kombination von Pioglitazon mit verschiedenen *Sulfonylharnstoffen*. In dieser 16-Wochen-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die trotz stabiler Sulfonylharnstoff-Therapie einen HbA_{1c}-Wert von $\geq 8,0\%$ aufwiesen. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten 15 mg Pioglitazon, 30 mg Pioglitazon oder Placebo. In der 15-mg-Gruppe zeigte sich im Vergleich zu der Placebo-Gruppe ein Abfall des HbA_{1c}-Werts von 0,9%, in der 30-mg-Gruppe ein Abfall von 1,3%. Die Nüchternblutglucosewerte fielen in der 15-mg-Gruppe um 39 mg/dl und in der 30-mg-Gruppe um 58 mg/dl [25].

Die in Deutschland nicht zugelassene Kombination von Pioglitazon mit *Insulin* wurde in zwei Studien geprüft. Rosenstock et al. untersuchten, wie sich die Gabe von 15 und 30 mg Pioglitazon auf die Stoffwechsellage bei Patienten mit stabilem Insulinregime, aber schlechter Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}-Wert $\geq 8,0\%$) auswirkte. Die Insulindosis sollte über die Dauer der Studie stabil gehalten werden, es sei denn das Auftreten von Hypoglykämien erforderte eine Dosisreduktion. Am Ende der Studie zeigten sich nach 16 Wochen ein im Vergleich zum Ausgangswert um 1,0% verringerter HbA_{1c}-Wert in der 15-mg-Gruppe und ein um 1,3% verringerter Wert in der 30-mg-Gruppe. Die Nüchternblutglucosewerte verhielten sich

ähnlich: In der 15-mg-Gruppe zeigte sich eine Reduktion um 34,5 mg/dl, in der 30-mg-Gruppe eine Reduktion um 48 mg/dl [26].

In der Studie von Mattoo et al. sollten die Patienten bei Beginn der Studie Insulin spritzen. Eine Kombination mit oralen Antidiabetika war zugelassen. Der HbA_{1c}-Wert sollte bei $\geq 7,5\%$ liegen. Ziel war es, zuerst die Insulintherapie zu verbessern. Sollte nach 3 Monaten der HbA_{1c}-Wert weiter $\geq 7,0\%$ betragen, wurden die Patienten randomisiert und bekamen entweder 30 mg Pioglitazon oder Placebo für die Dauer von 6 Monaten. Nach 6 Monaten zeigte sich ein Abfall des HbA_{1c}-Werts um 0,69% im Vergleich zum Ausgangswert. Die Nüchternblutglucosewerte fielen um 1,45 mmol/l (26,12 mg/dl) [27]. Randomisierte Studien mit der Kombination von Pioglitazon mit Nateglinid oder Repaglinid sind nicht veröffentlicht.

Proactive-Studie

Die Proactive-Studie (Proactive=Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) ist die erste randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Endpunktstudie mit einem Thiazolidindion. Aus diesem Grund soll hier gesondert darauf eingegangen werden. Im Juli 2004 wurden erstmalig das Studiendesign und die Baseline-Daten der Proactive-Studie veröffentlicht [30].

Studiendesign

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ 2. Der HbA_{1c}-Wert sollte $> 6,5\%$ liegen, unabhängig davon, ob eine medikamentöse Therapie gegeben wurde. Ausgeschlossen waren Patienten, die bereits Pioglitazon oder Rosiglitazon eingenommen hatten. Eine Insulintherapie war kein Ausschlusskriterium. Neben einem Diabetes mellitus sollte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer erneuten makrovaskulären Erkrankung vorhanden sein, bereits in der Vorgeschichte sollte eines der folgenden Ereignisse eingetreten sein:

Tab. 3. Basis-Daten der Patienten, die in die Proactive-Studie eingeschlossen wurden (Mittelwert, Standardabweichung) [mod. nach 32]

| Patienten [n] | 5 238 |
|---|------------------------------|
| Demographische Daten | |
| Alter [Jahre] | 61,8 ± 7,7 |
| Männer [n] | 3 463 (66,1 %) |
| Kaukasier [n] | 5 162 (98,5 %) |
| Dauer der Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 [Jahre] | 9,5 ± 7,0 |
| Ergebnisse körperlicher Untersuchung | |
| Gewicht [kg] | 88,0 ± 15,6 |
| Body-Mass-Index (BMI) [kg/m ²] | 30,9 ± 4,8 |
| Taillenumfang [cm] | 105,3 ± 11,9 |
| Systolischer Blutdruck [mm Hg] | 143,4 ± 17,8 |
| Diastolischer Blutdruck [mm Hg] | 83,0 ± 9,7 |
| Laborwerte | |
| Triglyceride [mmol/l] | 2,24 ± 1,81 |
| HDL-Cholesterol [mmol/l] | 1,16 ± 0,31 |
| LDL-Cholesterol [mmol/l] | 2,96 ± 0,95 |
| Creatinin [µmol/l] | 82,55 ± 23,2 |
| HbA _{1c} -Werte [%] | 8,08 ± 1,41 |
| Weitere klinische Angaben, Erkrankungen | |
| Angina pectoris [n] | 3 010 (57,5 %) |
| Claudicatio intermittens [n] | 1 239 (23,7 %) |
| Amputation [n] | 72 (1,4 %) |
| Transiente ischämische Attacken [n] | 299 (5,7 %) |
| Retinopathie [n] | 1 214 (23,2 %) |
| Nephropathie [n] | 41 (14,2 %) |
| Neuropathie [n] | 1 340 (25,6 %) |
| Hypertonie [n] | 3 952 (75,4 %) |
| Raucher/ Ehemalige Raucher | 722 (13,8 %)/ 2 358 (45,0 %) |

- Myokardinfarkt oder Schlaganfall mindestens 6 Monate vor Studienbeginn,
 - PTCA oder Bypass mindestens 6 Monate vor Studienbeginn,
 - akutes Koronarsyndrom mindestens 3 Monate vor Studienbeginn oder
 - symptomatische PAVK (Amputation oder Knöchel-Arm-Index < 0,90).
- Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Diabetes mellitus Typ 1, Insulintherapie in Monotherapie, geplante Revascularisation, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II oder höher), Ulzerationen oder Gangrän der Füße, Ruheschmerz, Hämodialyse oder deut-

Tab. 4. Proactive-Studie: Einschlusskriterien und Verteilung der Patienten als Hochrisiko entsprechend der Leitlinien der IDF zur Risikobewertung [mod. nach 32]

| Einschlusskriterien | |
|--|----------------|
| Myokardinfarkt [n] | 2 445 (46,7 %) |
| Akutes Koronarsyndrom [n] | 715 (13,7 %) |
| Andere Belege einer Koronarerkrankung [n] | 2 521 (48,1 %) |
| Perkutane Koronarintervention (PCI)/koronare-Bypassoperation [n] | 1 613 (30,8 %) |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit [n] | 1 041 (19,9 %) |
| Schlaganfall [n] | 985 (18,8 %) |
| Patienten, die ein Einschlusskriterium erfüllten [n] | 2 654 (51,5 %) |
| Patienten, die zwei Einschlusskriterien erfüllten [n] | 1 204 (32,4 %) |
| Patienten, die drei oder mehr Einschlusskriterien erfüllten [n] | 1 296 (25,1 %) |
| Patienten mit hohem Risiko | |
| Triglyceride > 2,2 mmol/l [n] | 1 858 (36,0 %) |
| HDL-Cholesterol < 1,1 mmol/l [n] | 1 679 (32,6 %) |
| LDL-Cholesterol > 4,0 mmol/l [n] | 714 (13,9 %) |
| Systolische Blutdruck ≥ 140 mm Hg und diastolischem Blutdruck ≥ 85 mm Hg | 3 727 (71,2 %) |
| Systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg | 3 405 (65,0 %) |
| Diastolischer Blutdruck ≥ 85 mm Hg | 2 279 (43,5 %) |

lich eingeschränkte Leberfunktion (ALT > 2,5fach des Normwerts).

Alle Probanden sollten im Verlauf der Studie einen Ziel-HbA_{1c}-Wert von < 6,5 % erreichen. Während der ersten 2 Monate sollte eine Dosis-Eskalation von 15 mg auf 30 mg und anschließend auf 45 mg Pioglitazon erfolgen. Während der Studie war es möglich, die Dosis, je nach Verträglichkeit, wieder zu reduzieren. Alle anderen blutglucose-senkenden Medikamente waren erlaubt. Während der Studie sollte die optimale Therapie gemäß den Leitlinien der Internationalen Diabetes Federation Europa [31] durchgeführt werden. Insbesondere sollte auf eine gute Blutdruck- und Cholesterol-Wert-Einstellung geachtet werden.

Als Parameter der Effektivität wurde ein *zusammengesetzter kardiovaskulärer Endpunkt* aus folgenden Ereignissen definiert: Mortalität jeglicher Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, kardiale Interventionen, beispielsweise Bypass-Operation, oder PTCA, Schlaganfall, Amputation im Bereich der unteren Extremität (oberhalb des Sprunggelenks), Revascularisation im Bein.

Sekundäre Endpunkte waren die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts und kardiovaskuläre Mortalität.

Es wurden insgesamt 5 238 Patienten eingeschlossen. **Tabelle 3** zeigt die klinischen Charakteristika der Studienteilnehmer. Die mittlere Dauer der Erkrankung an Diabetes mellitus betrug fast 10 Jahre, alle Teilnehmer hatten eine mikro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankung erlitten (**Tab. 4**), das heißt, alle Probanden waren Hochrisikopatienten für das erneute Erleiden einer Folgeerkrankung. Unerlässlich war deshalb der *multimodale Therapieansatz*, wie optimale Behandlung eines erhöhten Blutdrucks oder einer Fett-Stoffwechselstörung.

Die Studie war ereignisgesteuert, das heißt, es sollten genügend Ereignisse aufgetreten sein, bevor die Studie abgebrochen werden sollte. Die statistische Analyse sollte jeden randomisierten Patienten einschließen (Intention-to-treat-Analyse).

Ergebnisse

Die Resultate wurden erstmals im Rahmen des Europäischen Diabeteskongress in Athen 2005 präsentiert, und anschließend veröffentlicht [32]. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 34,5 Monate. Bei zwei Patienten konnte kein Follow-up erfolgen. Alle anderen randomisierten Patienten konnten nachbeobachtet werden. Die Studien-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

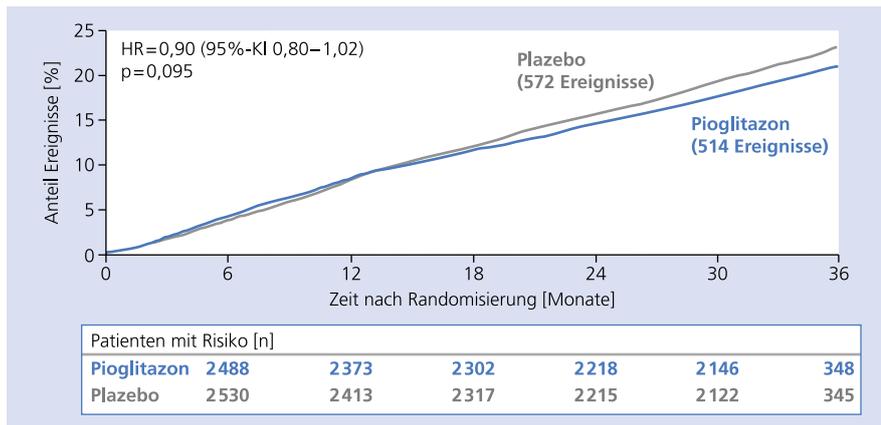


Abb. 1. Einfluss der zusätzlichen Pioglitazon-Behandlung auf den primären zusammengesetzten Endpunkt (Tod aufgrund aller Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, Amputation an der unteren Extremität und Revaskularisation im Bein) (Kaplan-Meier-Analyse, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall) [nach Dormandy JA, et al. 2005]

gruppen waren gleich verteilt, die mittlere Erkrankungsdauer betrug 9,5 Jahre. 62 % der Patienten erhielten bei Randomisierung Metformin, 62 % Sulfonylharnstoffe entweder als Monotherapie oder in Kombination. Mehr als 30 % der Patienten erhielten Insulin.

In der Pioglitazon-Gruppe traten *weniger primäre Ereignisse* als in der Placebo-Gruppe auf (514 Ereignisse vs. 572 Ereignisse), jedoch erreichte der Unterschied *keine statistische Signifikanz* (Abb. 1).

Überraschenderweise wurde in der Veröffentlichung 2005 ein *neuer sekundärer zusammengesetzter Endpunkt* definiert, der in der Publikation des Designs der Studie nicht beschrieben war. Dieser wurde aus den sekundären Endpunkten Gesamtmortalität, nichttödlicher Myokardinfarkt, und Schlaganfall zusammengesetzt. Bei Berechnung dieser Endpunkte wurde eine statistische Signifikanz erreicht. Die Autoren versuchen, ihr Vorgehen mit statistischen Feinheiten zur rechtfertigen. Die vorher definierten einzelnen sekundären Endpunkte erreichten für sich alleine keine Signifikanz.

Von den Autoren wird betont, dass bei der Therapie mit Pioglitazon weniger Patienten eine Insulintherapie begonnen hatten. Dies ist aber nicht verwunderlich, da bei vielen Patienten eine lange Erkrankungsdauer vorhanden war, und sie häufig bereits eine Kombinationstherapie hatten. Als einzig sinnvoll

le Ergänzung bei Zweifachtherapie gibt es neben einer Thiazolidindion-Therapie, die in der Placebo-Gruppe nicht erlaubt war, nur eine Insulintherapie. Leider wurde nicht erreicht, dass die beiden Gruppen ein gleiches Absinken der HbA_{1c}-Werte zeigten, so dass allein die schlechtere Stoffwechseleinstellung ($\Delta +0,5\%$) eventuell das vermehrte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Tod erklären könnte. Einschränkend muss betont werden, dass angesichts der ausgeprägten Vorerkrankungen der Gebrauch von Cholesterol-Wert-senkenden Medikamenten relativ gering war. Nur 55 % der Patienten in beiden Gruppen erhielten CSE-Hemmer, und etwa 9 % Fibrat. Das heißt, diesbezüglich waren die Patienten unterbehandelt. In einer Subgruppenanalyse, die in den offiziellen Postern im Internet veröffentlicht wurde, zeigte sich bei den Patienten, die einen CSE-Hemmer bekamen, kein Unterschied der kardiovaskulären Ereignisraten zwischen Placebo- und Pioglitazon-behandelten Patienten (www.proactive-results.com). Der Gebrauch von Thrombozytenfunktionshemmern war mit etwa 88 % insgesamt deutlich höher.

Sicherheit und Verträglichkeit

Das größte Sicherheitsproblem in der Anwendung von Thiazolidindionen bleibt die *Verschlechterung einer Herzinsuffizienz*. Bereits 2004 wurde von der Arzneimittelkommission der Deutschen

Ärzeschaft über das Auftreten von akutem Lungenödem als Folge einer Herzinsuffizienz unter Pioglitazon-Therapie berichtet [33].

In der Proactive-Studie wurde über eine signifikant erhöhte Zahl von Patienten mit Herzinsuffizienz unter Pioglitazon berichtet (Ereignisrate: Pioglitazon=417 vs. Placebo=302). Ferner zeigten sich deutlich mehr Ödeme ohne Herzinsuffizienz bei der Gabe von Pioglitazon als bei Placebo-Gabe (22 % vs. 13 % der Probanden). Auch wenn die Autoren betonen, dass tödliches Herzversagen nicht signifikant häufiger aufgetreten sei, so bleibt das Problem Herzinsuffizienz trotzdem bestehen. Die gemeinsame Therapie von Insulin und Pioglitazon kann diesen Effekt verstärkt haben. Umso alarmierender ist die Tatsache, dass Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz erst ab Grad 2 nach NYHA ausgeschlossen waren. Dies bedeutet konsequenterweise, dass bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz oder hohem Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz die Gabe von Thiazolidindionen nicht empfohlen werden kann.

Die aus vorherigen klinischen Studien bekannte *Gewichtszunahme* wurde auch in der Proactive-Studie beobachtet. Die Patienten, die Pioglitazon erhielten, nahmen im Vergleich zu Placebo um etwa 4 kg mehr an Gewicht zu. Da die meisten Typ-2-Diabetiker übergewichtig sind und viele davon erfolglos versuchten, Gewicht zu reduzieren, ist dies durchaus von medizinischer und psychosozialer Relevanz.

Nachdem unter Troglitazon tödliches Lebersversagen zur Rücknahme der Zulassung in den Vereinigten Staaten führte [1], war befürchtet worden, dass dies auch für Pioglitazon und Rosiglitazon gelten könnte. In der Proactive-Studie wurde kein Hinweis für eine Lebertoxizität von Pioglitazon gefunden.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Thiazolidindione Rosiglitazon und Pioglitazon haben als PPAR- γ -Agonisten die Therapiemöglichkeiten zur Be-

Tab. 5. Derzeit laufende Endpunktstudien mit Thiazolidindionen

| Studiename, Bedeutung/Beschreibung | Fragestellung der Studie | Patienten [n] | Dauer [Jahre] | Report |
|---|--|---------------|---------------|--------|
| ADOPT, A diabetes outcomes and progression trial | Vergleich einer Monotherapie mit Rosiglitazon, Metformin oder Glibenclamid: Zeitpunkt bis zum Monotherapieversagen, Vergleich der Beta-Zellfunktion, Insulin-Sensitivität, Mikroalbuminurie, kardiovaskulärer Endpunkte, Lebensqualität | > 4300 | 4 | 2006 |
| DREAM (Substudie von ADOPT), Diabetes reduction approaches with ramipril and rosiglitazone medications | Verhinderung der Diabetes-Manifestation bei Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz (IGT) durch Therapie mit Rosiglitazon, Ramipril oder der Kombination von beiden | 4000 | 3 | 2006 |
| STARR (Substudie von ADOPT), Study of atherosclerosis with ramipril and rosiglitazone | Untersuchung der Arteriosklerose-Progression | 1406 | ~3,75 | |
| ACCORD, Action to control cardiovascular risk in diabetes | Untersuchung der Reduktion des kardiovaskulären Risikos mit verschiedenen intensiven Behandlungsstrategien für Blutdruck, Lipide und Blutzucker | Bis zu 10000 | 4–8 | 2010 |
| BARI-2D (NIH-Studie), Bypass angioplasty revascularization investigation – type 2 diabetes | Vergleich des kardiovaskulären Vorteils von Insulin-sparenden (Rosiglitazon, Metformin) vs. -steigernden (Sulfonylharnstoff, Insulin) Diabetes-Therapien, Revaskularisation (PTCA oder Bybass) plus medikamentöse Therapie vs. medikamentöse Therapie allein | 2600 | 5 | 2007 |
| PPAR, PPAR- γ agonist for the prevention of adverse events following percutaneous coronary revascularization | Reduktion von Mortalität und ischämischen Spätfolgen | 200 | 1 | |
| RECORD, Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycemia in diabetes | Vergleich der kardiovaskulären Morbidität und Letalität bei unterschiedlichen Kombinationstherapien: Rosiglitazon + Metformin, Rosiglitazon + Sulfonylharnstoff oder Metformin + Sulfonylharnstoff | 4000 | 6 | 2008 |
| VADT, Veterans affairs diabetes trial – glycemic control and complications in type 2 diabetes | Untersuchung der kardiovaskulären Vorteile einer intensiven Behandlung im Vergleich zu einer Standardtherapie: harte makrovaskuläre Endpunkte | 1700 | 5 | |
| ACT-NOW | IGT-Patienten Behandlung mit Pioglitazon/Plazebo, Frage nach der Diabetes-Inzidenz, Fettverteilung, Beta-Zellfunktion | 600 | 4 | 2009 |
| IRIS (NIH-Studie) | Pioglitazon vs. Plazebo bei insulin-resistenten Nichtdiabetikern, Frage nach der Apoplexrate | 3000 | 3 | 2010 |
| Chicago | Pioglitazon vs. Glimepirid bei Typ-2-Diabetikern mit asymptomatischer KHK | 400 | 1,5 | 2007 |
| Periscope | Pioglitazon vs. Glimepirid bei Typ-2-Diabetikern mit symptomatischer KHK | 600 | 1,5 | 2007 |

KHK = Koronare Herzkrankheit, IGT = impaired glucose tolerance, gestörte Glucosetoleranz

handlung des nichtinsulinpflichtigen Diabetes mellitus erweitert. Eine positive Beeinflussung des Glucosehaushalts wurde im Rahmen von vielen klinischen Studien demonstriert. Der glucose-senkende Effekt ist jedoch mit anderen Stoffklassen vergleichbar.

Die pleiotropen Effekte, wie Verminderung der Entzündung, die partiell positive Beeinflussung der Lipidparameter und Reduktion kardiovaskulärer Sekundärparameter, wie Intima-Media-Dicke, haben die Hoffnung bestärkt, dass kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und die damit verbundene Sterblichkeit reduziert werden können. Auch wenn ein *Trend* zur Verbesserung der Prognose in der Proactive-Studie gesehen wurde, so konnte doch ein eindeutiger Nachweis nicht geführt werden. Leider zeigte sich in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz eine deutliche Zunahme bei der Therapie mit Pioglitazon.

Die im Rahmen der Proactive-Studie aufgetretenen Fragen und Probleme können hoffentlich im Lauf der nächsten Jahre durch die nun laufenden Endpunktstudien beantwortet werden (**Tab. 5**).

