

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Für Sie gelesen

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (3), 28-30*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. med. S. Höfler-Speckner

■ Effect of Ciclesonide and Fluticasone on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Adults with Mild-to-Moderate Persistent Asthma

Lipworth BJ et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 465–72.

Einleitung

Inhalative Kortikosteroide (ICS) sind derzeit die empfohlene First-line-Therapie in der Langzeitbehandlung des persistierenden Asthma bronchiale. Trotz ihres routinemäßigen Einsatzes bestehen Bedenken bezüglich möglicher Risiken bei Langzeitanwendung.

Dosisabhängige Nebenwirkungen können speziell bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma auftreten. Zu erwarten sind Osteoporose, Wachstumsstörungen, Katarakt, Glaukom und Nebenniereninsuffizienz. Außerdem können lokale Schädigungen im Hals- und Mundbereich wie Atemwegsirritation, Heiserkeit, Pharyngitis/Dysphonie oder orale Kandidiasis vorkommen. Über die negative Rückkopplungsschleife zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere (HHN-Achse) kommt es zu einer verminderten körpereigenen Kortisolproduktion. Die Unterdrückung der Nebennierenfunktion kann bereits nach wenigen Stunden bis Tagen nach hochdosierter Kortisoneinnahme einsetzen.

Ciclesonid ist ein wirkungsvolles ICS mit geringer oraler Bioverfügbarkeit, hoher systemischer Clearance und hoher Proteinbindung und hat in mehreren Studien sein günstiges Nebenwirkungsprofil gezeigt.

Ziel der aktuellen Studie war, die Wirkung von Ciclesonid, Fluticason und Placebo auf die Nebennierenfunktion zu vergleichen. Dazu wurde Asthmapatienten eine geringe und eine hohe Dosis des synthetischen ACTH Cosyntropin verabreicht und anschließend der Spitzen-Kortisolspiegel in Blut bestimmt. Diese Untersuchung gilt als geeigneter Test zur Überprüfung der dynamischen HHN-Achsen-Funktion. Gleichzeitig erfolgte die Bestimmung des freien Kortisolgehalts im 24-Stunden-Urin. Dies stellt einen geeigneten Test zur Überprüfung der basalen adrenokortikalen Funktion dar.

Methode

Untersucht wurden Patienten mit mildem bis mittelschwerem persistierendem Asthma, die β_2 -Agonisten mindestens 2× pro Woche bei Bedarf benötigten und eine Einsekundenkapazität (FEV1) von mindestens 70 % des Sollwerts sowie eine ungestörte HHN-Achse hatten. Die Studie wurde in 20 US-medizinischen Zentren doppelblind und doppeldummy durchgeführt.

Die Probanden inhalierten 12 Wochen lang entweder Ciclesonid 320 μg 1× täglich abends (Ciclesonid 320), Ciclesonid

320 μg 2× täglich (Ciclesonid 640) oder Fluticason 440 μg 2× täglich (Fluticason 880) oder Placebo. Um die Auswirkungen auf die körpereigene Kortisolproduktion zu messen, erfolgte nach einer 8-stündigen Medikationspause die Verabreichung des synthetischen ACTH Cosyntropin in 2 unterschiedlichen Dosierungen zum Startpunkt der Studie sowie nach 6 und 12 Wochen Therapiedauer. Nach einer ersten Nüchternblutabnahme zwischen 8:00 und 8:15 Uhr erfolgte die Verabreichung von 1 μg Cosyntropin. Zwanzig, 30 und 60 Minuten danach wurde Blut zur Bestimmung des Serum-Kortisolspiegels abgenommen. Im Anschluss wurde die 250- μg -Dosis Cosyntropin injiziert und nach weiteren 30 und 60 Minuten abermals Blut entnommen. Gleichzeitig wurde um 8 Uhr des Vortages mit der Sammlung des 24-Stunden-Urins begonnen.

Ergebnis

Von den 164 Patienten beendeten 148 (90,2 %) die Studie wie vorgesehen. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war in der Placebogruppe die Verschlechterung der Asthmakontrolle.