Thiazolidinediones

Currently several substances with different mechanisms of action are available in the therapy of diabetes mellitus type 2. Beside insulinotropic medications like sulfonylureas, insulin sensitizing drugs are essential tools in the therapy of type 2 diabetes. Recently therapeutic options with oral drugs in type 2 diabetes have been extended by the substance class of thiazolidinediones. Two substances of the thiazolidinediones are currently available: rosiglitazone and pioglitazone. In this review we describe the mode of action of thiazolidinediones and the published data of the clinical trials in different combinations. Especially the recently published data and results of the proactive trial will be discussed in detail. Finally the present role of thiazolidinediones in the therapy of type 2 diabetes will be described.

Keywords: Therapy, thiazolidinediones, review, proactive-study, pioglitazone, rosiglitazone, type 2 diabetes, NIDDM

Literatur

- Kohlroser J, Mathai J, Reichheld J, Banner BF, et al. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States food and drug administration. *Am J Gastroenterol* 2000;95:272–6.
- Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2770–6.
- Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005;54:2460–70.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–18.
- Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, et al. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002;8:422–30.
- Staels B. PPARgamma and atherosclerosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(Suppl 1):S13–20.

7. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1496–504.
8. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547–54.
9. Cabrero A, Laguna JC, Vazquez M. Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:243–54.
10. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, et al. Effect of rosiglitazone treatment on non-traditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679–84.
11. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1757–63.
12. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:930–4.
13. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005;111:2525–31.
14. GlaxoSmithKline. Avandia 8 mg Filmtabletten. Fachinformation Rote Liste 2005.
15. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280–8.
16. Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN, Quimpo JA, et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2002;18:456–61.
17. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (> 60 years): the rosiglitazone early vs. sulphonylurea titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:49–57.
18. Fonseca V, Grunberger G, Gupta S, Shen S, et al. Addition of nateglinide to rosiglitazone monotherapy suppresses mealtime hyperglycemia and improves overall glycemic control. *Diabetes Care* 2003;26:1685–90.
19. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004;21:329–35.
20. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1226–32.
21. Takeda. Actos 45 mg Tabletten. Fachinformation Rote Liste 2005.
22. Scherbaum WA, Goke B. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002;34:589–95.
23. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, et al. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001;12:413–23.
24. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *The pioglitazone 027 study group. Clin Ther* 2000;22:1395–409.
25. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111:10–7.
26. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, et al. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251–7.
27. Mattoo V, Eckland D, Widel M, Duran S, et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* 2005;27:554–67.
28. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama* 2000;283:1695–702.
29. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The pioglitazone 001 study group. *Diabetes Care* 2000;23:1605–11.
30. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5 238 patients. *Diabetes Care* 2004;27:1647–53.
31. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:716–30.
32. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
33. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Akutes Lungenödem durch Pioglitazon. *Dtsch Arztebl* 2004;101:3218.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Diabetische Ketoazidose und nicht-ketoazidotisches hyperosmolares diabetisches Koma

Therapiemöglichkeiten

Johannes Hensen, Theodoros Thomas und Jens Müller-Ziehm, Hannover

Die aktuelle Therapie des ketoazidotischen und des hyperosmolaren Coma diabeticum, insbesondere die bei der Erstbehandlung und auf der Intensivstation durchzuführenden Maßnahmen (z. B. Volumen-, Insulintherapie, Kaliumsalz-Ersatz), werden in dieser Arbeit zusammengefasst. Die Grundlagen heutiger Konzepte der niedrig sowie der sehr niedrig dosierten Insulintherapie zur Vermeidung eines Disäquilibriumsyndroms werden dargestellt. Ferner werden die Indikationen zur Hydrogencarbonat-Therapie sowie zur Phosphat- und Magnesiumsalz-Substitution kritisch diskutiert. Die Zusammenfassung berücksichtigt die aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Mit den heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten kann durch eine optimale Behandlung des diabetischen Komats eine niedrige Letalität erreicht werden.

Arzneimitteltherapie 2006;24:432–43.

Das diabetische Koma war bis zur Einführung der Substitutionstherapie mit dem Hormon Insulin in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts die

Tab. 1. Auslösende Situationen für hyperglykämische Entgleisungen

| |
|--|
| Manifestationskoma (25%) |
| Fieberhafte Infekte (besonders gastrointestinale) |
| Therapie mit Glucocorticoiden oder Catecholaminen |
| Myokardinfarkt, kritische Ischämie bei PAVK |
| Thrombosen, Lungenembolien |
| Unterlassung der gesteigerten Insulintherapie in Zeiten erhöhten Insulinbedarfs |
| Irrtümliches oder iatrogenes Absetzen der Insulintherapie in Zeiten erhöhten Insulinbedarfs, z. B. postoperativ, bei hohen Konzentrationen kontrainsulinärer Hormone |
| Unterbrechung der intravenösen Insulinzufuhr, z. B. bei Insulinpumpentherapie |
| Mehrmaliges Erbrechen, verminderte Nahrungsaufnahme |
| Bei schon beginnender Azidose durch intensive körperliche Betätigung |
| Hyperthyreose |
| Münchhausen-Syndrom |

unweigerliche Todesursache für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und für viele Typ-2-Diabetiker. In den ersten Jahrzehnten war die (alleinige) Hochdosis-Insulintherapie weit verbreitet. Heute ist die Therapie differenzierter: Man setzt niedrige Insulindosen ein und vermeidet ein Disäquilibrium durch langsamen, limitierten und kontrollierten Ausgleich von Elektrolyten und Flüssigkeit.

Die erste Empfehlung für die differenzierte Anwendung kleiner Insulindosen stammt von G. Katsch [20]. Die Empfehlung zur Niedrigdosis-Insulintherapie hat sich heute generell durchgesetzt [27]. Einhergehend mit dieser Entwicklung und mit der zunehmenden Erkennung und Vermeidung von Therapiefehlern hat sich eine weiter zunehmende Abnahme der Letalität ergeben.

Die Inzidenz des Coma diabeticum kann als Gradmesser der Qualität der Früherkennung und Therapie des Diabetes mellitus in einem Land angesehen werden. Jährlich erfolgt bei etwa 5 bis

12,5 pro 1000 Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) eine Krankenhausaufnahme aufgrund eines Coma diabeticum. In einer Übersicht über 100 Kinderkrankenhäuser in Deutschland kamen im Mittel 19% der Patienten mit Erstmanifestation von Diabetes mellitus Typ 1 mit einer diabetischen Ketoazidose zur Aufnahme [21]. Über das Manifestationskoma hinausgehend sind die auslösenden Situationen vielfältig und in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Pathophysiologie

Ein diabetisches Koma kann sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch bei Typ-2-Diabetikern auftreten. Es geht aufgrund der hohen Glucosekonzentration im Serum stets mit

Prof. Dr. med. Johannes Hensen (Chefarzt), Theodoros Thomas, Jens Müller-Ziehm, Medizinische Klinik, Klinikum Hannover Nordstadt, Haltenhoffstraße 41, 30167 Hannover, E-Mail: johannes.hensen@klinikum-hannover.de

Tab. 2. Laborkriterien der diabetischen Ketoazidose und des hyperosmolaren Coma diabeticum [nach 11]

| Laborkriterien | Diabetische Ketoazidose | Hyperosmolares Coma diabeticum |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Glucose-Serumspiegel [mg/dl] | >250 | >600 |
| pH-Wert arteriell | <7,3 | >7,3 |
| HCO ₃ ⁻ [mmol/l] | <15 | >15 |
| Harnstoff N [mmol/l] | <etwa 14 | >etwa 17 |
| Osmolarität [mosmol/kg] | <320 | >330 |
| Ketonkörper im Urin | > +3 | Negativ oder wenig |
| Ketonkörper im Plasma | Positiv bei > 1 : 2 Verdünnung | Negativ oder wenig |
| Anionenlücke | >12 | <12 |

einer Hyperosmolarität des Serums einher. Beim unbehandelten Diabetes mellitus Typ 1, bei dem ein absoluter Insulinmangel vorliegt, ist die Hyperglykämie von einer *diabetischen Ketoazidose* begleitet, man spricht deswegen vom ketoazidotischen Koma. Das Ausmaß der Hyperglykämie bei diabetischer Ketoazidose ist überwiegend durch die *hepatische Glucoseproduktion* (etwa zwei Drittel) bestimmt, die *periphere Insulinresistenz* ist an der Hyperglykämie nur zu einem geringeren Teil beteiligt [25]. Bei diabetischem Koma sind die Konzentrationen der insulinantagonistischen Hormone im Plasma, wie Catecholamine, Glucagon, Cortisol und Wachstumshormon, meist stark erhöht. Der vollständige Wegfall der Insulinwirkung bei Diabetes mellitus Typ 1 sowie die *Wirkung lipolytischer Hormone* führen zu einem Anstieg der unveresterten Fettsäuren aus dem Fettgewebe und damit zur hepatischen Ketogenese. Auch kann der Proteinabbau in der Leber über einen Anstieg der Triglyceride weiter zur Ketogenese beitragen. Der Anstieg von Beta-Hydroxybutyrat und Acetacetat bewirken Azidose und damit Hyperventilation, Hyperkaliämie und Hypotension. Patienten mit Insulinmangel aufgrund einer Pankreatektomie sind zwar potenziell Hypoglykämiegefährdeter aber, vermutlich wegen des Glucagonmangels, auch Ketose-resistenter als Typ-1-Diabetiker.

Das Ausmaß der Hyperosmolarität ist beim hyperosmolaren nicht-ketotischen Koma, das bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auftritt, meist wesentlich größer als bei Typ-1-Diabetikern. Da in diesem Fall nur ein relativer In-

sulinmangel besteht, reichen meist geringe Insulinmengen aus, um die Ketogenese zu verhindern. Gelegentlich können jedoch auch diese Patienten eine Ketoazidose entwickeln, wenn die Insulinresistenz sehr ausgeprägt und die Beta-Zellfunktion im Rahmen der hyperglykämischen Dekompensation weitgehend erschöpft ist.

Symptomatik

Von einem diabetischen Koma wird in der klinischen Praxis gesprochen, auch wenn der Patient nach neurologischer Definition noch nicht komatös ist. Nur etwa 10 % der Patienten mit diabetischem Koma sind tatsächlich bewusstlos, andere haben graduelle Bewusstseins Einschränkungen [16]. Die Ursachen der Bewusstseinsstörungen sind in der *zerebralen Dysfunktion* im Rahmen der schweren hypertonen Dehydratation zu sehen. Der Übergang von einer hyperglykämischen Entgleisung mit schwerer Ketoazidose in ein Coma diabeticum ist im Wesentlichen abhängig vom Ausmaß des Anstiegs der Serum-Osmolarität. Die *Bewusstseinslage* korreliert mit der *Plasmaosmolarität* und weniger gut mit dem Ausmaß der laborchemischen Veränderungen, wie der Erhöhung der Blutglucose, der Ketonkörper-Konzentration, dem pH-Wert oder den Natriumionen-Serumkonzentrationen [4].

Primäre Symptome einer hyperglykämischen ketoazidotischen Entgleisung sind

- Polyurie
- Durst
- Gewichtsabnahme

Ferner klagen die Patienten häufig über Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Inappetenz, Übelkeit oder Erbrechen. Typische klinische Zeichen einer Ketoazidose sind der azetonische Foetor ex ore und die große Kußmaul-Atmung. Die Exsikkose und Hypovolämie manifestieren sich klinisch als Oligo- bis Anurie (prärenales Nierenversagen) und Hypotension. Weitere klinische Zeichen der Dehydratation sind Tachykardie, trockene Zunge und Mundhöhle, abhebbare, stehende Hautfalten, Muskelkrämpfe und weiche Bulbi.

Ein besonderes Krankheitsbild ist die *Pseudoperitonitis diabetica*, die mit schmerzhaft gespannten Bauchdecken im Rahmen der diabetischen Ketoazidose, mit einer erhöhten Serum-alpha-Amylase sowie einer Leukozytose mit Linksverschiebung einhergeht. Die Darmgeräusche können aufgehoben sein. Es ist wichtig, dieses klinische Bild *frühzeitig* zu erkennen und von anderen Ursachen eines akuten Abdomens zu unterscheiden, da in diesem Fall eine Operation vermieden werden soll. Patienten mit diabetischer Ketoazidose können auch bei Vorliegen einer Infektion hypotherm sein.

Laborkriterien des Coma diabeticum

Die Laborkriterien des diabetischen Kommas sind in **Tabelle 2** zusammengefasst [11]: Glucosekonzentrationen von <350 mg/dl treten bei etwa 15 % der Patienten mit diabetischer Ketoazidose auf. In diesen Fällen spricht man von einer „euglykämischen diabetischen Ketoazidose“. Voraussetzung für das Auftreten dieser Situation ist eine Störung der Glukoneogenese, wie beispielsweise bei Lebererkrankungen, Alkoholismus, prolongiertem Fasten oder wenn der insulinunabhängige Glucoseverbrauch hoch ist (z. B. in der Schwangerschaft). Bei Blutzuckerwerten <16 mmol/l (240 mg/dl) und fehlender oder lediglich schwach ausgeprägter Blutketose ist eine diabetische Stoffwechselstörung als alleinige Ursache für ein Koma ausgeschlossen. In diesen Fällen muss nach einer anderen Koma-Ursache ge-

sucht werden (z. B. intrazerebrale Blutung, Leberversagen, Intoxikation, Urämie, hypoglykämisches Koma).

Komplikationen

Letalität

Die Letalität steigt mit dem Alter und wird bei Patienten unter 50 Jahren bei niedrig dosierter Insulintherapie mit durchschnittlich etwa 2 bis 5 % angegeben, je nach Patientengruppe und Begleiterkrankung. Unter gesteuerter Rehydrierung und sehr niedrig dosierter Insulintherapie kann die Letalität in spezialisierten Zentren unter 1 % gesenkt werden [34]. Bei Kindern liegt sie ebenfalls meist deutlich unter 1 % [17, 37]. Die Sterblichkeit ist vor allem bei älteren Patienten deutlich höher, besonders wenn die diabetische Ketoazidose von einer schweren Erkrankung begleitet ist (z. B. akuter Pankreatitis, Myokardinfarkt, Sepsis) [8].

Bei nicht ketoazidotischem hyperosmolarem Koma liegt die Letalität auch bei Patienten unter 50 Jahren bereits bei etwa 20 %, bei Patienten über 50 Jahren entspricht sie in etwa der Letalität der komplizierten diabetischen Ketoazidose mit Begleiterkrankungen (bis 25 %; [8]). Der Grund dafür ist, dass die Patienten dieser Gruppe häufig multimorbide sind.

Komplikationen der Behandlung

Die Letalität der diabetischen Ketoazidose kann durch zahlreiche Komplikationen erhöht werden. Hierzu gehören thromboembolische Ereignisse, wie Myokardinfarkt, Hirninfarkt und Mesenterialinfarkt, kardiopulmonale Komplikationen, wie der kardiovaskuläre Schock und das „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS, Schocklunge)

sowie eine schwere Hyperthyreose. Bei Kindern und jungen Erwachsenen, seltener beim älteren Erwachsenen, spielt das *Hirnödem* eine wichtige Rolle [37]. Dies tritt meist 3 bis 13 Stunden nach Therapiebeginn auf und sollte prinzipiell vermeidbar sein.

In einer Studie bei Kindern und Jugendlichen wurden insgesamt 55 Todesfälle untersucht [31]: 36 dieser Patienten hatten eine begleitende Ketoazidose, von denen 20 Patienten an neurologischen, intrakraniellen Komplikationen verstarben, überwiegend an gesichertem Hirnödem. Eine weitere retrospektive Studie bei Kindern [17] suchte nach Risikofaktoren für die Entwicklung eines symptomatischen Hirnödems. Die Prävalenz des Hirnödems betrug hier 0,9 %, davon 42 % mit Tod oder permanenten neurologischen Ausfällen.

Zu den identifizierten *Risikofaktoren* gehörten die Erniedrigung des arteriellen pCO_2 und die Höhe der Harnstoffkonzentration im Serum zu Beginn der Behandlung. Pathogenetisch kann man beide Faktoren als Surrogatparameter einer zerebralen Hypoperfusion und Hypoxie ansehen. Hyperventilation und Hypokapnie begünstigen bei Kindern und Jugendlichen eine zerebrale Vasokonstriktion. Die Harnstoff-Erhöhung ist ein Indikator für extreme Dehydratation mit konsekutiv verminderter Hirnperfusion.

Als weiterer Risikofaktor für ein Hirnödem wurde die Hydrogencarbonat-Therapie identifiziert. Aus Tierversuchen ergeben sich Hinweise, dass Hydrogencarbonat eine ZNS-Hypoxie bewirkt [7]. Auch kann Hydrogencarbonat bei Korrektur der extrazellulären Azidose über eine Aktivierung des Na^+/H^+ -Transports einen Natriumionen-Einstrom mit Zellschwellung auslösen. Schließlich wurde gezeigt, dass Hydro-

gencarbonat kurzfristig sogar die Keto-genese steigert.

Elektrolyt- und Wasserverluste

Die diabetische Ketoazidose geht mit erheblichen Wasser- und Elektrolytverlusten einher. Der Flüssigkeitsverlust kann bis zu 15 % des Körpergewichts betragen und ist von Blutdruckabfall begleitet. Der Gesamtelektrolytverlust wird grob mit 500 mmol Natriumionen, 500 mmol Kaliumionen und 100 mmol Phosphat [12] angegeben (**Tab. 3**). Der Gesamtverlust an Elektrolyten spiegelt sich dabei nicht in den gemessenen Serumspiegeln von Kalium- und Natriumionen wider.

In den angelsächsischen Ländern spielt bei der Diagnostik und Therapie des Coma diabeticum die Berechnung der Anionenlücke (AL) eine große Rolle ($AL = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ [mmol/l]). Die normale Anionenlücke liegt bei etwa 8 bis 16 (z. B. $15 = 140 - 100 - 25$). Bei der diabetischen Ketoazidose ist die Anionenlücke vergrößert, was auf die Anwesenheit weiterer Anionen (in diesem Fall Ketonkörper) hinweist [28].

Natriumionen-Serumkonzentration

Der Natriumionen-Verlust ist bei diabetischer Ketoazidose erheblich. Die Plasmaspiegel von Natriumionen können dabei variabel sein, sind aber meist erniedrigt. Sehr niedrige Natriumionen-Spiegel können nach Erbrechen auftreten. Mehrere Faktoren und Mechanismen spielen bei der Regulation der Natriumionen-Konzentration bei diabetischer Ketoazidose eine Rolle:

Antidiuretisches Hormon: Die zwei wichtigsten Stimuli für die Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH) sind die Hypovolämie (durch nicht-osmotische volumen- bzw. barorezeptorvermittelte Stimuli) und die Hyperosmolarität (durch osmotische Stimuli). Beide sind bei diabetischer Ketoazidose vorhanden, was zu einer starken Stimulation der ADH-Ausschüttung führt. Vor allem die Hyper-tonizität durch Glucose ist bei Insulinmangel in der Lage, ein „Schrumpfen“ der osmosensitiven Neuronen und damit eine osmotisch bedingte ADH-Stimula-

Tab. 3. Elektrolyt und Wasserverluste bei Coma diabeticum aus dem Intrazellulär- (IZR) und Extrazellulär- (EZR) Raum

| | | | |
|--------------|---------------|----------|------------------|
| Wasser | 100–150 ml/kg | 7–10 l | 2/3 EZR, 1/3 IZR |
| Natriumionen | 5–13 mmol/kg | 600 mmol | EZR |
| Chlorid | 5–7 mmol/kg | 400 mmol | EZR |
| Kaliumionen | 4–10 mmol/kg | 500 mmol | IZR |
| Phosphat | 0,5–4 mmol/kg | 70 mmol | IZR |

tion auszulösen [13]. ADH verhindert die Ausscheidung freien Wassers und begünstigt die Entwicklung einer Hyponatriämie.

Wasseraufnahme: Solange die Flüssigkeitsverluste weitgehend ausgeglichen werden können, begünstigt die Wasseraufnahme die Entwicklung erniedrigter Natriumionen-Konzentrationen im Plasma. Wenn eine Flüssigkeitsaufnahme nicht mehr möglich ist, kann sich aus der Hyponatriämie eine Hypernatriämie entwickeln, die eine schwerste hypertone Dehydratation mit schlechter Prognose anzeigt.

Intra- und extrazellulärer Flüssigkeits-shift: Ein Glucoseanstieg von 500 mg/dl bewegt rein rechnerisch etwa 1 l Wasser von intrazellulär nach extrazellulär, sodass sich allein daraus pro 100 mg/dl Glucoseanstieg ein Abfall des Plasmanatriums um 1,7 mmol/l errechnet.

Osmotische Diurese: Die osmotische Diurese bewirkt einen Verlust von Elektrolyten, vor allem von Natrium- und Kaliumionen, sowie von freiem Wasser. Tendenziell ergibt sich hieraus ein Anstieg von Natriumionen und Osmolarität im Plasma, wenn nicht gleichzeitig die Flüssigkeitsaufnahme gesteigert wird.