Die Spitzen-Kortisol-Ausschüttung nach Verabreichung der geringen Cosyntropin-Dosis unterschied sich in beiden Ciclesonid-Gruppen wenig von der im Placeboarm ($p = 0,003$; $-0,5$ bzw. $-0,6 \mu\text{g/dl}$). In der Fluticason-880-Gruppe kam es zu einem Absinken des maximalen Kortisol-Spiegels um $-2,28 \mu\text{g/dl}$ ($-9,3 \%$) im Vergleich zu Placebo ($-0,37 \mu\text{g/dl}$ bzw. $-1,5 \%$). Diese Unterdrückung der Nebennierenfunktion wurde nach 6 Wochen gemessen und hielt bis zum Ende des Beobachtungszeitraums in ähnlichem Ausmaß an. Vergleichbare Ergebnisse waren auch nach der Hochdosis-Cosyntropingabe zu beobachten: Ciclesonid 320 respektive 640 versus Placebo zeigten keine statistische Signifikanz, während mit Fluticason 880 die maximale Kortisol-Antwort um $3,38 \mu\text{g/dl}$ ($p = 0,003$) im Vergleich zu Placebo absank (Spitzen-Kortisolspiegel unter Placebo nach 250 μg Cosyntropin $+0,79 \mu\text{g/dl}$, unter Fluticason 880 $-2,60 \mu\text{g}$). In einer Subgruppenanalyse, die aus der Intention-to-treat-Population jene Patientinnen herausrechnete, die orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie anwandten, konnte dieser Unterschied noch deutlicher gezeigt werden. In dieser Gruppe wurde bereits im Vorfeld damit gerechnet, dass es zu Abweichungen im Kortisol-Haushalt kommen wird.

Der Kortisol-Gehalt im 24-Stunden-Harn lag entsprechend den Serumwerten für Ciclesonid 320 und 640 auf Placeboniveau, während es unter der Therapie mit Fluticason 880 zu einem signifikanten Absinken kam. Der Harn-Kortisolspiegel lag in der Fluticason-Gruppe 60,8 % niedriger als zu Beginn der Studie (Placebo 19,8 % weniger; $p = 0,01$).

Die meisten unerwünschten Nebenwirkungen waren mild bis moderat. In der Fluticason-Gruppe trat eine schwere Nebennierensuppression auf. Orale Kandidiasis (durch Kultur bestätigt) und Heiserkeit waren signifikant häufiger unter Flutica-

son als mit Ciclesonid zu beobachten (22 % vs. 2,4 % bzw. 7,3 % vs. 2,4 %). In der Placebogruppe kam es bei 12,2 % zu einer Verschlechterung der Asthmabeschwerden, mit Ciclesonid in 1,2 % der Fälle und mit Fluticason in 2,4 %.

Diskussion

Die Studie war gezielt darauf ausgerichtet, die Auswirkungen der antiinflammatorischen inhalativen Asthmatherapie mit Ciclesonid und Fluticason auf die dynamische NNH-Achsenfunktion und die basale adrenokortikale Funktion zu vergleichen. Der Effekt auf die Asthmakontrolle stand nicht im Vor-

dergrund. Es zeigte sich, dass beide Ciclesonid-Dosen keine wesentliche Beeinflussung der HHN-Achse und der basalen adrenokortikalen Sekretionsrate verursachten. Gleichzeitig trat in den Ciclesonid-Gruppen deutlich seltener orale Kandidiasis und Heiserkeit auf. Die aktuellen Daten deuten auf die gute Verträglichkeit von Ciclesonid hin und tragen hoffentlich dazu bei, die Bedenken bezüglich einer ICS-Therapie bei Asthma bronchiale auszuräumen. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um die relative Wirksamkeit von Ciclesonid im Vergleich zu anderen, derzeit eingesetzten inhalativen Glukokortikoiden festzulegen.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von L. Rohrmoser

■ Stellenwert von Langzeit-Insulin-Analoga in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Ludvik B et al. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 473–82.

Lang wirksame Insulinanaloga in der Typ-2-Diabetes-Therapie

„Viele Typ-2-Diabetiker benötigen im Lauf ihrer Erkrankung früher oder später Insulin, wobei die Verabreichung eines lang wirksamen Insulins bzw. Insulinanalogons die einfachste – und leitlinienkonforme – Art ist, eine Insulinisierung zu beginnen. Die bestehende Datenlage zeigt, dass die Anwendung von lang wirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit oralen Antidiabetika unzureichend eingestellt sind, einfach, sicher und effizient ist. Diese Therapieoption sollte dem Arzt und dem Patienten die Entscheidung für den Beginn einer Insulintherapie erleichtern und daher uneingeschränkt zur Verfügung stehen.“ Mit diesen Worten in der Zusammenfassung des o. g. Positionspapiers der Expertengruppe der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) ist das Wesentliche bereits gesagt. Was folgt, ist die Begründung für diese Behauptung, die aus dem ausführlichen Studium des vorliegenden Studienmaterials entstand.