Natriumionen-Serumkonzentration bei der Therapie

Die Behandlung eines hyperglykämischen Patienten mit Insulin senkt die Osmolarität im Plasma, und Wasser strömt nach intrazellulär. Dies führt auf der einen Seite zur Zellschwellung, auf der anderen Seite zu einer Zunahme der Natriumionen-Konzentration im Plasma [9]. Aus diesem Grund entwickeln Patienten mit einer normalen initialen Natriumionen-Konzentration im Plasma nicht selten bei der üblichen Therapie mit Insulin und isotoner Kochsalz-Lösung eine Hypernatriämie. Das

Ausmaß der eventuell zu erwartenden Hypernatriämie kann durch Berechnung (**siehe Kasten 1**) der korrigierten Natriumionen-Konzentration abgeschätzt werden. Diese gibt einen Anhalt für die Natriumionen-Konzentration, die nach Therapie mit Insulin auftreten würde [18].

Diagnostik

Folgende Basisdiagnostik ist in der Regel während der ersten 24 Stunden erforderlich: z. B.

- Anamnese,
- Fremdanamnese,
- körperliche Untersuchung,
- komplettes Labor einschließlich TSH,
- Sepsisparameter,
- Blutgase,
- Urinstatus,
- bei Infektzeichen Blut- und Urinkulturen,
- EKG,
- Oberbauchsonogramm,
- Röntgenaufnahme des Thorax,
- gegebenenfalls Echokardiographie.

Gerade zu Beginn der Therapie der diabetischen Ketoazidose ist eine engmaschige Kontrolle von kapillärem Blutzucker, Kaliumionen sowie der Blutgasanalyse erforderlich. Der Blutzucker soll initial stündlich oder bei Bedarf noch häufiger gemessen werden, um eine möglichst graduelle Abnahme zu erreichen.

Kennt man den individuellen Insulinbedarf des Patienten und befindet sich der Patient nicht mehr in der Gefahrenzone, so kann wieder in etwas größeren Abständen kontrolliert werden. Solange ein Insulinperfusor läuft, ist jedoch weiter eine stündliche Kontrolle des Blutzuckerwerts zu empfehlen. Wenn zwei vorhergehende Blutzuckerwerte stabil

im Zielbereich liegen, kann 2-stündlich gemessen werden.

Serumkonzentrationen von Kaliumionen, Natriumionen, venöse Blutgasanalyse (pH-Wert, Hydrogencarbonat), Osmolarität und Creatinin sollten während des ersten Tages 2- bis 3-stündlich bestimmt werden, dann je nach Bedarf 4- bis 8-stündlich.

Therapie des diabetischen Kommas

Die Ziele der Behandlung der schweren hyperglykämischen Entgleisung können wie folgt zusammengefasst werden:

- Ersatz von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten
- Wiederherstellung des normalen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels
- Behandlung der zugrunde liegenden Ursache
- Management spezifischer Komplikationen

Die Empfehlungen müssen immer den Umständen und den Besonderheiten jedes Einzelfalls angepasst werden. Das Management setzt sich aus Notfall- und Routinemaßnahmen zusammen.

Die *Diagnose* eines Coma diabeticum muss zu einer *schnellstmöglichen Hospitalisierung* des Patienten führen. Bei schweren Formen muss die Behandlung auf einer internistischen Intensivstation erfolgen. Bei zu langem Transportweg sollte bereits ambulant mit der Therapie (primär 1 bis 3 l physiologische Kochsalz-Lösung) begonnen werden.

Stadien der Therapie

Die Behandlung des diabetischen Kommas kann nach praktischen und didaktischen Gründen in drei Stadien (**Abb. 1**) (**Tab. 4**) unterteilt werden [37]:

Das 1. Stadium ist das Stadium der *schnellen Rehydratation*. Durch den Flüssigkeitsersatz bessern sich die zerebrale Dysfunktion sowie die Vitalparameter wie Kreislauf- und Nierenfunktion. Schon durch die Verdünnung und Besserung der renalen Perfusion bei Rehydratation sowie durch Abnahme insulinantagonistischer Hormone [36]

Kasten 1: Berechnung der korrigierten Natriumionen-Konzentration

$$[\text{korrigiertes Na}^+] = [\text{gemessenes Na}^+] + [\Delta\text{Glucose (mg/dl)} / 42]$$

Beispiel:

Glucose: 600 mg/dl, gemessenes Na⁺: 130 mmol/l, ΔGlucose: 600–100=500;

Korrigierte Natriumionen-Konzentration: 130 mmol/l + 12 = 142 mmol/l

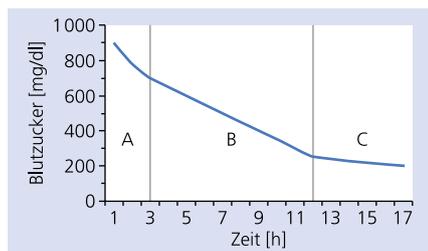


Abb. 1. Phasen der Blutzuckerkorrektur beim Coma diabeticum. Phase A: Volumen-Expansion, Phase B: Insulininduzierte Hemmung der hepatischen Glucoseproduktion und Anstieg der peripheren Glucoseaufnahme (optimale Senkung um 50 mg/dl pro Stunde), Phase C: weitere langsame Reäquilibration bei einem Zielwert zwischen 150–250 mg/dl [nach 37]

und Verbesserung der Insulinresistenz sinken die Glucosespiegel mit 35 bis 70 mg/dl pro Stunde erheblich. Das 2. Stadium ist das Stadium der *Insulintherapie*. In diesem Stadium sollen die Blutzuckerspiegel langsam, kontinuierlich und limitiert weiter gesenkt werden. Die optimale Abnahmerate zur Vermeidung eines Disäquilibriumssyndroms liegt bei 50 mg/dl pro Stunde oder 3 mmol/l pro Stunde [12]. Die

vorsichtige Senkung des Blutzuckers dient insbesondere der Vermeidung zerebraler Komplikationen wie Hirnödem und Krampfanfall. Die Insulintherapie hemmt die weitere Ketogenese und fördert die Rückbildung der metabolischen Azidose.

Ausgehend von der Beobachtung, dass ein Disäquilibriumssyndrom seltener beobachtet wurde, wenn die Blutzucker ab etwa 200 mg/dl noch für einige Tage auf dem erhöhten Niveau gehalten wurden [37], sollte das 3. Stadium der weiteren *langsamen Anpassung* an das normale „milieu interieur“ dienen. Hierzu wird die Insulindosis ab einem Blutzucker von 200 mg/dl deutlich verringert, eventuell sogar pausiert, unter Umständen wird auch eine zusätzliche Glucoseinfusion (5%ige Glucose) eingesetzt. Wenn aber das Ziel einer langsamen, graduellen Abnahme der Glucoserate im Stadium 2 von etwa 50 mg/dl pro Stunde erreicht worden ist, beispielsweise mit einer sehr niedrig dosierten Insulintherapie, und sich klinisch keine Anhaltspunkte für ein Disäquilibriumssyndrom finden, sollte nichts dagegen

sprechen, den Blutzucker beispielsweise ab 250 mg/dl innerhalb eines halben oder ganzen Tages langsam weiter bis auf normnahe Werte zu senken. Durch normnahe Blutzuckerwerte wird insbesondere der Verlauf von Begleiterkrankungen wie Sepsis und Infektionen günstig beeinflusst [32, 33].

Allgemein-intensivmedizinische Maßnahmen

Zu den allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen gehören die *Sicherung der Atmung und Kreislauffunktionen*. Eine *Thromboseprophylaxe* ist bei allen Patienten erforderlich, da gerade aufgrund der Hämokonzentration das Risiko für thrombotisch oder thromboembolisch bedingte Ereignisse (Myokardinfarkt, Hirninfarkt, Mesenterialinfarkt) hoch ist. Empfohlen wird eine Startdosis von 500 bis 1 000 I.E./h Heparin. Bei Patienten, die nicht im Schock sind, können alternativ auch niedermolekulare Heparine subkutan verabreicht werden. Auf die frühzeitige Behandlung Koma-auslösender Begleiterkrankungen (Infektionen) ist besonders zu achten.

Benötigt werden an technischen Hilfsmitteln ein EKG-Monitoring, eine Magensonde (insbesondere bei diabetischer Gastroparese), gegebenenfalls Sauerstoff-Zufuhr per Maske oder Nasensonde sowie eventuell ein Blasen-katheter und ein zentralvenöser Zugang bei schwerkranken Patienten, bei denen die Gefahr der Volumenüberlastung während der Therapie besteht. Letzterer erlaubt die Flüssigkeitsbilanzierung sowie die ZVD(zentraler Venendruck)-gesteuerte Volumenrepletion.

Tab. 4. Behandlung des diabetisches Kommas – Stadieneinteilung [nach 37]

| Stadien der Therapie | Ziele |
|--------------------------|---|
| 1. Schnelle Rehydrierung | Besserung der zerebralen Dysfunktion Besserung der Nierenfunktion Unterstützung des Kreislaufs |
| 2. Insulintherapie | Langsame, kontinuierliche Senkung des Blutzuckerspiegels (optimale Abnahmerate: 50 mg/dl pro Stunde) Hemmung der Ketogenese |
| 3. Langsame Anpassung | Stabilisierung des Blutzuckerspiegels auf ~200 mg/dl, weitere langsame Senkung bis auf normnahe Werte innerhalb von 2 Tagen Vermeidung eines Disäquilibriumssyndroms |

Tab. 5. Übersicht der Indikationen und Therapien zum adäquaten Volumen- und Elektrolytersatz

| Indkation | Infusionslösung | Infusionsrate |
|--|---|--|
| Stadium der schnellen Rehydrierung | Ringer oder NaCl 0,9 % | Bei extremen Volumendefizit: |
| Ketoazidose (bei intaktem oxidativen Stoffwechsel) | Ringer-Lactat (alternativ zu Ringer) | 1 000 ml/h für die ersten 4 Stunden |
| Hypernatriämie (> 150 mg/dl) | NaCl 0,45 % oder | Bei nicht extremem Volumendefizit: |
| Hypersmolalität (> 320 mosmol/kg) | hyposmolare Ringer | 500 ml/h für die ersten 4 Stunden 250 ml/h für die nächsten 4 Stunden |
| Oligo- oder Anurie | Ringer oder | 1 000 ml/h für die erste Stunde, |
| Gefahr der Volumenüberbelastung | NaCl 0,9 % | weitere Gabe ZVD-gesteuert (Tab. 6) |
| Zu rasche Senkung des Blutzuckerspiegels bei einer Insulintherapie | Ringer und Glucose 5 % 1 : 1 (parallel) | 50–100 ml/h |

Volumen- und Elektrolytersatz

Die wichtigste Therapie in Stadium 1 ist ein adäquater Volumen- und Elektrolytersatz mit dem Ziel der Besserung der Kreislaufverhältnisse (Tab. 5). Bei den allermeisten Patienten mit diabetischer Ketoazidose ist initial Ringer-Lösung oder physiologische Kochsalm-Lösung die Therapie der Wahl. Die optimale

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 6. ZVD-gesteuerter Flüssigkeitsersatz [nach 12]: bei normaler Harnproduktion mit physiologischer Kochsalz-Lösung, bei Oligo- bis Anurie mit hypotoner Elektrolyt-Lösung oder halbphysiologischer Kochsalz-Lösung

| ZVD [cm H ₂ O] | Infusionsrate [ml/h] |
|---------------------------|----------------------|
| 0 | 1000 |
| 0-3 | 500 |
| 4-8 | 250 |
| 9-12 | 100 |
| >12 | 0 |

Infusionsrate muss dem klinischen Zustand des Patienten entsprechend angepasst werden. Zum Beispiel muss bei Patienten, die im Schock sind, das Volumen so schnell wie möglich infundiert werden. Patienten mit schwerem Volumenmangel benötigen 1000 ml/h für die ersten 4 Stunden. Patienten, die nicht so ein extremes Volumendefizit haben, können vorsichtiger, beispielsweise mit einer Rate von 500 ml/h für die ersten 4 Stunden gefolgt von 250 ml/h für die nächsten 4 Stunden, repletiert werden [1].

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfehlen folgendes Vorgehen: Insbesondere bei Oligo- bis Anurie erfolgt die Volumentherapie bei Patienten mit dem Risiko für eine Volumenüberbelastung (z. B. bei Herzinsuffizienz) ZVD-gesteuert. Nach primärer Infusion körperwarmer physiologischer Kochsalz-Lösung in einer Menge von 1000 ml in der ersten Stunde wird reduziert auf 500 bis 1000 ml je nach ZVD und Urinausscheidung (Tab. 6). Die stündliche Plusbilanz sollte maximal etwa 500 bis 1000 ml/Stunde betragen [12, 35].

Bei initial schon im oberen Normbereich liegenden Natriumionen-Spiegeln muss frühzeitig auf eine halbisotone Kochsalz-Lösung oder hypoosmolare Vollelektrolyt-Lösung umgestiegen werden, bei Natriumionen-Spiegeln >150 mmol/l oder bei ausgeprägter Hyperosmolarität (>320 mosmol/kg) möglichst sofort nach Eingang des Aufnahmelabors. Wenn das Ziel der Kreislaufstabilisierung erreicht ist, können nach einigen Stunden die meisten

Patienten mit einer halbisotonen Kochsalz-Lösung behandelt werden, um die freien Wasserverluste auszugleichen, welche durch die osmotische Diurese induziert wurden.

Trotz Hyperglykämie kann es im Verlauf der Therapie sinnvoll sein, 5%ige Glucose-Lösung, beispielsweise 1:1 mit Ringer-Lösung oder physiologischer Kochsalz-Lösung, zu infundieren, beispielsweise 50 bis 100 ml/h, um den Blutzucker bei laufender Insulintherapie nicht mehr so stark abfallen zu lassen und um freies Wasser zu applizieren [11].

Bei intaktem oxidativem Stoffwechsel kann bei diabetischer Ketoazidose auch Ringer-Lactat-Lösung statt Ringer-Lösung verwendet werden. Ringer-Lactat ist aufgrund des Lactat-Gehalts (etwa 27 mmol/l) leicht alkalisierend. Es enthält pro Liter etwa 130 mmol Natriumionen und 112 mmol Chlorid und damit deutlich weniger als 0,9%ige Kochsalz-Lösung, welche leicht supraphysiologische Konzentrationen von Natriumionen und Chlorid enthält (je 150 mmol/l). Lactat bindet Wasserstoffionen und wird bei intaktem oxidativen Stoffwechsel aerob als Milchsäure verstoffwechselt. Dies kann zu einer Entlastung des Hydrogencarbonat-CO₂-Puffersystems bei azidotischer Stoffwechsellaage führen.

Bei Oligo/Anurie wird zudem zur Vermeidung einer Hyperchlorämie empfohlen, bei der Elektrolyt-Substitution den Chlorid-Anteil niedriger als den Natriumionen-Anteil zu halten (Na⁺/Cl⁻-Quotient 1:4; [12]).

Eine Therapie mit Furosemid ist bei Oligurie primär nicht indiziert, auch nicht bei Hypernatriämie. Das initiale prärenale Nierenversagen bessert sich in der Regel nach weiterer Volumengabe (halbisotone Kochsalz- oder hypoosmolare Vollelektrolyt-Lösung) und Wiederherstellung einer normalen Kreislaufsituation.

Insulintherapie der diabetischen Ketoazidose

Ziel der Therapie der diabetischen Ketoazidose ist – wie bereits dargestellt – ei-

ne komplikationsarme Wiederherstellung des normalen „milieu interieur“. Die Reduktion der Blutglucose muss langsam, limitiert und kontrolliert geschehen, da ein zu schneller Abfall (>3 mmol/l bzw. 54 mg/dl pro Stunde) besonders bei jungen Erwachsenen ein Disäquilibriumsyndrom auslösen kann [12]. Auf der anderen Seite besteht auch keine dringende Notwendigkeit, die bestehende Hyperglykämie unmittelbar und sehr schnell zu beseitigen, da diese nur sekundär einen Einfluss auf Organversagen und die erhöhte Letalität hat [34].

Für die *Abschätzung* der *Insulindosis*, die für eine Therapie nach obigen Gesichtspunkten nötig und adäquat ist, sind die folgenden Informationen hilfreich: Die Blutzuckersenkung bei Normalpersonen, bei denen mit Hemmung der Insulinproduktion durch Somatostatin und Glucose-Infusion eine akute Hyperglykämie erzeugt worden ist, kann nach Wiederaufnahme der Insulinsekretion bis zu 500 mg/dl pro Stunde betragen. Bei hyperglykämischen Diabetikern kann dagegen eine Insulintherapie in „niedrigen“ Dosen die Plasmaglucose um etwa 65 bis 125 mg/ml pro Stunde vermindern [6, 26, 30]. Die im Vergleich zu Normalpersonen *langsamere Abnahme* reflektiert die erhebliche *Insulinresistenz* aller Patienten mit diabetischem Koma.

Flüssigkeitsersatz allein kann die Plasmaglucose schon um etwa 35 bis 70 mg/dl pro Stunde vermindern. Die Gründe sind Hämodilution, eine Verbesserung der renalen Perfusion mit Erhöhung der renalen Ausscheidung von Glucose sowie eine Abnahme der kontrainsulinären Hormone [26, 36].

Bei kombinierter Therapie mit Rehydratation und niedrig dosierter Insulintherapie kann somit mit einer Glucoseabnahme zwischen 100 und 200 mg/dl pro Stunde gerechnet werden [28]. Damit wäre schon über das Ziel hinaus geschossen. Da die Volumenrepletion zur Herstellung des Kreislaufs Vorrang in der Therapie hat, ergeben sich daraus die sinnvollen Konzepte, die Insulintherapie verzögert nach Beginn der Rehydratation zu beginnen und dann mit

sehr niedriger Insulindosierung der aktuellen Entwicklung des Blutzuckers anzupassen [23, 33, 36]. Da die Insulinempfindlichkeit mit fortschreitendem Flüssigkeitsersatz zunimmt, kann darüber hinaus erwartet werden, dass der Insulinbedarf je Zeiteinheit abnimmt.

„Niedrig dosierte“ vs. „sehr niedrig dosierte“ Insulintherapie

Unter einer „niedrig dosierten“ Insulintherapie mit 5 bis 10 I.E./h werden Insulinkonzentrationen von 75 bis 200 μ U/ml im Plasma erreicht, die in der obersten Region physiologisch vorkommender Insulinkonzentrationen beim Menschen liegen. Man kann also allenfalls aus historischer Sicht nur im Vergleich mit der Hochdosis-Insulintherapie (500 I.E. i. v. 20–100 I.E./h; [22, 23]) von einer „niedrig dosierten“ Insulintherapie sprechen [33]. Dies zeigen auch Untersuchungen zur Wirkung steigender Dosen von Insulin auf den Glucosestoffwechsel [10]. Schon die Gabe einer geringen Insulindosis von 1 I.E./h bewirkt eine 100%ige Inhibition der Lipolyse und eine etwa 50%ige Suppression der hepatischen Glukoneogenese. Die periphere Glucoseverstoffwechslung steigt auf 13 g/h an. Bei 2 I.E./h sind die Hauptmechanismen der azidotischen Hyperglykämie, nämlich die hepatische Glucoseproduktion zu 90% und die Keton-Produktion zu 100% effektiv gehemmt. Die periphere Glucosemetabolisierung steigt auf 21 g/h an. Mit 8 I.E./h ist die hepatische Glucoseproduktion vollständig gehemmt und die periphere Glucosemetabolisierung steigt weiter auf 50 g/h an. Doch kommt es mit zunehmender Steigerung der Insulindosis zu einer Zunahme der intrazellulären Kaliumionen-Aufnahme und damit der Hypokaliämiegefahr.

Ausgehend von diesen Arbeiten wurden „sehr niedrige Dosen“ von Insulin erfolgreich in die Behandlung der diabetischen Ketoazidose eingeführt [22], beispielsweise Beginn mit 6 I.E./h mit Reduktion bereits nach 2 Stunden auf 0,9 I.E./h.

Initialer Insulinbolus

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft empfiehlt in ihren jüngsten Leitlinien die Insulintherapie mit einem intravenösen Initialbolus von 10 bis 20 I.E. zu beginnen [12, 23]. Die Insulintherapie darf nicht ohne begleitende Volumenzufuhr begonnen werden, da der schnelle Insulinstieg mit fallender Blutglucose ohne adäquate Flüssigkeitsexpansion Schock und intrazelluläres Ödem begünstigen können [26].

Aus den im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Überlegungen kann es, dem Konzept der sehr niedrigen Insulintherapie entsprechend, durchaus sinnvoll sein, die initiale Insulindosis noch niedriger zu wählen, beispielsweise 2 bis 15 I.E. [33]. Gegebenenfalls sind Nachinjektionen bei fehlender Wirkung und bei der bekannt kurzen Halbwertszeit von Insulin möglich.

Bei der Entscheidung, ob und in welcher Dosis der erstversorgende Arzt außerhalb des Krankenhauses schon mit einer Insulintherapie beginnen soll, spielen mehrere Faktoren und Überlegungen eine Rolle. In der Notfallsituation erfolgt die Therapie mit Insulin ja blind, das heißt, dem behandelnden Arzt liegen keine Informationen über Laborwerte, insbesondere keine Aussagen über die Kaliumionen-Konzentration vor. So müssen individuell Risiken und potenzielle Vorteile abgewogen werden. Diese schließen ein:

- das Ausmaß der Erkrankung,
- das Alter des Patienten,
- die voraussichtliche Transportdauer,
- die Insulinresistenz,
- die putativen Kaliumionen-Spiegel (z. B. nach Erbrechen) und
- das Risiko für eine sich unter Umständen schnell entwickelnde Hypokaliämie unter der beginnenden Insulinsubstitution sowie gegebenenfalls
- das Risiko für die Auslösung eines Disäquilibriumsyndroms.

Die *primäre vordringliche Maßnahme* des erstversorgenden Arztes bleibt deshalb die *Volumenzufuhr* (1 l/h physiologische Kochsalz-Lösung i. v.).

Die Volumentherapie führt bereits zu einer erheblichen Abnahme der Gluco-

sekonzentration. Vermutlich wird es in den meisten Fällen unter den hiesigen Bedingungen nach dem Prinzip „*primum nil nocere*“ am besten sein, ambulant kein oder allenfalls eine kleine Menge von Insulin (2–5 I.E.) zu geben und sich auf die Volumentherapie zu konzentrieren.

Eine intramuskuläre Insulintherapie scheint ebenso effektiv wie eine intravenöse Therapie zu sein, wenn der Patient nicht im Schock ist [3, 15]. Subkutanes Normalinsulin kann auch effektiv sein. Dies kann jedoch nicht empfohlen werden, da der subkutane Blutfluss bei der Kombination von Volumendepletion und sekundärer Aktivierung des sympathikoadrenalen Systems herabgesetzt wird. Damit kann es primär zu einer inadäquaten Insulinabsorption und später zu einer Hypoglykämie bei Restauration des normalen Blutflusses kommen.

Insulinperfusor

Die initiale Dosis des Insulinperfusors, mit der die Insulintherapie begonnen wird, muss individuell abgeschätzt werden. Der normale Insulinbedarf beträgt etwa 1 I.E./h. Das Ausmaß der Ketoazidose, Sepsis, Übergewicht, Aktivierung gegenregulatorischer Hormonsysteme und eine eventuelle Therapie mit Catecholaminen oder Glucocorticoiden bewirken eine Insulinresistenz und steigern dadurch den Insulinbedarf. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (niedrig dosierte Insulintherapie) empfehlen eine Startdosis von 6 I.E./h (0,1 I.E./kg KG) bis zur Beherrschung der Ketoazidose und Absenken der Blutglucose auf 14 mmol/l (250 mg/dl; [12]).

Das alternative Konzept der sehr niedrig dosierten Insulintherapie strebt eine Infusionsrate von etwa 1 I.E./h an. Mit 114 konsekutiven Patienten im Alter von 11 bis 74 Jahren (im Mittel 34 Jahre) wurde an der Medizinischen Klinik Nord in Dortmund in den Jahren 1986 bis 1997 die bisher größte Patientengruppe mit einer sehr niedrig dosierten Insulintherapie behandelt [34]. Nach folgendem Konzept der „Zeitlupe-Reäquilibration“ (slow-motion

equilibration) begann die Therapie mit Flüssigkeitssubstitution von 1 000 ml/h Ringer-Lösung während der ersten 4 Stunden. Nach Eingang der Laborwerte wurde nach Bedarf umgestellt auf 0,9%ige NaCl- oder Halbelektrolyt-Lösung. Initial wurde ein Insulinbolus von 2 bis 15 I.E. gegeben, gefolgt von einer niedrig dosierten Insulintherapie mit einer basalen Insulingabe von 1 I.E./h (0,5–4,0 I.E./h i. v.), mit maximaler Abnahme der Blutglucosespiegel um 50 mg/dl pro Stunde. Wenn die Abnahme des Blutzuckers 100 mg/dl pro Stunde überschritt, wurde 5%ige Glucose gegeben. Ferner wurden eine Kaliumionen-Ersatz- (10–20 mmol/l pro Stunde) und eine Heparin-Therapie durchgeführt (500–1 000 I.E./h i. v.). Die Letalität war an diesem spezialisierten Zentrum mit den dargestellten einfachen therapeutischen Maßnahmen sehr niedrig, sodass dieses Konzept durchaus empfohlen werden kann.

Therapie des Hirnödems

Die mögliche Entwicklung eines Hirnödems als (meist vermeidbare) Therapiekomplication muss stets im Auge behalten werden, besonders bei Patienten unter 20 Jahren. Ein Hirnödem beginnt mit Kopfschmerzen, später gefolgt von neurologischen Ausfällen [29]. Frühzeichen sind *schwere Kopfschmerzen, Inkontinenz* oder ein *herabgesetzter mentaler Status*. In dieser Situation kann eine frühzeitige Behandlung mit hypertoner Mannitol-Lösung als Bolus i. v. [29] in einer Dosis von 0,5 bis 2,0 g/kg KG hilfreich sein. Bolusgaben sind einer kontinuierlichen Applikation vorzuziehen.

Mannitol ist ein osmotisch aktiver Plasmaexpander, reduziert die Blutviskosität und führt über eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses zu einer vermehrten zerebralen Sauerstoffzufuhr. Dieser Effekt tritt innerhalb von 15 bis 30 Minuten nach der Gabe ein und kann etwa 6 Stunden anhalten. Kontrolle von Plasmaosmolarität und Creatinin sind erforderlich. Dexamethason oder Hyperventilation haben keinen gesicherten Nutzen gezeigt [24].

Hydrogencarbonat-Therapie

Die Hydrogencarbonat-Therapie bei einer diabetischen Ketoazidose gehört zu den *umstrittenen Maßnahmen*, wie die oben dargestellten Daten bei Kindern und diabetischer Ketoazidose zeigen. Prinzipiell klingt die Azidose mit Rehydratation und Einsetzen der Insulinwirkung langsam ab. Auch können ketoazidotische Anionen im Verlauf der Therapie Hydrogencarbonat generieren. Wenn viel Ketonkörper mit dem Urin ausgeschieden worden sind, kann sich dagegen die Erholung des Hydrogencarbonat-Spiegels verzögern.

Die Hauptrolle für Hydrogencarbonat liegt in der *Notfallbehandlung* ernster kreislaufwirksamer Herzrhythmusstörungen bei schwerer, vital bedrohlicher Azidose mit schwerer Hyperkaliämie. In diesem Notfall wird etwa eine dem Körpergewicht entsprechende Menge an Natriumhydrogencarbonat (z. B. 50–100 ml) infundiert. Ansonsten sollte diese Therapie nur mit Zurückhaltung durchgeführt werden (z. B. bei einem pH-Wert <7 bzw. Standardhydrogencarbonat <5 mmol/l; [12]). In der Regel reicht es, den pH-Wert aus dem Gefahrenbereich zu bringen, beispielsweise auf 7,15 bis 7,2. Hierzu kann man sich der separat wiedergegebenen Einschätzung bedienen (**siehe Kasten 2**).

Keine der zur diabetischen Ketoazidose durchgeführten Studien hat außerhalb der Notfallbehandlung Vorteile einer Therapie mit Hydrogencarbonat aufzeigen können. Potenzielle Probleme der Therapie mit Hydrogencarbonat sind: Natriumionen-Überladung, Liquorazidose und intrazelluläre Azidose, Entwicklung oder Exazerbation einer Hypokaliämie, Entwicklung einer

„rebound alkalosis“ sowie eine verminderte Gewebsoxygenierung (Shift der Oxyhämoglobin-Dissoziationskurve nach links).

Ausgleich des Elektrolyt-Haushalts

Kalium

Die Verluste an Kaliumionen über den Urin sind beim Coma diabeticum erheblich. Trotz der ausgeprägten Kaliumionen-Depletion kann die Kaliumionen-Konzentration normal oder in einem Drittel der Fälle bei Aufnahme sogar erhöht sein. Der Grund dafür ist, dass die Kombination aus Hyperosmolarität, Azidose und Insulindefizienz eine Kaliumionen-Ausströmung von intra- nach extrazellulär bewirkt. [2]. Dabei kommt es laborchemisch zu normo- oder hyperkaliämischen Werten, obwohl der Patient eigentlich kaliopenisch ist. Bei bestehendem sekundärem Hyperaldosteronismus (aufgrund des Volumen-Mangels) können sehr schnell bei Korrektur der Hyperglykämie durch Insulin klinisch relevante Hypokaliämien auftreten.

Nach Insulingabe kommt es zu einem *dramatischen Abfall* der Kaliumionen-Konzentration.

Das Kalium-Defizit muss bei Kaliumionen-Werten <5 mmol/l ausgeglichen werden, indem Kaliumsalze der Infusionslösung zugesetzt werden (z. B. physiologische Kochsalz-Lösung mit Kaliumsalz-Zusatz 20 mmol/l, bei Kaliumionen-Serumkonzentration <3,3 mmol/l Zusatz von 40 mmol/l), oder besser, indem Kaliumchlorid per Kalium-Perfusor mit 10 bis 40 mmol/h unter Monitorkontrolle infundiert wird. Eine Kaliumsalz-Infusion von

Kasten 2:

Abschätzung der benötigten Natriumhydrogencarbonat-Menge, die bei Azidose infundiert werden kann, um den pH-Wert aus dem Gefahrenbereich zu bringen (z. B. auf 7,15–7,2)

Körpergewicht x 0,3 x negativer Basenüberschuss, davon 25 % geben in ml (1 ml enthält 1 mmol/l).

Eine schnellere Abschätzung erlaubt die Formel:

Gewicht [kg] entspricht Infusionsmenge in mmol (= ml)

mehr als 20 mmol/h ist für die schwere Hypokaliämie reserviert und benötigt eine (wenigstens) stündliche Kaliumionen-Kontrolle. Zusätzlich muss beachtet werden, dass Veränderungen des Blut-pH-Werts zur Umverteilung des Kaliums führen kann: Bei pH-Wert-Erhöhung von 0,1 fällt die Kaliumionen-Serumkonzentration um etwa 0,4 bis 1,2 mmol/l ab.

Phosphat

Bei diabetischer Ketoazidose bewirkt die Phosphaturie eine Phosphat-Depletion, die sich – ähnlich wie bei Kalium – erst unter Therapie der diabetischen Ketoazidose mit Rehydratation und Insulin als Hypophosphatämie manifestiert. Möglicherweise ist hieran die verstärkte muskuläre Aufnahme von Phosphat bei Kohlenhydratassimilation beteiligt. Da auch die intraerythrozytäre Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) bei diabetischer Ketoazidose erniedrigt ist und dies zu einer Abnahme der Gewebsoxygenierung führen kann, hatte man gehofft, dass sich eine Phosphat-Substitution bei diabetischem Koma günstig auswirken könnte. In den meisten Studien konnte allerdings kein signifikanter Effekt auf den klinischen Verlauf nachgewiesen werden, sowohl bei diabetischer Ketoazidose als auch bei nicht ketoazidotischem Coma diabeticum.

Bei einer schweren Hypophosphatämie wird eine niedrig dosierte Phosphat-Repletion empfohlen, beispielsweise mit Natriumglycerophosphat (20 ml Infusionszusatz enthält 20 mmol) in einer Dosis von 10 bis 20 mmol pro Liter Infusion (ohne Calciumsalze). Höhere Dosen als 50 mmol Phosphat pro Tag können eine Hypokalzämie und Hypomagnesiämie bewirken.

Eine Dosis von 20 mmol/l pro Stunde und eine Gesamtdosis von 100 mmol/Tag sollte auch bei schwerem Phosphat-Mangel nicht überschritten werden. Die Kontrolle der Calciumionen- und Phosphat-Konzentration wird bei der Therapie alle 12 Stunden empfohlen [14, 38].

Magnesium

Wie Phosphat ist auch Magnesium unter der Therapie der diabetischen Ketoazidose erniedrigt. Die klinische Bedeutung bleibt unklar, auch hier ist die Studienlage dürftig. Die Bewusstseinslage wird nur durch hohe Magnesiumionen-Spiegel verschlechtert. Zur Korrektur der nachgewiesenen schweren Hypomagnesiämie und/oder individuell bei schweren Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz kann Magnesium als Magnesiumsulfat in einer Dosis von beispielsweise 0,5 g/h (2 mmol/h) für 24 Stunden gegeben werden, Kontrollen alle 12 Stunden unter Therapie.

Bei ventrikulärer Tachykardie kann 1 bis 2 g (2–4 ml 50%iges $MgSO_4$, entsprechend 8–16 mval oder 4–8 mmol) in 10 ml Glucose 5% über 1 bis 2 Minuten injiziert werden, bei Kammerflimmern auch als Bolus. Die Maximaldosis an Mg^{2+} beträgt 50 mmol pro Tag, sie ist bei Niereninsuffizienz anzupassen. Antidot ist Calciumgluconat 1 g langsam i. v.

Beatmung bei diabetischer Ketoazidose

Die Indikation zur Intubation eines Patienten mit diabetischem Koma ist beispielsweise durch drohende Aspiration beim tiefen Koma bei Erbrechen gegeben. Patienten mit diabetischer Ketoazidose zeigen einen Luft hunger mit erheblicher Hyperventilation. Dies dient dem Ziel, Kohlensäure abzuatmen (respiratorische Kompensation der bestehenden metabolischen Azidose). Die Blutgasanalyse zeigt dementsprechend einen sehr stark erniedrigten pCO_2 , einen hohen pO_2 mit hoher Hämoglobinsauerstoffsättigung, sowie ein erniedrigtes Standardhydrogencarbonat. Die respiratorische Kompensation durch Hyperventilation ist ein sinnvoller Kompensationsmechanismus, deshalb sollen Medikamente, die eine respiratorische Insuffizienz bewirken können, wie beispielsweise Sedativa, möglichst vermieden werden, wenn sie nicht unbedingt notwendig sind.

Meist ist es ausreichend und am sinnvollsten den Patienten nach Intubation mit geschlossenem Cuff zur Verhinderung der Aspiration weiter frei atmen zu lassen. Falls ein Patient mechanisch beatmet werden muss, ist unbedingt darauf zu achten, mit einem hohen Atemzugvolumen (AZV) und einer hohen Frequenz zu beatmen, um weiter ein hohes Atemminutenvolumen aufrecht zu halten. Wenn dies nicht geschieht und der pCO_2 im Verhältnis zum Hydrogencarbonat-Spiegel inadäquat hoch ansteigt, kommt es zu einer schweren Azidose und es kann sich ein kardiovaskuläres Kreislaufversagen entwickeln.

Dies ist auch ein Problem, wenn ein Patient mit einer kompensierten metabolischen Azidose intubiert und beatmet wird. Als Faustregel sollte in diesen Fällen ein pCO_2 vom „1,5fachen des Hydrogencarbonat-Spiegels +8“ angestrebt werden. Wenn der Hydrogencarbonat-Spiegel im Verlauf steigt, wird die Ventilation regelmäßig entsprechend angepasst [5].

Vermeidbare Fehler

In der Behandlung des diabetischen Komas können zahlreiche Komplikationen auftreten, die prinzipiell vermeidbar sind (Tab. 7). Insbesondere handelt es sich um das Disäquilibriumsyndrom mit Hirnödemen, das durch ein zu rasches Absinken der Osmolarität insbesondere durch hypotone Lösungen und auch durch inadäquate Hydrogencarbonat-Therapie induziert werden kann. Eine Hypernatriämie und eine Hyperchlorämie können durch exzessive Zufuhr von Natriumchlorid, insbesondere bei gestörter Nierenfunktion und auch durch Infusion von Natriumhydrogencarbonat ausgelöst werden. Bei fehlender ZVD-Steuerung der Volumentherapie kann es zum Lungenödem kommen. Hydrogencarbonat-Überdosierung kann auch eine ZNS-Azidose induzieren. Eine Hypokaliämie tritt häufig nach zu rascher und zu hoher Insulinzufuhr und nach zu geringem Kaliumsalz-Ersatz auf. Die Phosphat-Depletion bei gestörter Nierenfunktion und fehlendem Ausgleich kann individuell gelegentlich Probleme

Tab. 7. Wichtige Komplikationen bei der Therapie des diabetischen Komas

| Symptom/Befund | Ursache |
|--------------------------------|---|
| Hirnödem | Zu rasches Absenken der Osmolarität, insbesondere durch hypotone Lösungen, Hydrogencarbonat |
| Hypernatriämie, Hyperchlorämie | Exzessive NaCl-Zufuhr bei gestörter Nierenfunktion |
| Hypoglykämie | Insulinüberschuss |
| ZNS-Azidose, Hirnödem | Hydrogencarbonat-Überdosierung |
| Phosphat-Depletion | Gestörte Nierenfunktion, fehlender Ausgleich |
| Hypokalzämie | Zu hohe Phosphat-Zufuhr |
| Mechanische Ventilation | Azidose bei fehlender Hyperventilation |
| Thrombosen | Fehlende Gabe von Heparin |

bereiten, auf der anderen Seite kann eine Hypokalzämie Folge einer zu hohen Phosphat-Zufuhr sein. Durch eine zu hohe Insulingabe kann die Hypokaliämie-Entwicklung begünstigt werden aber auch ein Disäquilibriumsyndrom und eine Hypoglykämie entstehen.

Umstellen auf subkutane Insulingabe

Eine Umstellung auf eine subkutane Insulintherapie und orale Ernährung kann bei wachen Patienten mit deutlicher Besserung und ab einem pH-Wert von mehr als 7,2 stattfinden. Es empfiehlt sich primär eine intensiviertere Therapie mit präprandial verabreichten Dosen eines kurz wirkenden Insulinanalogons sowie zusätzlich ein humanes Protamin-Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) 2- bis 3-mal pro Tag oder alternativ ein 24 Stunden wirkendes Insulin (Insulinglargin) s. c. einmalig mittags oder abends. Die erste Gabe des lang wirkenden Insulins sollte etwa 2 Stunden vor Abstellen des Insulinperfusors erfolgen.

Die benötigte Gesamtdosis von Insulin kann nach dem bisherigen Insulinverbrauch abgeschätzt werden, wobei die Besserung der Insulinresistenz und die Änderung der Ernährung berücksichtigt werden muss. 40% der geschätzten Insulintagesdosis können als lang wirkendes Insulin s. c. gegeben werden, jeweils 20% prandial als kurz wirkendes Analog. Dabei empfiehlt sich bereits auf der Intensivstation die Anlage eines Insulinanpassungsplans mit Korrekturdosis, der dann – möglichst nach Überprüfung und initialer Austestung für 12 bis

24 Stunden auf der Intensivstation – als Anhaltspunkt auf die periphere Station mitgegeben wird. Dort sollte dann die weitere Fein Anpassung der Insulintherapie erfolgen, auch im Hinblick auf die nun vermehrte Bewegung und/oder die Umstellung auf ein anderes Therapiekonzept.

Nach Beherrschung von Ketoazidose oder Coma diabeticum sollte eine *strukturierte Schulung des Patienten* zur Vermeidung eines Rezidivs erfolgen [19].

Besonderheiten des hyperosmolaren nicht-ketotischen Komas

Vieles zur diabetischen Ketoazidose bereits Dargestelltes gilt auch für das hyperosmolare nicht-ketoazidotische Coma diabeticum und soll hier nicht wiederholt werden. Das hyperosmolare Koma geht mit extremer Hyperglykämie und höchstgradiger Dehydratation einher und tritt meist bei alten Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf (Tab. 8; [12]). Die Letalität ist deutlich höher als die der diabetischen Ketoazidose. Da nur ein relativer Insulinmangel besteht und die Peripherie zwar „diabetisch“, die Leber hingegen noch etwas „insuliniert“ ist, entsteht in der Regel keine Ketoazidose.

Extrem hohe Blutzuckerkonzentrationen, manchmal von mehr als 1000 mg/dl, sind keine Seltenheit. Letztere sind maßgeblich an der ausgeprägt erhöhten Plasmaosmolarität beteiligt. Wie bei der diabetischen Ketoazidose liegt ein extremer Flüssigkeitsmangel vor. Ein hyperosmolares Coma diabeticum kann verschiedene Ursachen haben.

Auslöser sind Begleiterkrankungen, wie Pneumonie, Pankreatitis, zerebraler Insult, Dialyse, Verbrennungen, Hyperthyreose, die auch die Letalität mitbestimmen. Auch Medikamente, wie Diuretika, Glucocorticoide, fraglich nicht selektive Betablocker können Ursache der Entgleisung sein.

Wie bei der diabetischen Ketoazidose sollte das primäre Therapieziel, nämlich die *langsame Senkung* der *Blutglucose* um etwa 50 mg/dl pro Stunde erreicht werden, damit kein osmotisches Disäquilibrium mit Hirnödem entsteht [12]. Wenn die Plasmaosmolarität gemessen werden kann, sollte die Rate der Senkung 5 mosmol/kg pro Stunde nicht übersteigen.

Therapeutisch steht wie bei der diabetischen Ketoazidose initial die Volumentherapie mit Ringer-Lösung oder physiologischer Kochsalz-Lösung mit etwa 1 l/h im Vordergrund. Die weitere Volumentherapie sollte bei den meist älteren Patienten dem ZVD angepasst werden. Frühzeitig sollte auf einen hypotonen Flüssigkeitsersatz mit 0,45%iger Kochsalz-Lösung oder mit einer Halb-Halb-Lösung (jeweils zur Hälfte physiologische Kochsalz-Lösung und Glucose 5%) umgestellt werden. Auf eine initiale Insulingabe kann

Tab. 8. Besonderheiten beim hyperosmolaren Koma diabeticum

| |
|---|
| Meist ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes und Insulinrestsekretion |
| Oft ausgelöst durch fieberhafte Infekte |
| Relativer Insulinmangel, deshalb keine Ketoazidose („insulinierte Leber „diabetische“ Peripherie) |
| Ausgeprägte Hyperglykämie |
| Ausgeprägt erhöhte Plasmaosmolarität |
| Extreme Dehydratation |
| Letalität 20–25% |
| Infusionsbehandlung mit vorwiegend hypoosmolaren Lösung unter ZVD-Kontrolle |
| Auf initiale Insulingabe kann verzichtet werden, solange Blutglucose allein durch die Infusionsbehandlung abfällt |
| Blutglucose langsam um etwa 50 mg/dl pro Stunde senken, damit kein osmotisches Disäquilibrium (Hirnödem) entsteht |
| Plasmaosmolarität um etwa 5 mosmol/kg pro Stunde senken |
| Nicht selten lässt sich später der Blutzucker auch ohne Insulin wieder zufriedenstellend einstellen |

verzichtet werden, solange die Blutglucose allein durch die Infusionsbehandlung abfällt. Eine dem obigen Therapieziel immer wieder anzupassende niedrig dosierte Insulininfusion sollte verzögert begonnen werden. Beim hyperosmolaren Coma diabeticum ist die Kaliumsalz-Substitution ebenso erforderlich wie beim ketoazidotischen Koma, das Gesamtkalium-Defizit kann in etwa der gleichen Größenordnung wie bei der diabetischen Ketoazidose liegen.

Ab einem Blutzucker von etwa 250 mg/dl soll die weitere Blutglucosereduktion zur Vermeidung eines Disäquilibriumssyndroms in Abhängigkeit vom Einzelfall in noch kleineren Schritten durchgeführt werden, indem Insulin reduziert oder gar pausiert wird und gegebenenfalls Glucose 5 % infundiert wird [11, 12]. Die Entwicklung einer Hypoglykämie muss unbedingt vermieden werden. Patienten mit hyperosmolarem Coma diabeticum sind nach Beendigung der Therapie in vielen Fällen nicht mehr insulinpflichtig [11, 36].

Fazit für die Praxis

Die Letalität der Behandlung des diabetischen Komas ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gesunken, insbesondere durch die Erkennung und Vermeidung von Fehlern der bisherigen Therapieformen. Die wichtigste therapeutische Maßnahme im akuten Stadium ist die Volumensubstitution, wobei Ringer-Lösung und physiologische Kochsalz-Lösung am besten geeignet ist. Die Insulinsubstitution sollte vorsichtig und sehr zurückhaltend erfolgen. Meist ist eine sehr niedrig dosierte Insulintherapie ausreichend, um den Blutzucker um nicht mehr als 50 mg/dl pro Stunde abfallen zu lassen. Weitere feste Bestandteile der Behandlung sind eine Substitution von Kaliumsalz und eine Thromboseprophylaxe mit Heparin. Hydrogencarbonat ist in besonderen Fällen mit kardiovaskulärer Depression, Herzrhythmusstörungen oder Hyperkaliämie indiziert. Eine Übertherapie muss zu jedem Zeitpunkt der Therapie vermieden werden, um keine iatrogene Komplikationen zu induzieren. Unter Berücksichti-

gung dieses Vorgehens kann somit, insbesondere bei jüngeren Patienten, eine sehr niedrige Letalität erreicht werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau Mechthild Kretlow für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Therapy of diabetic ketoacidosis and non-ketoacidotic hyperosmolar coma

This review summarizes the current therapeutic approach to diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. The main outline focuses on emergency treatment and management in the intensive care unit, particularly with regard to volume and insulin therapy and potassium replacement. The basic concepts of low and very low insulin therapy are presented, with special emphasis on the pathogenesis and avoidance of the disequilibrium syndrome. Furthermore, the indications for bicarbonate therapy as well as phosphate and magnesium replacement in diabetic ketoacidosis are critically discussed. This practically oriented review incorporates the current guidelines of the German diabetes association on this topic. With present-day treatment options the therapeutic goal of a low mortality, depending on the underlying illness, can be achieved.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, non-ketoacidotic hyperosmolar coma, cerebral edema, insulin, intensive care

Literatur

- Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989;262:2108–13.
- Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:163–72.
- Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic „coma“. *Lancet* 1973;2:515–22.
- Arieff AI, Carroll HJ. Cerebral edema and depression of sensorium in nonketotic hyperosmolar coma. *Diabetes* 1974;23:525–31.
- Brandis K. 2003 http://www.qldanaesthesia.com/Acid-BaseBook/AB8_2B.htm
- Brown PM, Tompkins CV, Juul S, Sonksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilisation. *BMJ* 1978;1:1239–42.
- Bureau MA, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, et al. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr* 1980;96:968–73.
- Carroll P, Matz R. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic coma with low-dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 1983;6:579–85.

- Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989;110:855–7.
- DeFronzo R, Matsuda M, Barrett EJ. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994;2:209–38.
- Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. In: Hirsch B, Neil HW (editors). *Endocrinology and metabolism clinics of North America. Acute complications of diabetes*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2000:683–705.
- Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, et al. Evidenzbasierte Leitlinie Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. In: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg). *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2003.
- Durr JA, Hoffman WH, Hensen J, Sklar AH, et al. Osmoregulation of vasopressin in diabetic ketoacidosis. *Am J Physiol* 1990;259:723–8.
- Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177–80.
- Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977;297:238–41.
- Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983;309:159–69.
- Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Pediatric emergency medicine collaborative research committee of the American academy of pediatrics risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;344:264–9.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399–403.
- Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS. Intensive insulin therapy for treatment of type 1-diabetes. *Diabetes Care* 1990;12:1265–83.
- Katsch G. Insulinbehandlung des diabetischen Kommas. *Dtsch Ges Wesen* 1945;1:651–5.
- Kintzel K, Holl W, Haberland H, Grabert M, et al. Die diabetische Ketoazidose (DKA) bei Erkrankungsbeginn im Kindes- und Jugendalter in der Bundesrepublik. *Diabetes Stoffw* 2003;12:8–12.
- Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev* 1989;5:337–63.
- Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976;84:633–8.
- Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1995;345:767–72.
- Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37:1470–7.
- McCurdy DK. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic coma. *Med Clin Am* 1970;54:683–99.

27. Menzel Ruth, Jutzi E. Zum Blutzuckerverhalten bei der Rekompensation des Coma diabeticum. Dtsch Ges Wesen 1970;25:727–32.
28. Rose BD, Robertson RP. Treatment of diabetic ketoacidosis and nonketotic hyperglycemia. 2003; <http://www.uptodate. Com>.
29. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 1990;13:22–33.
30. Rosenthal NR, Barrett EJ. An assessment of insulin action in hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:607–10.
31. Scibilia J, Finegold D, Dorman J, Becker D, et al. Why do children with diabetes die? Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1986;279: 326–33.
32. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 2003;31: 359–66.
33. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;;354:516–8.
34. Wagner A, Risse A, Brill HL, Wienhausen-Wilke V, et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very low-dose insulin application. Diabetes Care 1999;22:674–7.
35. Waldhäusl W, Kleinberger G, Bratusch-Marrain P, Komjati M. Pathophysiologie und Therapie der diabetischen Ketoazidose und des nicht-ketoazidotischen hyperosmolaren Coma diabeticum. Wien Klin Wochenschr 1982;96:309–19.
36. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, et al. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes 1979;28:577–84.
37. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. In: Hirsch B, Neil HW (editors). Endocrinology and metabolism clinics of North America. Acute complications of diabetes. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2000:657–82.
38. Zipf WB, Bacon GE, Spencer ML, Kelch RP, et al. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 1979;2:265–8.

AMT – Bücherforum

Arzneimittelprofile PDA für die Kitteltasche

Von Joachim Framm, Martin An-schütz, Dörte Hammersdorfer u.a. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2006. Für Palm OS (ab 4.0) oder Windows Mobile ab 2002. 1 CD-ROM. 22,00 Euro.

Die CD-ROM „Arzneimittelprofile für die Kitteltasche“ kann auf einem PDA (Handcomputer) oder einem PC installiert werden. Der Installationsvorgang ist in einer beiliegenden Broschüre beschrieben und auch für den weniger geübten Computernutzer erfolgreich durchführbar, die Freischaltung erfolgt über das Internet. Ziel der „Arzneimittelprofile“ ist es, der Apothekerin und dem Apotheker wirkstoffbezogene Empfehlungen für

die Patientenberatung zur Verfügung stellen. Die Auswahl der Informationen basiert auf den Erfahrungen der Autoren. Die Informationen sind für die tägliche pharmazeutische Beratung der Patienten aufgearbeitet. Somit sind die Inhalte für eine Arztinformation oder die Erstellung eines Therapieplans durch die Abstraktion und Beschränkung auf das Wichtigste nur bedingt geeignet.

Die einzelnen Arzneistoffprofile sind übersichtlich dargestellt und umfassen die Anwendung, Dosierungsangaben, Hinweise zum Umgang mit dem Arzneimittel, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und bedeutende Wechselwirkungen. Für eine umfassendere Information zu einzelnen Arzneistoffen sei auf die Gebrauchsinformation für Fachkreise verwiesen. Piktogramme zur Arzneimitteleinnahme, zum Dosierungsintervall, der Anwendung

in der Schwangerschaft und Hinweise zur Phototoxizität sowie mögliche Einschränkungen zum Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen erleichtern die schnelle Orientierung. Farblich gedruckte Textabschnitte ermöglichen es dem pharmazeutischen Personal, Patienten insbesondere bei der Erstanwendung des Arzneimittels zu beraten.

Trotz der subjektiven Auswahl der Arzneistoffe und Informationen sind die „Arzneistoffprofile“ für Beratungsempfehlungen und konkrete wirkstoffbezogene Hinweise in der täglichen Apothekenpraxis gut geeignet. Die elektronische Form erleichtert durch eine alphabetische Suchfunktion die Informationssuche. Eine Funktion zum Ausdruck bestimmter Inhalte für den Patienten würde die Wertigkeit des Werks weiter steigern.

Prof. Dr. Gerd Luippold, Tübingen

Klinische Studien

Risikoreduktion von KHK-Ereignissen

Gemfibrozil: Therapieeffekt durch LDL- und HDL-Subklassen-Veränderungen

Bei Männern mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und niedrigen HDL- und hohen Triglycerid-Werten kann die Gabe von Gemfibrozil die Ereignisrate senken. In einer nachträglichen Analyse, bei der LDL- und HDL-Partikel und deren Subklassen mit NMR-Spektroskopie gemessen wurden, ergab sich, dass der therapeutische Effekt unter anderem mit einem Anstieg der Zahl der HDL-Partikel und der kleinen HDL-Subklassen assoziiert war.

Hintergrund

Die 1999 publizierte VA-HIT (Veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial) zeigte für das Fibrat Gemfibrozil (z. B. Gevilon®) eine reduzierte 5-Jahres-Ereignisrate bei Männern mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und niedrigen Spiegeln von High-Density-Lipoprotein(HDL)- und Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterol. Durch Gemfibrozil erhöhte sich der HDL-Cholesterol-Spiegel um 6 % und die Triglyceride sanken um 31 % – allerdings ließ sich die Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse nur durch den Anstieg der HDL-Cholesterol-Spiegel vorhersagen. Die LDL-Cholesterol-Spiegel wurden durch Gemfibrozil nicht auffallend verändert. Durch Heranziehen konventioneller Lipid-Risikofaktoren sind die Ergebnisse der VA-HIT deshalb nur teilweise erklärbar.

Die Patienten der VA-HIT mit niedrigen HDL-Cholesterol- und erhöhten Triglycerid-Spiegeln hatten typischerweise kleinere und weniger Cholesterol-haltige LDL-Partikel als die Durchschnittsbevölkerung. Deshalb ist bei ihnen die Zahl atherogener LDL-Partikel häufig erhöht, während die LDL-Cholesterol-Spiegel normal bleiben. In einigen prospektiven Studien konnte das KHK-Risiko besser durch die Konzentration der einzelnen LDL-Partikel als durch die von LDL-Cholesterol erklärt werden. Die Zahl der LDL- und HDL-Partikel

sowie deren Subklassen kann man mit NMR-Spektroskopie erfassen.

Methode

In einer neuen Untersuchung wurden in den aus der VA-HIT noch zur Verfügung stehenden Serumproben mit NMR-Technik LDL- und HDL-Partikelsubklassen quantifiziert sowie deren durchschnittliche Partikelgröße im Plasma bestimmt und wiederum eine Assoziation mit dem Risiko neu aufgetretener KHK-Ereignisse vorgenommen. Einbezogen waren 364 Studienteilnehmer, die während der Nachbeobachtungszeit von median 5,1 Jahren einen nicht-tödlichen Herzinfarkt erlitten hatten oder an einem kardialen Ereignis verstorben waren, sowie 697 Kontroll-Personen. Es wurden die zu Studienbeginn und nach 7-monatiger Gemfibrozil- oder Plazebo-Gabe gewonnen Proben verwendet.

Ergebnisse

Mit der Gemfibrozil-Behandlung nahm die Größe der LDL-Partikel zu, die Zahl der LDL-Partikel sank (-5 %). Die Zahl der HDL-Partikel stieg (10 %), die Zahl der kleinen HDL-Partikel sogar um 21 %. Die Veränderungen dieser LDL- und HDL-Partikel erwiesen sich als signifikante, unabhängige Prädiktoren für neue KHK-Ereignisse. Für die Gesamt-LDL- und HDL-Partikelzahl errechneten sich Odds-Ratios für die Vorhersage eines Nutzens von 1,28 und 0,71. Die

durchschnittlichen Partikelgrößen von LDL und HDL waren dagegen nicht mit der KHK-Ereignisrate assoziiert.

Fazit und Diskussion

Der KHK-Ereignis-reduzierende Effekt von Gemfibrozil bei Männern mit niedrigem HDL-Wert ist mit Hilfe der NMR-spektroskopisch ermittelten Zahl von LDL- und HDL-Partikeln und -Subklassen besser zu erklären. Die erzielte Absenkung der LDL- sowie der Anstieg der HDL-Partikelzahl und der kleinen HDL-Subklassen scheinen eng mit der Risikoreduktion verbunden zu sein. Speziell der Anstieg der kleinen HDL-Subklassen scheint für den mit konventionellen Messmethoden erfassten Anstieg des HDL-Cholesterol-Spiegels verantwortlich zu sein.

Die Möglichkeit der Vorhersage von KHK-Ereignissen anhand von LDL- und HDL-Subklassen-Partikeln steht in Einklang mit den Ergebnissen einer weiteren Studie (BECAIT=Bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial). Trotzdem sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, so der Kommentar zu dieser Studie. Veränderungen bei der LDL- und HDL-Partikelgröße sind sicherlich ein prädiktiver Faktor für KHK-Ereignisse – sie sind aber wohl nicht die einzige pharmakologische Erklärung für die beobachteten und zweifelsohne sehr guten Therapieeffekte von Gemfibrozil in der KHK-Risikoverminderung. Weitere Studien sollten folgen, um den Mechanismus ganz zu verstehen.

Quellen

- Otvos JD, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556–63.
- Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates. Which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation* 2006;113:1553–5.

Dr. Barbara Kreuzkamp, München

Brustkrebs-Vorbeugung

Raloxifen und Tamoxifen gleich wirksam

Beim Vergleich der beiden Antiestrogene im Rahmen der größten je durchgeführten Brustkrebs-Präventionsstudie reduzierten beide Medikamente das relative Risiko für invasives Mammakarzinom um etwa 50 %. Raloxifen hat ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil und scheint sich besonders für postmenopausale Frauen zu eignen.

Hintergrund

Die letzten 20 Jahre Grundlagenforschung und deren Umsetzung in Therapiemöglichkeiten haben zu erheblichen Verbesserungen für das Überleben und die Lebensqualität von Brustkrebs-Patientinnen geführt. Parallel dazu wurden auch Strategien der Vorbeugung untersucht, insbesondere die Chemoprävention mit selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM). Seit einiger Zeit wird das bereits mehr als 30 Jahre therapeutisch eingesetzte Tamoxifen (z. B. Nolvadex®) auch als Präventivum verwendet. Raloxifen (Evista®), ein SERM der zweiten Generation, ist zur Vorbeugung und Behandlung von Osteoporose zugelassen. Die Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Prävention von Brustkrebs wurde nun gezeigt.

Studiendesign

Von 1999 bis 2004 lief an fast 200 amerikanischen Klinikzentren eine große doppelblinde, randomisierte Brustkrebs-Präventionsstudie, in der die Wirkung von täglich 20 mg Tamoxifen und 60 mg Raloxifen verglichen wurde. Teilnehmerinnen waren 19 747 postmenopausale Frauen im Durchschnittsalter von 58,5 Jahren, die auf der Basis des Gail-Modells ein durchschnittliches 5-Jahres-Grundrisiko von 4 % für Brustkrebs („high-risk“) hatten. Hauptendpunkte waren das Auftreten von in-

vasivem Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, nicht-invasivem Brustkrebs, Knochenbrüchen und thromboembolischen Ereignissen. Von einer zweiten Forschergruppe wurden die Aufzeichnungen der Patientinnen zur physischen und psychischen Gesundheit bewertet.

Ergebnisse

Die Inzidenz von invasivem Brustkrebs unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Nach einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von vier Jahren gab es in der Gruppe der Frauen, die Tamoxifen erhalten hatten, 163 Fälle von invasivem Brustkrebs und 168 Fälle in der Raloxifen-Gruppe (Inzidenz 4,30 vs. 4,41 pro 1 000; relatives Risiko [RR] 1,02; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,82–1,28). In der Tamoxifen-Gruppe kamen tendenziell weniger Fälle nicht-invasiven Brustkrebses (n=57) als in der Raloxifen-Gruppe (n=80) vor (Inzidenz 1,51 vs. 2,11 pro 1 000; RR 1,40; 95%-KI 0,98–2,00).

In der Tamoxifen-Gruppe wurden 36 Gebärmutterkrebsfälle verzeichnet, in der Raloxifen-Gruppe nur 23 (RR 0,62; 95%-KI 0,35–1,08).

Für andere invasive Krebsarten sowie für akute ischämische Syndrome wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten gefunden.

In der Raloxifen-Gruppe kamen tendenziell weniger thromboembolische

Ereignisse (RR 0,70; 95%-KI 0,54–0,91) und Katarakte (RR 0,79; 95%-KI 0,68–0,92) vor. Die Zahl der osteoporotischen Frakturen war in beiden Gruppen ähnlich, ebenso die Gesamtzahl der Todesfälle (101 vs. 96 für Tamoxifen vs. Raloxifen). Andere signifikante Unterschiede in den Nebenwirkungen beider Substanzen wurden nicht verzeichnet. Die durchschnittliche Schwere der Symptome war gering, aber bei der Gabe von Tamoxifen wurden mehr gynäkologische Probleme, vasomotorische Symptome, Wadenkrämpfe und Blasenfunktionsstörungen berichtet, bei der Gabe von Raloxifen dagegen mehr muskuloskeletale Probleme, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und Gewichtszunahme.

Schlussfolgerung

Die Ärzte der Patientinnen, die für eine solche Therapie in Frage kommen, sind normalerweise keine Onkologen und haben sich in der Vergangenheit gegenüber einer vorbeugenden Tamoxifen-Verschreibung sehr zurückhaltend gezeigt, da sie die Toxizität fürchteten. Raloxifen ist ein schon lange eingeführtes und bewährtes Osteoporosemittel und könnte deshalb eher als Chemopräventivum für Brustkrebs angenommen werden.

Quellen

- Vogel VG, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. JAMA 2006;295:2727–41.
- Land SR, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifen for breast cancer prevention: the NSABP study of tamoxifen and raloxifen (STAR) P-2 trial. JAMA 2006;295:2742–51.
- Gradishar WJ, Cella D. Selective estrogen receptor modulators and prevention of invasive breast cancer. JAMA 2006;295:2784–6.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA)

| Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller | Stoffgruppe, Indikation | Wirkungsmechanismus | Pharmakokinetik | Nebenwirkungen | Studien | Besonderheiten, Kurzbewertung |
|---|---|---|---|--|--|--|
| Abatacept, Orenica®, Bristol-Myers Squibb, [1–3] | Immunmodulator, selektiver Costimulans-Hemmer; rekombinantes Fusionsprotein, bestehend aus der humanen extrazellulären Domäne CTLA4 und dem F _c -Fragment von humanem IgG1; (CTLA4 wird auf T-Zellen exprimiert, dient vermutlich der Regulation der Immunantwort); Behandlung der RA | Modulation der T-Zell-Aktivierung; Modulation der Interaktion zwischen den costimulatorischen Molekülen CD80 und 86 (CD = cluster of differentiation) auf antigenpräsentierenden Zellen mit dem auf den meisten T-Zellen exprimierten CD28: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) bindet mit hoher Affinität an CD80/86, es hemmt kompetitiv die Interaktion zwischen CD80/86 und CD28, die zur vollen T-Zell-Aktivierung erforderlich ist | Intravenöse Gabe (Infusion), mindestens alle 4 Wochen | Keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo; Trend: mehr Infektionen bei Gabe von Abatacept? | Phase II abgeschlossen (Kombination mit Methotrexat bei Patienten ohne Ansprechen auf Methotrexat); Phase-III-Daten liegen vor (Kombination mit DMARD bei Patienten ohne Ansprechen auf TNF- α -Antagonisten); in den USA bereits zugelassen zur Behandlung von Patienten, die auf DMARD oder TNF- α -Antagonisten nicht ansprechen (Mono-/Kombinationstherapie mit DMARD) | Behandlungsoption mit neuem Wirkungsmechanismus, insbesondere für Patienten, die bislang nicht zufriedenstellen therapiert werden konnten – bei der bekannten wichtigen Rolle der T-Zell-Aktivierung in der Pathogenese der RA; Gezeigt wurde bislang u. a. ein deutliches Ansprechen nach ACR (American College of Rheumatology)-Kriterien und eine deutliche Reduktion der radiologisch feststellbaren Progression |
| Tocilizumab Actemra®, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Roche, [z. B. 4–8] | Therapeutische Antikörper, rekombinanter humanisierter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor; Behandlung der RA, aber auch der juvenilen idiopathischen Arthritis und des Castleman Syndroms | Hemmung der Interleukin-6 (IL-6)-Wirkung durch Bindung des Antikörpers an den Rezeptor; (erhöhte Interleukin-6-Serumwerte scheinen eine wichtige Rolle bei der klinischen Symptomatik – und in der Pathogenese – der genannten Erkrankungen zu spielen) | Intravenöse Gabe (wöchentlich?) | Berichtet wurden am häufigsten u. a. Nasopharyngitis, Hautausschlag, Bauchschmerzen, Jucken, Neurotopenie | Phase III (RA) läuft (Monotherapie vs. Methotrexat; Kombination mit Methotrexat bei Patienten ohne Ansprechen auf Methotrexat), in Japan abgeschlossen (Monotherapie bei Patienten ohne Ansprechen auf DMARD); in Japan Zulassung beantragt, es besteht bereits eine Zulassung zur Therapie des Castleman Syndroms | Neue Zielstruktur in der Behandlung der RA mit therapeutischen Antikörpern; Bislang zeigte sich die Monotherapie bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten gegenüber der Gabe von DMARD als wirksamer (gemäß ACR-Kriterien und radiologisch beurteilter Gelenkschäden) |
| Cpn 10, XToll™, Cbio BioPharmaceuticals, [9,10] | Immuntherapeutikum, rekombinantes Hitzeschock-Protein Chaperonin 10 (Cpn 10); (Cpn 10 ist z. B. zusammen mit Cpn 60 intrazellulär für die korrekte Proteinfaltung verantwortlich, extrazellulär scheint es eine Rolle in der angeborenen Immunantwort zu spielen); Behandlung der RA, aber auch Behandlung von Psoriasis und multipler Sklerose | Hemmung des endzündlichen Geschehens, insbesondere vermutlich durch eine Herabregulation proinflammatorischer Zytokine: Cpn 10 hat anti-entzündliche und immunmodulatorische Eigenschaften durch z. B. eine Modulation der Signaltransduktion über Toll-like Rezeptoren (TLR); TLR sind wichtige Signalmoleküle der angeborenen Immunantwort, ihre Aktivierung führt u. a. zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, über die auch beispielsweise die erworbene Immunantwort beeinflusst werden kann | Intravenöse Gabe | Bislang am häufigsten berichtet: Exazerbationen der RA (während und am Ende der Therapie), Infektionen der oberen Atemwege | Phase I abgeschlossen; Phase II läuft (Phase-IIa-Daten liegen bereits vor zur Therapie von RA [Kombination mit DMARD, das die Patienten zu Studienbeginn bereits in stabiler Dosis einnahmen], Psoriasis und multipler Sklerose); Studien laufen ausschließlich in Australien | Neues Wirkungsprinzip, das die Immunantwort reguliert: Es beruht nicht auf der Elimination einzelner Faktoren/Mediatoren, vielmehr auf einer Herabregulation des aktivierten angeborenen Immunsystems auf ein normales Level (möglicherweise bessere Verträglichkeit als bei der kompletten Hemmung einzelner Mediatoren); viel versprechend ist gezeigte schnelle und gute Ansprechen auf die Therapie (z. B. ACR-Kriterien), im Blick zu halten ist das Auftreten von Exazerbationen |

Literatur

1. Genovese MC, et al. N Engl J Med 2006;353:1114–23.
2. Vital EM, Emery P. Drugs of Today 2006;42:87–93.
3. www.orencia.com/orencia/home/index.jsp?BV_UseBVCookie=Yes
4. Paul-Pletzer K. Drugs Today 2006;42:559–76.
5. Mihara M, et al. Int Immunopharmacol 2005;5:1731–40.
6. Maini R, et al. Arthritis Rheum 2006;54:2817–29.
7. Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005;7:R1281–8.
8. http://www.roche.com/de/inv_pipeline
9. http://www.cbio.com.au/products_Cpn10.html
10. Vanags D, et al. Lancet 2006;368:855–63.

Hepatitis B

Entecavir erzielt bessere Behandlungserfolge als Lamivudin

Sowohl bei Patienten mit HBeAg(Hepatitis-Be-Antigen)-positiver als auch mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B konnte Entecavir die histologischen, virologischen und biochemischen Befunde im Vergleich zu Lamivudin signifikant verbessern. Das Sicherheitsprofil beider Substanzen war vergleichbar. Die Langzeitwirkung von Entecavir muss noch näher untersucht werden.

Eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) betrifft weltweit mehr als 350 Mio. Menschen und ist jedes Jahr für mehr als 1 Mio. Todesfälle infolge einer Zirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms verantwortlich. Mit der Entwicklung eines sicheren und wirksamen Impfstoffs (1982) wurde Hepatitis B zu einer vermeidbaren Krankheit. In den letzten Jahren wurde sie zunehmend auch zu einer behandelbaren Erkrankung. Derzeit stehen fünf Wirkstoffe für die Therapie zur Verfügung:

- Interferon alfa: Standard- und pegylierte Form
 - Orale antivirale Substanzen: Lamivudin, Adefovir und Entecavir
- Aus der Gruppe der oralen antiviralen Wirkstoffe ist Entecavir (Baraclude®) der neueste, der zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen wurde. Das Guanosinanalogen zeigt in vitro und in vivo eine deutliche Aktivität gegenüber der HBV-DNS-Polymerase. Vor kurzem wurden zwei randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien

Tab. 1. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-positiven und-negativen Patienten – primärer Endpunkt, histologische Verbesserung nach 48 Wochen [nach Chang TT, et al. 2006; Ching-Lung L, et al. 2006]

| | Histologische Verbesserung [n] * | | | |
|--|----------------------------------|----------------|--------------------|--------|
| | Entecavir | Lamivudin | Differenz (95%-KI) | p-Wert |
| Studie mit HBeAg-positiven Patienten (Entecavir = 354 Patienten; Lamivudin = 355 Patienten) ⁺ | 72 % (n = 226) | 62 % (n = 195) | 9,9 (2,6–17,2) | 0,009 |
| Studie mit HBeAg-negativen Patienten (Entecavir = 325 Patienten; Lamivudin = 313 Patienten) [§] | 70 % (n = 208) | 61 % (n = 174) | 9,6 (2,0–17,3) | 0,01 |

* Definiert als eine Reduktion der Werte im Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell (Knodell necro-inflammatory score) um mindestens 2 Punkte ohne Fibrose-Verschlechterung (Knodell fibrosis score)
⁺ Geeignetes Probenmaterial (Biopsat) in der Ausgangssituation mit Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell ≥ 2 von jeweils 314 Patienten in beiden Behandlungsgruppen
[§] Geeignetes Probenmaterial (Biopsat) in der Ausgangssituation mit Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell ≥ 2 von 296 Patienten in der Entecavir- und 287 Patienten in der Lamivudin-Gruppe
 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Tab. 2. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-positiven Patienten – sekundäre Endpunkte (Auswahl, nach 48 Wochen) [nach Chang TT, et al. 2006]

| | Entecavir (n = 354) | Lamivudin (n = 355) | Differenz (95%-KI) | p-Wert |
|-------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------|
| HBV-DNS < 300 Kopien/ml | 67 % (n = 236) | 36 % (n = 129) | 30,3 (23,3–37,3) | < 0,001 |
| ALT-Normalisierung* | 68 % (n = 242) | 60 % (n = 213) | 8,4 (1,3–15,4) | 0,02 |
| HBeAg-Verlust | 22 % (n = 78) | 20 % (n = 70) | 2,3 (-3,7–8,3) | 0,45 |
| HBeAg-Serokonversion | 21 % (n = 74) | 18 % (n = 64) | 2,9 (-2,9–8,7) | 0,33 |
| HBsAg-Verlust | 2 % (n = 6) | 1 % (n = 4) | 0,6 (-1,2–2,3) | 0,52 |

* Mittelwert \pm Standardabweichung; [§] Werte von 340 Patienten der Entecavir- und 324 Patienten der Lamivudin-Gruppe lagen vor; * $\leq 1 \times$ oberer Normalwert; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

mit Patienten mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B veröffentlicht, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Lamivudin mit Entecavir verglichen wurde. Die Probanden, die zuvor noch nicht mit einem Nucleosidanalogen therapiert worden waren, erhielten über mindestens 52 Wochen täglich entweder 0,5 mg Entecavir oder 100 mg Lamivudin.

In beiden Studien zeigte sich Entecavir überlegen. Nach 48 Wochen hatten sich die histologischen Befunde (primärer Endpunkt) in der Entecavir-Gruppe deutlich stärker verbessert als in der Lamivudin-Gruppe (Tab. 1). Bei der Therapie mit Entecavir sanken die HBV-DNS-Serumspiegel bei 67 % der Patienten mit HBeAg-positiver und bei 90 % der Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B unter die Nachweisgrenze (Tab. 2 und 3). Die entsprechenden Werte für Lamivudin lagen bei 36 bzw. 72 %. Auch die Alaninaminotransferase-Aktivität normalisierte sich bei Einnahme von Entecavir bei einem größeren Anteil der Patienten als bei der Gabe von Lamivudin. Sowohl Entecavir als auch Lamivudin waren gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Husten, Fieber, Schmerzen im Oberbauch, Müdigkeit und Diarrhö. Die Beschwerden, waren in der Regel leicht bis mittelstark ausgeprägt. Virale Resistenzentwicklungen gegenüber Entecavir wurden nicht beobachtet.

Trotz der viel versprechenden Ergebnisse bleibt die Behandlung der chronischen Hepatitis B schwierig. Das Hauptproblem liegt darin, dass die zur Verfügung stehenden Therapeutika das Virus weder eradizieren noch die Infektion heilen. Mit einer oralen antiviralen Behandlung wird nur ein kleiner Teil der Patienten (< 2 %) HBsAg(Hepatitis-B-Oberflächenantigen)-negativ. Ein größerer Teil (16–24 %) kann HBeAg-negativ werden und zeigt eine anhaltende Remission, auch wenn die Therapie abgebrochen wird. Bei der Mehrzahl der Patienten, insbesondere solchen mit HBeAg-negativer Erkrankung, wird das

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-negativen Patienten – sekundäre Endpunkte (Auswahl, nach 48 Wochen) [nach Ching-Lung L, et al. 2006]

| | Entecavir (n=325) | Lamivudin (n=313) | Differenz (95%-KI) | p-Wert |
|-------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------|
| HBV-DNS < 300 Kopien/ml | 90 % (n=293) | 72 % (n=225) | 18,3 (12,3–24,2) | <0,001 |
| ALT-Normalisierung* | 78 % (n=253) | 71 % (n=222) | 6,9 (0,2–13,7) | 0,045 |

* Mittelwert ± Standardabweichung; [§] Werte von 314 Patienten der Entecavir- und 295 Patienten der Lamivudin-Gruppe lagen vor; * ≤ 1 x oberer Normalwert; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Virus durch die Medikation unterdrückt, aber nicht eradiziert; sobald die Behandlung beendet wird, tritt ein Rückfall ein. Dieser Rückfall kann mit einer schweren Verschlimmerung der Krankheit einhergehen, die möglicherweise zur Dekompensation der Leber und zum Tod führt. Wurde einmal eine Behandlung mit einem oralen antiviralen Wirkstoff begonnen, kann sie nur schwer abgebrochen werden. Als Alternative bietet sich eine Langzeittherapie an. Die Sicherheit und Verträglichkeit der oral verwendbaren Substanzen unterstützen diese Vorgehensweise. Kritischer ist dagegen die Langzeitwirksamkeit, insbesondere mit Blick auf die Resistenzentwicklung ge-

genüber den antiviralen Arzneistoffen. Gerade in diesem Punkt scheint Entecavir erfolgversprechend zu sein, wobei Langzeitergebnisse noch abzuwarten sind.

Fazit

Eine medikamentöse Behandlung der Hepatitis B sollte nur bei aktivem, fortschreitendem Krankheitsverlauf nach genauer klinischer und histologischer Überprüfung erfolgen. Dafür gelten orale antivirale Wirkstoffe als Mittel der ersten Wahl, da sie kostengünstiger und nebenwirkungsärmer sind als Interferon-Präparate und beim ganzen

Spektrum der Patienten mit chronischer Hepatitis B eingesetzt werden können, einschließlich solcher mit einer Leberdekomensation oder anderen Begleiterkrankungen. Aufgrund seiner ausgezeichneten Wirksamkeit und geringen viralen Resistenzentwicklung scheint Entecavir hervorragend zur Therapie der chronischen Hepatitis B geeignet. Da eine Behandlung möglicherweise lebenslang fortgesetzt werden muss, sollten vor einer endgültigen Bewertung der Substanz erst Langzeitergebnisse vorliegen.

Quellen

- Chang TT, et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
 Ching-Lung L, et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
 Hoofnagle JH. Hepatitis B – preventable and now treatable. *N Engl J Med* 2006;354:1074-6.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Therapiehinweise

Akute Pharyngitis

Antibiotika-Überverordnung trotz Leitlinien

Eine retrospektive Analyse der Behandlung erwachsener Patienten mit akuter Pharyngitis kam zu einem überraschenden Ergebnis: Das Problem ist nicht, welche Leitlinie die behandelnden Ärzte favorisieren, sondern dass häufig überhaupt keine Leitlinie beachtet wird. Dadurch wird bei leichter Pharyngitis viel zu häufig ein Antibiotikum verschrieben.

Eine akute Pharyngitis ist in der hausärztlichen Praxis eine äußerst häufige Erkrankung. Obwohl nur bei etwa 10 % der Patienten β-hämolyisierende Streptokokken die Ursache der Pharyngitis sind, erhalten dennoch etwa 70 % ein Antibiotikum.

Behandlungsleitlinien des American College of Physicians (ACP) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) sollen den Ärzten in der Praxis helfen, die Patienten zu identifizieren, die ein Antibiotikum benötigen. Welche der beiden konkurrierenden Be-

handlungsleitlinien von den Ärzten umgesetzt wird, wurde in einer retrospektiven Analyse der Arztbesuche von 2097 erwachsenen Patienten in neun Praxen der medizinischen Grundversorgung in der Gegend von Boston, Massachusetts, untersucht.

Für die Abgrenzung einer bakteriellen Pharyngitis von einer viral bedingten Pharyngitis werden die Centor-Kriterien empfohlen, die vier Punkte umfassen:

- Fieber,
- kein Husten,
- eitrige Mandeln und
- empfindliche, geschwollene Lymphknoten im Halsbereich.

Beide Leitlinien stimmen darin überein, dass Patienten, auf die keiner oder nur

Tab. 1. Einige Ergebnisse der retrospektiven Analyse der Arztbesuche erwachsener Patienten mit akuter Pharyngitis [nach Linder JA, et al. 2006]

| Centor-Kriterien | Patienten [n] | Test auf Streptokokken [n] | Positiver Test [n] | Verschreibung eines Antibiotikums [n] |
|------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 0 | 502 (24 %) | 396 (79 %) | 40 (8 %) | 123 (25 %) |
| 1 | 726 (35 %) | 589 (81 %) | 95 (13 %) | 248 (34 %) |
| 2 | 499 (24 %) | 394 (79 %) | 108 (22 %) | 314 (63 %) |
| 3 | 300 (14 %) | 240 (80 %) | 93 (31 %) | 241 (80 %) |
| 4 | 70 (3 %) | 52 (74 %) | 21 (30 %) | 62 (89 %) |
| Gesamt | 2097 (100 %) | 1671 (80 %) | 357 (17 %) | 988 (47 %) |

einer dieser Punkte zutrifft, weder mikrobiologisch getestet noch antibiotisch behandelt werden sollen. Die Analyse zeigt jedoch, dass viele Patienten trotz leichter Pharyngitis (Centor-Kriterium 0 oder 1) getestet und behandelt wurden (Tab. 1). Besonders erstaunlich ist, dass 30 % der Patienten, bei denen der Test auf Streptokokken negativ war, dennoch ein Antibiotikum erhalten haben, was die Frage nach dem Sinn des Tests aufwirft. Empfohlene Antibiotika bei bakterieller Pharyngitis sind Penicillin und Erythro-

mycin. In den getesteten Arztpraxen erhielten jedoch 40 % der antibiotisch behandelten Patienten andere Antibiotika. Insgesamt befolgten 12 % der behandelnden Ärzte die empirische Strategie der ACP, 30 % die Teststrategie der ACP und 30 % die Leitlinien der IDSA. 66 % der Ärzte hielten sich jedoch an keine der Leitlinien, sondern hatten für diese „einfache“ Erkrankung ihre eigene Strategie. Auch wenn es sich bei einer akuten Pharyngitis bei ansonsten gesunden Erwachsenen in den allermeisten Fällen

um eine unkomplizierte, selbstlimitierende Erkrankung handelt, sollte die Behandlung dennoch Evidenz-basiert erfolgen, um sowohl unangemessene mikrobiologische Tests als auch insbesondere den unangemessenen Einsatz von Antibiotika zu reduzieren. Hierdurch könnten Kosten gespart und der zunehmenden Antibiotika-Resistenz entgegengewirkt werden.

Quellen

Linder JA, et al. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice. Arch Intern Med 2006;166:1374–79.
 Centor RM, Cohen SJ. Pharyngitis management. Arch Intern Med 2006;166:1345–46.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Postzosterische Neuralgie

Antivirale Therapie lindert die Schmerzen

Bei Patienten mit einer postzosterischen Neuralgie bessern sich durch die Gabe von Aciclovir i. v. und anschließend Valaciclovir oral die Schmerzen bei über der Hälfte der Patienten deutlich. Dies ergab eine Pilotstudie.

Hintergrund

Eine Primärinfektion mit dem Varicella-zoster-Virus führt zu Windpocken. Nach überstandener Infektion ziehen sich die Viren unter anderem in autonome Ganglien zurück und können dort Jahre später reaktiviert werden. Klinisch manifestiert sich die Reaktivierung als Herpes zoster mit scharf begrenzten schmerzhaften Läsionen der Haut, die auf ein bis drei Dermatome begrenzt sind. Die Schmerzen verschwinden normalerweise innerhalb von vier bis sechs Wochen, allerdings können vor allem Patienten über 70 Jahre eine postzosterische Neuralgie mit über Monate bis Jahre persistierenden Schmerzen entwickeln. Der Grund

für diese langdauernde Schmerzepisode ist unklar, es gibt aber Hinweise, dass in den Ganglien eine schwache virale Infektion persistiert. Damit würde sich für Patienten mit Postzoster-Neuralgien eine antivirale Therapie anbieten. In einer unkontrollierten Phase-I/II-Studie wurde dies überprüft.

Design

Einbezogen in die offene Studie waren 15 Patienten (medianes Alter 72 Jahre) mit einer mittelschweren bis schweren, über mindestens drei Monate anhaltenden Postzosterneuralgie. Die Patienten erhielten alle acht Stunden 10 mg/kg Aciclovir i. v. (z. B. Zovirax®) über 14

Tage und anschließend dreimal täglich 1000 mg Valaciclovir (Valtrex®) über einen Monat. Als primärer Zielparame- ter diente die Punktereduktion auf der Numerical Rating Scale for Pain (NRSP) um mehr als 2 Punkte nach 75 Tagen. Eine Reduktion um zwei Punkte auf der NRSP entspricht einer klinisch bedeutsamen Schmerzlinderung.

Ergebnisse

Nach 75 Tagen hatte sich bei 8 der 15 Patienten (53 %) der NRSP-Score um mehr als zwei Punkte gebessert. An Tag 15 berichteten bereits 7 Patienten (47 %) über eine Verbesserung, an Tag 45 acht Patienten (53 %). Die Behandlung wurde gut vertragen. Bei zwei Patienten wurde die Studie während der Aciclovir-Phase abgebrochen – bei einem Patienten waren die Serum-Creatinin-Spiegel gestiegen, nach Beendigung der Medikation fiel er wieder auf die Normalwerte. Bei dem anderen Patienten trat während der Aciclovir-Gabe eine Atemwegsinfek-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tion auf und es kam zur Exazerbation eines bereits vorhandenen Vorhofflimmerns. Ein dritter Patient brach die Studie wegen der häufigen intravenösen Applikationen ab. Von den verbliebenen 12 Studienteilnehmern beendeten 10 die vorgegebenen 30 Tage unter oralem Valaciclovir, bei zwei wurde die Behandlung wegen unerklärlicher Dyspnoe beendet, die Symptome verschwanden daraufhin.

Fazit und Kommentar

Ältere Patienten mit einer moderaten bis schweren postzosterischen Neuralgie profitieren von der Gabe von Aciclovir/Valaciclovir – in der

vorliegenden offenen Studie reduzierten sich die Schmerzen bei 8 von 15 Patienten (53 %) deutlich. Auch wenn nicht gegen Placebo geprüft wurde und ein Teil des Erfolgs tatsächlich auf einen unspezifischen Placeboeffekt zurückzuführen ist, stellt eine deutliche Schmerzreduktion bei über der Hälfte der Patienten ein aus klinischer Sicht gutes Ergebnis dar und weist auf eine Wirksamkeit der antiviralen Medikamente bei diesem Krankheitsbild hin. Nun sollten größere klinische Studien gegen Placebo folgen, um die Therapieoption zu etablieren. Außerdem wären Untersuchungen zur Korre-

lation von virologischen und klinischen Befunden hilfreich, um die Rolle der persistierenden viralen Ganglionitis in der Pathogenese der postzosterischen Neuralgie besser zu verstehen.

Quelle

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

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Die Arzneimitteltherapie im Internet: <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegen Arzneimitteltherapie express Nr. 98 und 99 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH bei. Wir bitten um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

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 Erftstadt, Tel. (022 35) 77 07 54, Fax (022 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. 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 Bei-

träge 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.



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang 2006

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 Thews †

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. Kriegelstein, 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 LA-Med geprüft 2006

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

24. Jahrgang 2006 Heft 1 bis 12

Seitenübersicht

| | |
|------------------------|---------|
| Heft 1, Januar 2006 | 1–30 |
| Heft 2, Februar 2006 | 31–70 |
| Heft 3, März 2006 | 71–112 |
| Heft 4, April 2006 | 113–150 |
| Heft 5, Mai 2006 | 151–180 |
| Heft 6, Juni 2006 | 181–224 |
| Heft 7, Juli 2006 | 225–264 |
| Heft 8, August 2006 | 265–302 |
| Heft 9, September 2006 | 303–336 |
| Heft 10, Oktober 2006 | 337–376 |
| Heft 11, November 2006 | 377–406 |
| Heft 12, Dezember 2006 | 407–450 |

Arzneimitteltherapie express

- Nr. 91: Rivastigmin deutlich überlegen im Erhalt der Alltagskompetenz.
Exceed-Studie: zwei Cholinesterase-Hemmer im Langzeitvergleich bei
Morbus Alzheimer
- Nr. 92: Liposomales Amphotericin B – im Spannungsfeld von Diagnostik und
Sicherheit
- Nr. 93: Oxaliplatin – wirksam und kosteneffektiv
- Nr. 94: Daptomycin – zyklisches Lipopeptid gegen grampositive Erreger
- Nr. 95: Tigecyclin – erstes Glycylcyclin zur Behandlung schwerer Infektionen
- Nr. 96: Antimykotika: Verträglichkeit entscheidend
- Nr. 97: Posaconazol: Langzeittherapie ohne zusätzliches Risiko
- Nr. 98: Botulinum-Neurotoxin A – Erfahrungen und neue Erkenntnisse
- Nr. 99: Tigecyclin

- A**
Adam, Dieter 43
Alken, Peter 6
Allenberg, J.-R. 197
Amann, Steffen 129
- B**
Baron, Ralf 351
Bernard, Rudolf 134
Bichsel, Guido 144
Bode, C. 197
Bodmann, Klaus-F. 43, 50
Bollheimer, Leo Cornelius 411
Breitbach, Christina 22, 164, 422
Busse, O. 197
Büttner, Roland 411
- C**
Cornely, Oliver A. 378
- D**
Dadder, Thomas 164
Diener, Hans Christoph 23 f., 103, 109, 126, 138, 146, 175, 197, 296, 301, 365, 366
Dierkesmann, Rainer 408
Dieterle, Christoph D. 423
- E**
Ecker-Schlipf, B. 60, 69, 253, 254, 258, 259, 262, 364, 369, 447
Elies, Wolfgang 43
Erdmann, H. 162
- F**
Fauler, Joachim 84
Fauser, Axel A. 226
Feuerstein, Thomas J. 152
Förster, Martin 73
Forsting, F. 197
- G**
Girlich, Christiane 411
Gleiter, C. 232
Göbel, Alexandra 164
Graeven, Ullrich 182
Grau, A. J. 197
Greiner, Wolfgang 351
Grond, Martin 197
- H**
Haberl, R. L. 197
Hacke, Werner 197
Hamann, G. F. 197
Hardt, Roland 351
Heinemann, D. 162
Heinzl, Susanne 151, 165, 225, 337 f., 405, 407
Hennemann, Alexandra 106, 137
Hennerici, M. 197
Hensen, Johannes 432
Henzgen, Margot 73
Herdegen, Thomas 84
Hermann, Walter 270
Hiller Erhard 35, 391
Hoppe-Tichy, Torsten 162
- I, J**
Ihbe-Heffinger, Angela 134
Jackisch, Christian 32
- K**
Kemkes-Matthes, Bettina 305
Knoll, Thomas 6
Krämer, Alexander 351
Kraut, Ludwig 226
Kreutzkamp, Barbara 17, 25 f., 49, 58 f., 61, 102, 105, 108, 110, 139, 145, 147, 149, 174, 214 f., 240, 251, 329, 330 f., 363, 371, 398 f., 444, 449
Kroegel, Claus 73
Kuhn, Walther 134
- L**
Lachenmayer, Lutz 2
Landgraf, Rüdiger 423
Lang, Andreas 182
Lebert, Cordula 43
Lepper, Philipp 50
Lobmann, Ralf 278
Lode, Hartmut 123, 338
Luippold, Gerd 135, 162 f., 186, 213, 290 f., 326, 396, 443
- M**
Martini, Bettina 68, 144, 178, 257, 260, 277, 298, 335, 408
Max, Martin 356
Meier, Georg R. 423
Meier-Hellmann, Andreas 157
Meinertz, Thomas 308
Menz, Werner 187
Mönch, Viktoria 158
Mörke, Klaus 293
Müller-Ladner, Ulf 270
Müller-Oerlinghausen, B. 196
Müller-Ziehm, Jens 432
Musch, Annemarie 62, 64, 66, 100, 107, 118, 141, 221, 223, 284, 401, 403
- N**
Naber, Kurt G. 43, 168
- O**
Oberpichler-Schwenk, Heike 27, 401
- P**
Panknin, Hardy-Thorsten 168
Pongratz, Dieter 13
- R**
Rank, Andreas 391
Reichmann, Heinz 248
Reißig, Angelika 73
Reissner, Pamela 162
Riederer, Peter 2
Ringe, Johann D. 266, 355
Ringelstein, B. 197
Ringleb, P. A. 197
Rockstroh, Jürgen Kurt 342
Rodloff, Arne 43
Rotthoff, Thomas 314
- S**
Sattler, Daniel 134
Scherbaum, Werner A. 314
Schindler, Birgit 334, 448
Schmid, Holger 382
Schmitt-Hönl, Bettina 375
Schmitz, Franz-Josef 241
Schnurrer, Jochen U. 162
- Schulze-Bonhage, Andreas 152
Sörgel, Fritz 43
Stahlmann, Ralf 123
Stiefelhagen, Peter 1, 28, 29, 31, 71, 113, 166, 179, 181, 233, 263, 265, 294, 303, 373, 377
Streeck, Hendrik 342
Strobach, Dorothea 155
Strube, Katinka 270
- T**
Taxis, Katja 162
Teichmann, Alexander 136
Thödtmann, Jutta 134
Thomas, Theodoros 432
Trautmann, Matthias 50
- U**
Uhlenbrock, Susanne 144
Ullmann, Andrew J. 378
Unger, Clemens 114
- V**
Vehreschild, Jörg-Janne 378
Verbeek, Walter 182
Vogel, Friedrich 43
Vogel, Lutz 90
Vonend, Anneke 111
- W**
Wacha, Hannes 43
Wagenpfeil, Stefan 134
Walter, Robert 73
Walther, Peter 131
Warpakowski, Andrea 142, 167, 374
Wasielowski, Susanne 328
Wassilew, Sawko W. 351
Wendt-Nordahl, Gunnar 6
Wink, Konrad 320
Witt, Matthias 382
Wutzler, Peter 351
- Z**
Ziegler, Rosemarie 445

¹³¹I-Tositumomab, follikuläres
B-Zell-Lymphom 105

A

AABG, Diuretika, Vergleichstabellen 90

–, Insuline, Vergleichstabellen 187
Abatacept, rheumatoide Arthritis 446

Abciximab, Koronarintervention 236

Absolute Risikoreduktion 225

Abszesse, Therapie 286

ACAT-Inhibitoren, Atherosklerose 334

ACE-Hemmer, Bypass-Operation 57

–, Herzinsuffizienz 17

–, Hypertonie 71

–, Nephroprotektion 1, 251

–, Nierenerkrankungen 383

Acetylcystein, idiopathische
Lungenfibrose 262

Acetylsalicylsäure, Arzneimittelsicherheit 85

–, Migräne 130

–, Schlaganfallprävention 24

–, Vorhofflimmern 366

Aciclovir, Herpes zoster 353, 449

Acylaminopenicilline, Cholangitis
und Cholezystitis 47

Adalimumab, Psoriasis-Arthritis 142

–, Reisen 273

–, rheumatoide Arthritis 142

Adefovir, Hepatitis B 65

Adipositas, Pharmakotherapie 314 ff.

Agalsidase beta, Morbus Fabry 300

Aldosteron-Rezeptorantagonisten,
Herzinfarkt 141

–, Herzinsuffizienz 19

Alendronsäure versus Risedronsäure,
Osteoporose 59

Alfimeprase, Fibrinolytikum 217

Aliskiren 217

Alkalicitrate, Harnsteine 7

ALLHAT-Studie, Hypertonie 71

Almotriptan, Migräne 128

Alter, niedermolekulare Heparine 391

–, Nierenfunktion 392

Altinsuline 412

Aminocaprinsäure, unerwünschte
Wirkungen 331

Aminoglykoside, Cholangitis und
Cholezystitis 48

Aminopenicilline, Cholangitis und
Cholezystitis 46

Amitriptylin, Migräneprophylaxe 132

Amoxicillin-Clavulansäure, Haut-
und Weichgewebeeinfektionen 286

Ampicillin-Sulbactam, Haut- und
Weichgewebeeinfektionen 287

Anakinra, Reisen 273

Analgetika, Asthma 86

–, Fibromyalgie 15

–, Migräne 129

–, Neuropathien 365

–, Reisen 271

Analoginsuline 411, 416

Angiogenese-Hemmer 183

Angiomatose, Therapie 288

Angiotensin-II-Rezeptorantagonis-
ten, Herzinsuffizienz 20

–, Hypertonie 71, 235

–, Nephroprotektion 1

–, Nierenerkrankungen 383

–, Schlaganfall 23

Anthrax, Therapie 288

Anti-Angiogenese 183

Antiarrhythmika, Herzinsuffizienz 22

Antibiotika, akute Pharyngitis 448

–, Cholangitis und Cholezystitis 46

–, Haut- und Weichgewe-
einfektionen 284 ff.

–, Schlaganfall 146

–, Verordnungszahlen, Resistenz-
entwicklung 147

Antidepressiva, Fibromyalgie 15

–, Neuropathien 365

–, Wechselwirkungen mit Linezolid 150

Antidiabetika, kardiovaskuläre
Sterblichkeit 100, 427

–, Lipodystrophie 62

–, orale 100, 423

Antiemetika, Migräne 129

–, moderat emetogene

Chemotherapie 104

Antiepileptika 152

Antiestrogene, Mammakarzinom,
Vorbeugung 445

Antifibrinolytika, unerwünschte
Wirkungen 331

Antihypertonika, Auswahl 71

–, Schlaganfall 23

Antikoagulation, Endoskopie 373

–, Nierenerkrankungen 384

–, orale, Vorhofflimmern 366

–, Vorhofflimmern 303

–, zerebrale Ischämie 198

Antikonvulsiva, Fibromyalgie 15

Antikörpertherapie, Asthma
bronchiale 68

–, Mammakarzinom 32

–, Morbus Crohn 66

Antimykotika, Neutropenie, Kinder 175

–, Posaconazol 378

Antioxidanzien, Immunnutrition 360

Antirheumatika, nichtsteroidale,
Arzneimittelsicherheit 84 ff.

Aprepitant, moderat emetogene
Chemotherapie 104

Aprotinin, unerwünschte
Wirkungen 331

Argatroban 305 ff.

Arginin, Immunnutrition 358

Arteriosklerose, ACAT-Inhibitoren 334

–, Entzündungsfaktoren 111

Arteriosklerose-Regression, LDL-
Cholesterolsenkung 170

Arthritis, rheumatoide, Rituximab 118

–, –, Therapie 181, 273

Arzneimittel, Interaktionen 265

Arzneimittelereignisse,
unerwünschte 265

Arzneimittelsicherheit, Analgetika 84 ff.

ASCOT-BPLA-Studie, Hypertonie 71

ASCOT-Studie, Amlodipin,
Atenolol 234

Asteroid-Studie 151, 170

Asthma bronchiale,
Antikörpertherapie 68

–, –, Beta₂-Sympathomimetika 102

–, –, Budesonid 137

–, –, Ciclesonid 73 ff.

Atorvastatin, Wirkungen 320

Aurorakinase-Hemmer 256

Axokine 317

Azol-Antimykotika 378

–, Histondesacetylase-Hemmer 302

- B**
- BALTO-Studie, Ibandronsäure 268
 BCG-Impfung, Tuberkulin-Test 69
 Benazepril, nephroprotektive Wirkung 251
 Benzylpenicillin, Osteomyelitis 124
 Beta₂-Sympathomimetika, Asthma bronchiale 102
 Betablocker, Herzinsuffizienz 19, 233
 –, Hypertonie 235, 326
 –, Migräneprophylaxe 131
 –, Nierenerkrankungen 384
 –, Ösophagusvarizen 259
 Bevacizumab 182 ff.
 –, Kombinationstherapie 185
 Biologika, antirheumatische, Reisen 273
 Bisoprolol, Herzinsuffizienz 233
 Bisphosphonate, Osteoporose 59, 266
 Bissverletzungen, Therapie 288
 Bivalirudin 305
 Blutdrucksenkung, Nierenerkrankungen 383
 Bortezomib 114 ff.
 Bosentan, systemische Sklerodermie 144
 Botulinumtoxin, chronische Kopfschmerzen 138
 Brivudin, Herpes zoster 353
 Bronchialkarzinom, Bevacizumab 184
 –, kleinzelliges, Topotecan 178
 –, nichtkleinzelliges, Docetaxel 263
 –, –, Erlotinib 408
 Bücherforum, Anamnese und klinische Untersuchung 240
 –, Anti-Osteoporotika 355
 –, Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit 290
 –, Arzneimittelanwendung für die Kitteltasche 163
 –, Arzneimittelwirkungen kompakt 213
 –, Arzneiverordnungen 186
 –, Asthmatherapie 164
 –, Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen 196
 –, Empfängnisverhütung 136
 –, Fachwortschatz Medizin: Englisch: Sprachtrainer & Fachwörterbuch in einem 277
 –, Innere Medizin – verstehen, lernen, anwenden 49
 –, Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006 277
 –, Neue Arzneimittel 232
 –, Orthopädie und Unfallchirurgie 22
 –, Spektrum der Infektionskrankheiten – Diagnostik, Verlauf und zeitgemäße Therapie 164
 –, Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie – Verstehen, Lernen, Nachschlagen 83
 Budesonid, Asthma bronchiale 137
 Bypass-Operation, Quinapril 57
 B-Zellen, chronische Polyarthrit 119
 B-Zell-Lymphom, Radioimmuntherapie 105
- C**
- Calciumkanalblocker, Herzinsuffizienz 21
 –, Hypertonie 234
 –, Schlaganfall 23
 Calcium-Sensitizer, Levosimendan 333
 Carbapeneme, Cholangitis und Cholezystitis 47
 –, diabetischer Fuß 216
 Caspofungin, allogene Stammzelltransplantation 106
 –, Kinder, febrile Neutropenie 175
 –, Interaktion mit Mycophenolatemofetil 112
 –, Plasmakonzentration bei Frühgeborenen 140
 Catecholamin-Therapie, Sepsis 157
 Cefalexin, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 285
 Cefazolin, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 285
 –, Osteomyelitis 124
 Cefepim 241 ff.
 Cefotaxim, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 287
 Celecoxib, Arzneimittelsicherheit 84
 –, Nierenkolik 7
 Cephalosporine, Cholangitis und Cholezystitis 47
 –, Osteomyelitis 124
 Certolizumab pegol, Morbus Crohn 66
 Certoparin, Thromboseprophylaxe, Schlaganfall 252
 Cetuximab, Kopf-Hals-Tumoren 260
 CGP 10101, Hepatitis-C-Virusinfektion 255
 CHARISMA-Studie 151, 168
 Chemolitholyse, Harnsteine 6 ff.
 Chemotherapie, Thromboserisiko 37
 Chlamydia pneumoniae, Arteriosklerose 111
 Cholangitis, Therapie 43
 Cholesterol-Resorptionshemmer, Wirkungsmechanismus 60
 Cholezystitis, Therapie 43
 CIBIS-3-Studie, Bisoprolol 233
 Ciclesonid, Asthma bronchiale 73 ff.
 Ciclosporin-Inhalation, Lungentransplantation 399
 Ciprofloxacin, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 287
 Clarithromycin, Schwangerschaft 396
 Clarity-TIMI28-Studie, Clopidogrel 235
 Clindamycin, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 285
 –, –, Erratum zur Dosierung 313
 –, Osteomyelitis 124
 Clopidogrel, Herzinfarkt 235
 –, plus Acetylsalicylsäure, akutes Koronarsyndrom 174
 –, –, Hoch-Risikopatienten 168
 –, Schlaganfallprävention 24
 –, Vorhofflimmern 366
 CML, Imatinib 403
 Colitis ulcerosa, Probiotika 162
 COMMIT-Studie, Clopidogrel 235
 Compliance, Antihypertensiva 71
 Co-trimoxazol, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 285
 COX-2-Hemmer, Arzneimittelsicherheit 84 ff.
 –, gastrointestinales Risiko 258
 –, Koronarrisiko 235
 Cpn 10, rheumatoide Arthritis 446
 CSE-Hemmer, Herzinsuffizienz 234
 –, Wirkungen 320
 Cyclophosphamid, Lupus-Nephritis 364
 Cystin-Steine 10

- D**
- Daptomycin 219
 –, Haut- und Weichgewe-
 infektionen 285
 Darapladip, Lp-PLA₂-Inhibitor 333
 Darmerkrankungen, chronisch-
 entzündliche, Therapieanspre-
 chen 107
 Dasatinib, CML 400
 Denosumab, Osteoporose 371
 DG031, Koronarerkrankungen 333
 Diabetes mellitus, Hypoglykämie
 278 ff.
 – –, Proteinurie 1
 Dialysepatienten, Antikoagulation
 393
 Diät, Nierenerkrankungen 384
 Diclofenac, Arzneimittelsicherheit
 86
 –, Migräne 130
 –, Nierenkolik 7
 Dicloxacillin, Haut- und Weich-
 gewebeinfektionen 285
 Digoxin, Herzinsuffizienz 20, 234
 Diuretika, Herzinsuffizienz 18
 –, Hypertonie 71
 –, Nierenerkrankungen 384
 –, preisgünstige Therapiealternati-
 ven 90
 DMARD, Reisen 272
 Docetaxel, nichtkleinzelliges
 Bronchialkarzinom 263
 Domperidon, Migräne 130
 Doxycyclin, Haut- und Weich-
 gewebeinfektionen 285
 Duloxetine, diabetische Polyneuro-
 pathie 109
 –, Fibromyalgie 301
 Dysfunktion, endotheliale,
 Tirofiban 26
- E**
- Elektrolytersatz, diabetische Keto-
 azidose 436
 Eletriptan, Migräne 128
 EMD 273063, Tumorerkrankungen
 367
 Endocannabinoid-Rezeptorantago-
 nisten 316
 Endoskopie, Antikoagulation 373
 Endothelin-Rezeptorantagonist,
 Kollagenosen 144
 Enoxaparin, Herzinfarkt 165
 Entecavir, Hepatitis B 447
 Entscheidungsprozesse 113
 Entzündungsreaktionen, Arterio-
 sklerose 111
 Enzastaurin, Tumorerkrankungen
 367
 Ephesus-Studie, Eplerenon 234
 Epinephrin, Sepsis 159
 Eplerenon, Herzinfarkt 141
 –, Herzinsuffizienz 19, 234
 Eprosartan, Hypertonie 235
 –, Schlaganfall 23
 Erbrechen, Chemotherapie-
 induziertes 226
 Ergotamintartrat, Migräne 129
 Erlotinib, nichtkleinzelliges
 Bronchialkarzinom 408 ff.
 Ertapenem, diabetischer Fuß 216
 –, Haut- und Weichgewe-
 beinfektionen 287
 –, Kinder 148
 Erysipel, Therapie 286
 Erysipeloid, Therapie 288
 Erythromycin, Osteomyelitis 124
 Erythrozyten-Transfusion, Sepsis
 158
 Estrogene, Mammakarzinom 375
 Etanercept, Reisen 273
 Etoricoxib, Arzneimittelsicherheit
 84
 EXTRACT-TIMI-25-Studie 151,
 165
 Ezetimib, Wirkungsmechanismus
 60
- F**
- Famciclovir, Herpes zoster 353
 Fasziitis, nekrotisierende, Therapie
 287
 Fenofibrat, Diabetes mellitus,
 koronare Herzkrankheit 293
 Fibrate, koronare Herzkrankheit
 293, 444
 Fibrinolyse, Herzinfarkt 236
 –, Koronarintervention 236, 329 f.
 –, Lungenembolie 179
 –, Tumorpatienten 41
 Fibromyalgie, Duloxetine 301
 –, Therapie 13 ff.
 FIELD-Studie, Fenofibrat 293
 Flucloxacillin, Osteomyelitis 124
 Flunarizin, Migräneprophylaxe 131
 Fluorchinolone, Cholangitis und
 Cholezystitis 47
 –, Osteomyelitis 124
 Fluvastatin, Wirkungen 320
 Fondaparinux, Herzinfarkt 167
 Fortschritt, Kosten 377
 Frequenzkontrolle, Vorhofflimmern
 303
 Frovatriptan, Migräne 128
 Frühgeborene, Caspofungin-
 Plasmakonzentration 140
 Fuß, diabetischer, Ertapenem 216
- G**
- Gabapentin, Kinder 148
 –, plus Morphin, neuropathische
 Schmerzen 103
 Gallenblase, Infektionen, Therapie
 43
 Gamma-Sekretase-Hemmer 256
 G-CSF, Herzinfarkt 398
 Gemfibrozil, koronare Herzkrank-
 heit 444
 GIST, Imatinib 403
 Glioblastoma multiforme, Therapie
 401
 Glomerulopathien, Therapie 382
 Glucocorticoide, Asthma bronchiale
 137
 –, inhalierbare, Asthma bronchiale
 73 ff.
 –, Nierenerkrankungen 385 f.
 –, postzosterische Neuralgie 296
 –, Reisen 272
 Glutamin, Immunnutrition 356
 Glycylcycline 338
 Glykopeptide, Cholangitis und
 Cholezystitis 48
 –, Osteomyelitis 124
 Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-
 antagonist, Dosierung 26
 –, Hochrisiko-Patienten 299
- H**
- Hämoblastosen, Therapie 294
 Hämodynamik, Sepsis 157
 Harnsteinleiden, Therapie und
 Metaphylaxe 6 ff.
 Haut- und Weichgewebeinfektio-
 nen, Leitlinie der IDSA 284 ff.
 Heparin, niedermolekulares, Herz-
 infarkt 25, 165
 –, –, Niereninsuffizienz 391
 –, –, Thromboembolien, Tumor-
 patienten 35

Heparin, niedermolekulares, Thromboseprophylaxe, Schlaganfall 252
 –, unfraktioniertes, Herzinfarkt 165
 –, –, Herzinfarkt 236
 Hepatitis B, Entecavir 447
 –, –, Therapie 64, 447
 –, HIV-Infektion, Therapie 28, 62
 Hepatitis-C-Virusinfektion, neue Antivirale 255
 Her2-Rezeptor, Mammakarzinom 32
 HERA-Studie, Trastuzumab, Mammakarzinom 33
 Herdenimmunität, Pneumokokken-Impfung 406
 Herpes zoster, Prophylaxe und Therapie, Positionspapier 351 ff.
 Herzfrequenz-Senkung, Ivabradin 308
 Herzinfarkt, Eplerenon 141
 –, Koronarintervention mit Fibrinolyse 329 f.
 –, Wachstumsfaktoren 398
 Herzinsuffizienz, Diuretika 90
 –, Nebivolol 233
 –, Therapie, Empfehlungen der ESC 17
 Herzklappenfehler 237
 Herzkrankheit, koronare, Lipidsenker 444
 Herzrhythmusstörungen 238
 Herzwirksame Glykoside, Herzinsuffizienz 20, 234
 Hirudin 305
 Histondesacetylase-Hemmer 218, 256
 –, Azol-Antimykotika 302
 HIV-Infektion, Hepatitis, Therapie 28, 62
 –, Therapie 110
 –, Tiplranavir 342 ff.
 –, Umstellung der Therapie 149
 Hodgkin-Lymphome, Therapie 295
 Homocystein, kardiovaskuläres Risiko 151, 171
 HOPE-2-Studie 151, 171
 Humaninsuline 187
 Hypertonie 234
 –, Betablocker 326
 –, Diuretika 90
 –, pulmonal-arterielle, Sildenafil 223
 Hypoglykämie, Diabetes mellitus 278 ff.

I

Ibandronsäure, postmenopausale Osteoporose 266 ff.
 Ibuprofen, Migräne 130
 IDEA-Register 151, 173
 IMAGINE-Studie, Quinapril nach Bypass-Operation 57
 Imatinib, CML 403
 –, GIST 403
 –, Glioblastoma multiforme 401
 –, Hämoblastosen 294
 Imipenem, Haut- und Weichgewebeinfektionen 287
 –, Resistenzentwicklung, Pseudomonas aeruginosa 50
 Immunonutrition 356 ff.
 Immunsuppression, Reisen 270
 –, Nierenerkrankungen 386
 Impetigo contagiosa, Therapie 285
 Impfung, Herpes zoster 354
 Impfungen, Reisen 270
 Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege, Therapie, Empfehlungen 43
 Infektsteine 10
 Infliximab, Reisen 273
 INNO101, Hepatitis-C-Virusinfektion 255
 Insulin glargin, Diabetes mellitus Typ 2 29
 Insulin, preisgünstige Therapiealternativen 187
 Insulinaloga 188, 412, 416
 Insulinpumpen 413, 415
 Insulinresistenz 423
 Insulintherapie, Diabetes mellitus Typ 1 411 ff.
 –, diabetische Ketoazidose 437
 –, intensiviertere konventionelle 413
 –, konventionelle 413
 Intensivtherapie, Insulintherapie 420
 Interaktionen 150, 265
 Interferon, Hepatitis, HIV-Infektion 62 ff.
 Ischämien, zerebrale, Primär- und Sekundärprävention, Leitlinien 197 ff.
 Ivabradin 308 ff.

K

KAI-9803, Koronarerkrankungen 333

Kardiologie, neue Studienergebnisse 233
 Kardiotoxizität, Trastuzumab 363
 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Analgetika 86
 Kardiovaskuläre Sterblichkeit, Pioglitazon 100, 427
 Katzen-Kratz-Krankheit, Therapie 288
 Keratinozyten-Wachstumsfaktor, orale Mukositis 374
 Ketoazidose, diabetische, Therapie 432 ff.
 Kinder, Migräneattacken, Therapie 131
 Kollagenosen, Bosentan 144
 Kolorektalkarzinom, Bevacizumab 183
 Koma, diabetisches, Therapie 432 ff.
 Kopfschmerzen, chronische, Botulinumtoxin 138
 Koronarchirurgie, Antifibrinolytika, unerwünschte Wirkungen 331
 Koronare Herzkrankheit, Lipidsenker 444
 Koronarintervention, akutes Koronarsyndrom 58
 –, Fibrinolyse 236, 329 f.
 Koronarsyndrom, akutes, Koronarintervention 58
 Kosten-Nutzen-Analyse, Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure 174
 Krebserkrankungen, Venenthrombose 35
 Krebstherapie, moderne 377

L

LA-MED-2006-Studie, Ergebnisse 337
 Lamivudin, Hepatitis B 64
 Lapatinib, Mammakarzinom 368
 LDL-Cholesterolsenkung, Atherosklerose-Regression 170
 Levofloxacin, ambulant erworbene Pneumonie 215
 Levosimendan, Koronarerkrankungen 333
 LIFE-Studie, Hypertonie 71
 Lincomycine, Cholangitis und Cholezystitis 48
 Linezolid, Haut- und Weichgewebeinfektionen 285

–, Wechselwirkungen mit Antidepressiva 150
 Lipidsenker, Lipodystrophie 62
 Lipodystrophie, HIV-Therapie 61
 Lipopeptide, zyklische 219
 Lokalanästhetika, posttherpetische Neuralgie 296
 Losartan, Hypertonie 71
 Lovastatin, Wirkungen 320
 Lp-PLA₂-Inhibitor 333
 Lumaricoxib, Arzneimittelsicherheit 84
 Lungenembolie, Fibrinolyse 179
 Lungenfibrose, Acetylcystein 262
 Lungentransplantation, Ciclosporin-Inhalation 399
 Lupus-Nephritis, Immunsuppressiva 364

M

Makrolide, Schwangerschaft 396
 Mammakarzinom, Antikörpertherapie 32
 –, Bevacizumab 184
 –, Estrogene 375
 –, Lapatinib 368
 –, Vorbeugung, Antiestrogene 445
 MAO-B-Hemmer, Rasagilin 2
 Maraviroc, HIV-Infektion 297
 Medikationsfehler 265
 MERIT-HF-Studie 233
 Meropenem, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 287
 Metamizol, Arzneimittelsicherheit 86
 –, Migräne 130
 –, Nierenkolik 7
 Metaphylaxe, Harnsteine 8
 Metoclopramid, Migräne 131
 Metoprolol, Migränephylaxe 131
 Metronidazol, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 287
 Migräneattacke, Therapie, Leitlinien 126 ff.
 Migränephylaxe, Leitlinien 126 ff.
 Minocyclin, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 285
 MK-0518, HIV-Infektion 297
 MOBILE-Studie, Ibandronsäure 268

Morbus Crohn, Antikörpertherapie 66, 108
 – –, Sargramostim 108
 Morbus Fabry, Enzyersatztherapie 300
 Morphin plus Gabapentin, neuropathische Schmerzen 103
 MOSES-Studie, Eprosartan 23, 235
 MRSA, Nachweis 30
 Mukositis, orale, Palifermin 374
 Mupirocin, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 286
 Muraglitazar 177
 Muskelrelaxanzien, Fibromyalgie 15
 Mutterkornalkaloide, Migräne 129
 Mycophenolatmofetil, Caspofungin 112
 –, Lupus-Nephritis 364
 Myelom, multiples, Bortezomib 114
 –, –, Thalidomid 291
 –, –, Therapie 295
 Myokardinfarkt, niedermolekulare Heparine 25
 Myonekrose, Therapie 287

N

Nafcillin, Haut- und Weichgewebeeinfektionen 285
 Naproxen, Migräne 130
 Naratriptan, Migräne 128
 Natalizumab, multiple Sklerose 369
 Natriumhydrogencarbonat, Harnsteine 7
 Natriuretisches Peptid Typ B, prognostischer Indikator 60
 NCCTG-N9831-Studie, Trastuzumab, Mammakarzinom 33
 Nebivolol, Herzinsuffizienz 233
 Nephrolitholapaxie, perkutane 7
 Nephroprotektion 1
 Nephrotische Erkrankungen, Therapie 382
 Neuralgie, postzosterische 352
 –, –, Therapie 296, 449
 Neurokinin-Rezeptorantagonisten, moderat emetogene Chemotherapie 104
 Neuroleptika, atypische 401
 Neuropathie, diabetische, Oxcarbazepin 175
 Neuropathien 365

Neutropenie, Chemotherapie-induzierte, Levofloxacin 23
 –, febrile, Kinder, Caspofungin 175
 Niereninsuffizienz, niedermolekulare Heparine 391
 Nierenkolik, akute, Urolithiasis 7
 Nierenzellkarzinom, Sorafenib 335
 –, Sunitinib 257
 Nilotinib, CML 400
 Nitrate, Herzinsuffizienz 21
 Nitrendipin, Schlaganfall 23
 Nitroimidazole, Cholangitis und Cholezystitis 48
 Non-Hodgkin-Lymphome, Bortezomib 116
 –, Therapie 295
 Norepinephrin, Sepsis 159
 NRTI, Lipodystrophie 61
 NSABP-B31-Studie, Trastuzumab, Mammakarzinom 33
 NSAR, Arzneimittelsicherheit 84 ff.
 Nucleotide, Immunnutrition 358

O

OASIS-6-Studie 151, 167
 Ödeme, Diuretika 90
 Ösophagusvarizen, Betablocker 259
 Omalizumab, Asthma bronchiale 68
 Omega-3-Fettsäuren, Immunnutrition 359
 Onkologie, Kosten 377
 –, Spontanremission 31
 Operationen, Insulintherapie 420
 Orlistat 316
 Osteomyelitis, Therapie 123 ff.
 Osteoporose, Alendronsäure versus Risedronsäure 59
 –, Denosumab 371
 –, Knochendichte-Screening 145
 –, postmenopausale, Ibandronsäure 266
 Oxcarbazepin, diabetische Neuropathie 175

P

PA-457, HIV-Infektion 297
 Paclitaxel-Stent, Restenosen 139
 Palifermin, orale Mukositis 374
 Paliperidon, Schizophrenie 401
 Palonosetron 226 ff.
 Paracetamol, Migräne 130
 Parecoxib, Arzneimittelsicherheit 84

- Parkinson-Krankheit, Leitlinien zur Diagnostik und Therapie 248 ff.
 –, Rasagilin 2 ff.
 Peginterferon, Hepatitis B 64
 –, Hepatitis, HIV-Infektion 62
 PEG-Sonde, Potonenpumpenhemmer 135
 Penicillin, Haut- und Weichgewebsinfektionen 287
 Pentasaccharid, Herzinfarkt 167
 Pest, Therapie 288
 Pethidin, Nierenkolik 7
 Pharyngitis, Antibiotika 448
 Phosphodiesterase-Hemmer, Herzinsuffizienz 21
 –, pulmonal-arterielle Hypertonie 223
 Pioglitazon 426
 –, kardiovaskuläre Sterblichkeit 100, 427
 Piperacillin, Osteomyelitis 124
 Piperacillin/Tazobactam, Haut- und Weichgewebsinfektionen 287
 –, Resistenzentwicklung, *Pseudomonas aeruginosa* 50
 Pneumokokken-Impfung 405
 Pneumonie, ambulant erworbene, Levofloxacin 215
 Polyarthrit, chronische, Adalimumab 142
 –, –, Rituximab 118
 Polyneuropathie, diabetische, Duloxetine 109
 Posaconazol 378 ff.
 Pramipexol, Restless-Legs-Syndrom 27
 Pravastatin, Wirkungen 320
 Primärprävention, zerebrale Ischämien 201
 PROACTIVE-Studie, Pioglitazon 100, 427
 Probiotika, Colitis ulcerosa 162
 Propranolol, Migräneprophylaxe 131, 213
 Protease-Inhibitoren, HIV-Infektion 221
 –, Lipodystrophie 61
 Proteasomen-Inhibitor, multiples Myelom 114
 Proteinurie, Reduktion 383
 Protonenpumpenhemmer, PEG-Sonde 135
 Prozent und Prozentpunkte 225
Pseudomonas aeruginosa, Resistenzentwicklung unter Therapie 50
 Psoriasis-Arthritis, Adalimumab 142
 Psychotherapie, Fibromyalgie 16
- Q**
 Quinapril, Bypass-Operation 57
- R**
 Radioimmuntherapie, follikuläres B-Zell-Lymphom 105
 Raloxifen, Mammakarzinom, Vorbeugung 445
 RANKL-Antikörper, Osteoporose 371
 Ranpirnase, Tumorerkrankungen 367
 Rasagilin, Parkinson-Krankheit 2 ff.
 REACH-Register 151, 172
 Reisen, Insulintherapie 419
 –, rheumatische Erkrankungen 270
 Relative Risikoreduktion 225
 Renin-Hemmer 217
 Resistenzentwicklung, Antibiotika 147
 –, HIV-Therapie 110
 –, *Pseudomonas aeruginosa* 50
 Restless-Legs-Syndrom, Pramipexol 27
 Reviparin-Natrium, Myokardinfarkt 25
 Rheumatische Erkrankungen, Reisen 270
 Rhythmuskontrolle, Vorhofflimmern 303
 Rifamycine, Cholangitis und Cholezystitis 48
 Rimonabant 316
 Risedronsäure versus Alendronsäure, Osteoporose 59
 Risikoreduktion, relativ und absolut 225
 Rituximab, rheumatoide Arthritis 118
 Rizatriptan, Migräne 128
 Rofecoxib, Arzneimittelsicherheit 84
 Rosiglitazon 425
 Rosuvastatin, Atherosklerose-Regression 170
 RPR/INGN 201, Tumorerkrankungen 367
- S**
 SAM-Inhibitor, multiple Sklerose 369
 Sargramostim, Morbus Crohn 108
 SCH 503034, Hepatitis-C-Virusinfektion 255
 Schizophrenie, Paliperidon 401
 Schlafapnoe, kontinuierliche Überdruckbeatmung 328
 Schlaganfall, Antibiotika 146
 –, Antihypertonika 23
 Schlaganfallprävention, Thrombozytenfunktionshemmer 24
 Schmerzen, neuropathische 365
 Schwangerschaft, Antibiotika 396
 –, Migräne, Therapie 131
 Sekundärprävention, zerebrale Ischämien 205
 Selen, Immunnutrition 361
 SENIORS-Studie, Nebivolol 233
 Sepsis, Catecholamin-Therapie 157
 –, Volumen-Therapie 157
 Serotonin-Rezeptoragonisten, Migräne 126
 Serotonin-Rezeptorantagonisten 226
 Sexuell übertragbare Erkrankungen, CDC-Leitlinie 376
 Sibutramin 314
 SIDESTEP-Studie, Ertapenem 216
 Sildenafil, pulmonal-arterielle Hypertonie 223
 Simvastatin, Wirkungen 320
 Sirolimus-Stent, Restenosen 139, 214
 Sitagliptin, Diabetes mellitus 177
 Sklerodermie, systemische, Bosentan 144
 Sklerose, multiple, Natalizumab 369
 Sorafenib 257
 –, Nierenzellkarzinom 335
 Spironolacton, Herzinsuffizienz 19
 Spontanremission, Onkologie 31
 Sport, Insulintherapie 419
 Stents, beschichtete, Restenosen 139, 214
 –, Sirolimus, Restenosen 214
 STIKO-Empfehlungen, Impfungen, Reisen 274
 Stillzeit, Antibiotika 397
 –, Migräne, Therapie 131
 Stoßwellenlithotripsie 7

Strahlentherapie, Thromboserisiko 38
 Stromatumoren, gastrointestinale, Sunitinib 257
 Studien, klinische, vorzeitige Beendigung 254
 Sulfonamide, Cholangitis und Cholezystitis 48
 Sumatriptan, Migräne 128
 Sunitinib 257 ff.
 Syndrom, nephrotisches 382

T

Tachykardien 238
 Taillenumfang, kardiovaskuläres Risiko 173
 Tamoxifen, Mammakarzinom, Vorbeugung 445
 –, Thromboserisiko 37
 Tesaglitazar, Diabetes mellitus 177
 Thalidomid, multiples Myelom 291
 Therapieumstellung, HIV-Infektion 149
 Thiazolidindione, Diabetes mellitus Typ 2 423 ff.
 –, kardiovaskuläre Sterblichkeit 100, 427
 Thrombin-Hemmer, Argatroban 305
 Thromboembolien, venöse, Tumorpatienten, Therapie 35
 Thromboseprophylaxe, Schlaganfall, Certoparin 252
 –, Tumorpatienten 36
 Thrombozytenfunktionshemmer, akutes Koronarsyndrom 174
 –, Herzinfarkt 235
 –, Hoch-Risikopatienten 168
 –, Schlaganfallprävention 24
 –, Vorhofflimmern 366
 –, zerebrale Ischämie 198
 Tigecyclin 338 ff.
 –, Haut- und Weichgewebeanfektionen 313

Tipranavir, HIV-Infektion 221, 342 ff.
 Tirofiban, Bolus-Dosis 26
 –, Hochrisiko-Patienten 299
 –, Koronarintervention 26
 Tocilizumab, rheumatoide Arthritis 446
 Topiramate, Gewichtsreduktion 318
 –, Migräneprophylaxe 132
 Topotecan, kleinzelliges Bronchialkarzinom 178
 Tranexamsäure, unerwünschte Wirkungen 331
 Trastuzumab, Kardiotoxizität 363
 –, Mammakarzinom 32
 Tuberkulin-Test, BCG-Impfung 69
 Tularämie, Therapie 289
 Tumorpatienten, venöse Thromboembolien, Therapie 35
 Tyrosinkinase-Hemmer 257
 –, Glioblastoma multiforme 401
 –, Mammakarzinom 368
 –, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom 408

U

Übelkeit, Chemotherapie-induzierte 226
 Überdruckbeatmung, kontinuierliche, Schlafapnoe 328
 Ureterorenoskopie 7
 Urolithiasis 6

V

Valaciclovir, Herpes zoster 353, 449
 Valdecoxib, Arzneimittelsicherheit 84
 Valproinsäure, Migräneprophylaxe 131
 Vancomycin, Haut- und Weichgewebeanfektionen 285
 –, Osteomyelitis 124

Vasodilanzien, Herzinsuffizienz 21
 Vasopressin, Sepsis 159
 Venenthrombose, Krebserkrankungen 35
 Verbrauch, Antibiotika, Resistenz 147
 Vergleichstabelle, Diuretika 90
 –, Insuline 187
 Verhaltenstherapie, Migräne 133
 Verzögerungsinsuline 412
 Vildagliptin, Diabetes mellitus 177
 Virustatika, Herpes zoster 352, 449
 –, Resistenzentwicklung 110
 Volumenersatz, diabetische Ketoazidose 436
 Volumen-Therapie, Sepsis 157
 Vorhofflimmern, orale Antikoagulation 366
 –, Rhythmus- oder Frequenzkontrolle 303
 –, Therapie 238
 Vorinostat 218, 256

W

Wachstumsfaktor, Herzinfarkt 398
 Wechselwirkungen 150, 265
 Willensfreiheit 113
 Wundinfektionen, postoperative, Therapie 289

Z

Zellulitis, Therapie 286
 Zolmitriptan, Migräne 128
 Zonisamid 152 ff.
 –, Gewichtsreduktion 318
 Zoster, Prophylaxe und Therapie, Positionspapier 351 ff.
 –, –, Impfung 353 f.
 Zytokine, chronische Polyarthrit 118

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

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. (022 35) 77 07 54, Fax (022 35) 77 07 53, E-Mail:
asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach
101061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/
352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. 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.



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

IA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
er Straße 722, 70329 Stuttgart