Erstes Ziel jeder Diabetestherapie ist die Vermeidung von Komplikationen sowie von Hyper- und Hypoglykämien. Die aktuellen Leitlinien der ÖDG empfehlen einen HbA_{1c} -Wert $< 6,5\%$ (optimal) bzw. 7% (zufriedenstellend), einen Nüchternblutzuckerwert $< 110\text{ mg/dl}$ und einen postprandialen 2-h-Blutzuckerwert $< 135\text{ mg/dl}$. Dieser Wert wird nicht von allen Patienten erreicht. Dennoch wird oft gezögert, mit einer Insulintherapie zu beginnen. Als einen Grund dafür orten die Autoren bei Patienten und Ärzten die Angst vor Hypoglykämien. „Hier können lang wirksame Insulinanaloga einen bedeutenden Fortschritt bringen“, ist in der Arbeit zu lesen. Denn in zahlreichen Studien ist belegt, dass das Hypoglykämierisiko sowohl unter Therapie mit Insulinglargin oder auch Insulindetemir gegenüber NPH deutlich reduziert ist, etwa die 4-T-Studie (mit Einschränkungen) für Insulindetemir und eine Meta-Regressionsanalyse von Mullins [1] für Insulinglargin.

Die Wirkung von Insulinglargin ist gut untersucht

Insgesamt fällt auf, dass die Datenlage vor allem für Insulinglargin sehr gut ist. Die meisten der von Ludvik et al. zitierten Arbeiten beziehen sich auf dieses Insulinanalogon. Darunter die APOLLO-Studie, nach der Insulinglargin im Vergleich zu Insulinlispro nicht nur einfacher anzuwenden ist, sondern auch ein um 78% reduziertes Hypoglykämierisiko bei gleicher Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} -Wertes aufweist. Diese Studie zeigte auch eine deutliche Verbesserung der Patientenzufriedenheit unter Insulinglargin. Beide Aussagen – sowohl das geringere Hypoglykämierisiko als auch die hohe Patientenzufriedenheit – wer-

den noch durch weitere Arbeiten belegt. So wurde die Patientenzufriedenheit auch in der TRIPLE- und in der INSIGHT-Studie erhoben, jeweils mit sehr positiven Ergebnissen für Insulinglargin im Vergleich zu Rosiglitazon bzw. anderen oralen Antidiabetika.

Auffällig ist dabei, dass gerade diejenigen Patienten, die zum ersten Mal eine Insulintherapie erhalten, die lang wirksame Insulinanaloga einschließt, deutlich weniger nächtliche Hypoglykämien erleiden als Patienten, bei denen das Erstinsulin ein NPH war.

Einfach, sicher und effizient

Weitere zitierte Studien neben TRIPLE, INSIGHT, ACCORD, sind eine Arbeit von Papa et al. [2] zu älteren Patienten und einige mehr. Die Erkenntnisse daraus sind unter anderem, dass die Gewichtszunahme, die unter intensiver oraler antidiabetischer Therapie zum Problem werden kann, durch eine frühzeitige Insulintherapie und durch Basisinsulin im Vergleich zu Mischinsulin oder prandialer Insulintherapie reduziert werden kann. Oder dass eine schwere Hypoglykämie nach vorangegangenen makrovaskulären Ereignissen der zweitstärkste Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist und die Myokard-Inzidenz unter Insulinglargin niedriger ist als unter NPH-Insulin.

Nicht zuletzt brachten auch pharmakoökonomische Analysen ein Plus für Insulinglargin hinsichtlich der Kosteneffektivität gegenüber anderen Insulinarten. Dass lang wirksame Insulinanaloga dennoch in Österreich im Vergleich zu anderen Ländern eher selten eingesetzt werden, liegt nicht zuletzt an der restriktiven Verschreibungsregelung.

Zur aktuellen Diskussion über ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko durch Insulinglargin meinen die Experten: „Aufgrund der vorliegenden Daten kann ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Lantus® und einem erhöhten Krebsrisiko weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. ... Nationale und internationale Fachgesellschaften sehen derzeit keinen Grund, eine bestehende Therapie mit Glargin zu ändern. Insofern lässt sich sagen, dass die Therapieoption mit langwirksamen Insulinanaloga (validiert insbesondere für Insulinglargin) dem Arzt und dem Patienten die Entscheidung für den Beginn einer Insulintherapie erleichtern und daher uneingeschränkt zur Verfügung stehen sollte.“

Literatur:

1. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29: 1607–19.
2. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, Rabuazzo AM, Piro S, Alagona C, Spadaro L, Purrello F, Pezzino V. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta Diabetol* 2008; 45: 53–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung