

Surfer wissen mehr . . .

. . . denn unsere Nachrichten in der PZ-Online werden von Montag bis Freitag täglich für Sie aktualisiert. Lesen Sie Meldungen aus erster Hand!

www.pharmazeutische-zeitung.de/online.htm

Apropos, jetzt finden Sie das Jahresinhaltsverzeichnis ab 1996 auf unseren Internet-Seiten. Es ist mit Vermerk auf Ausgabe und Seitenzahl nach Stichworten geordnet.

nen führt. Die Patienten sterben unter anderem an Multiorganversagen, Enzephalopathie und Koma.

Natriumphenylbutyrat ist vor allem bei Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel innerhalb der ersten 28 Lebensstage manifestiert.

Das Prodrug wird im Körper zu Phenylacetat verstoffwechselt, das dann Glutamin bindet und über die Nieren als Phenylacetylglutamin ausgeschieden wird. Auf diese Art entzieht der Arzneistoff dem Organismus den Stickstoffspeicher Glutamin. Erhöhte Ammoniak- und Glutaminkonzentrationen sinken.

Mit der Therapie muss möglichst früh begonnen werden, um die Überlebenschancen und das Behandlungsergebnis zu verbessern. Sofern keine Spenderleber transplantiert werden kann, müssen die Patienten den Arzneistoff lebenslang einnehmen.

Ammonaps wird von Orphan Europe als Granulat (900 mg) oder Tablette mit 500 mg Wirkstoff vertrieben. Erwachsene sowie Kinder, die Tabletten schlucken können, sollten diese Darreichungsform erhalten. Das Granulat kann peroral oder über Gastrosomieschlauch beziehungsweise Nasensonde verabreicht werden. □

Insulin nadellos und schmerzarm

Margret Richter, Hamburg Oft sind Typ-2-Diabetiker nicht optimal eingestellt, weil sie die notwendige Therapieumstellung von peroralen Antidiabetika auf Insulin ablehnen. Das mit der Insulinapplikation verbundene Piksen ist ihnen unangenehm, obwohl die Injektionsnadeln immer weiter verbessert wurden.

Deshalb experimentieren Wissenschaftler auf der ganzen Welt mit verschiedenen nicht- und minimal-invasiven Insulin-Freisetzungstrategien. In Phase III der klinischen Entwicklung befindet sich inhalatives Insulin. Ein nadelloses Injektionssystem ist seit Anfang des Jahres auf dem Markt.

Insulin-Tabletten

Insulin peroral verfügbar zu machen, erscheint wenig Erfolg versprechend. Hauptproblem ist, dass das Peptidhormon durch die Andauung im oberen Gastrointestinaltrakt zerstört wird. Um das zu verhindern, verabreichten Wissenschaftler zeitgleich mit dem Insulin Proteinaseinhibitoren oder packten Insulin in Mikrokapseln mit pH-sensitiven Schutzüberzügen. Beides war nicht erfolgreich. Problematisch ist außerdem, dass das perorale Insulin im Darm schlecht resorbiert wird. Durch Resorptionsverstärker und Substanzen zur Lockerung der intestinalen Mukosa lässt sich die Insulinresorption verbessern. Gleichzeitig können dadurch aber auch vermehrt toxische Darminhalte resorbiert werden.

Insulin-Pflaster

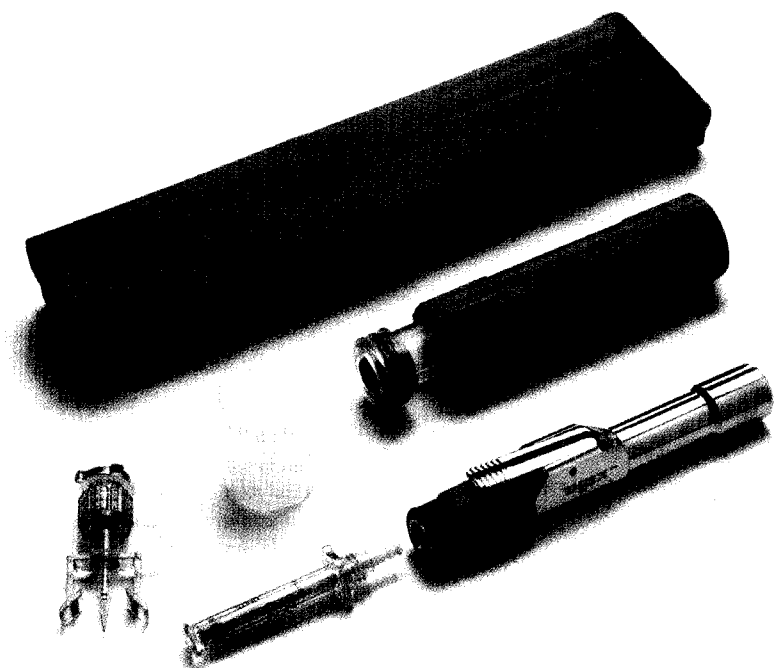
In den 80er Jahren testeten Wissenschaftler bukkale, nasale, rektale und transdermale Applikationsformen. Marktreife erlangten sie bisher alle nicht. Es mangelte an Wirksamkeit

und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Zu Beginn der 90er Jahre tüftelten Wissenschaftler erneut an transdermalen Systemen zur Insulinfreisetzung. Doch ihre lipophile Matrix, die Insulin in einer Wasser-Öl-Emulsion enthielt, brachte nicht den erhofften Erfolg. Auch die transdermale Freisetzung von monomeren Insulinanaloga durch

Iontophorese blieb auf der Stufe von In-vitro- und Tiermodell-Studien stehen. Bisher sieht es nicht so aus, als würde einer dieser Versuche bis zur klinischen Anwendung gelangen.

Spray statt Spritze

Ein Erfolg versprechender Weg der nicht-invasiven Insulinapplikation scheint dagegen die intrapulmonare Insulinfreisetzung zu sein. Diesen Weg gehen Aventis, Pfizer und Inhale Therapeutic Systems (ITS) aus San Carlos, Kalifornien, in einer Kooperation. 1998 vereinbarten sie eine weltweite Allianz, um inhalatives Insulin zu entwickeln und zu vermarkten. Zur gentechnologischen Produktion des benötigten Humaninsulins bauen Aventis und Pfizer seit Juni 1999 in



Mit dem rund 800 DM teuren Injex™ können Patienten seit Januar ihr Insulin nadellos durch die Haut schießen. Foto: Rösch

Frankfurt Hoechst für 300 Millionen DM die weltweit größte Anlage. Auch die globale Vermarktung wollen beide Firmen gemeinsam übernehmen. Von ITS stammen die Technologie zur Herstellung von trockenem Insulin in Pulverform und der Inhalator. Trockenes Insulin wird eingesetzt, um ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen in die Lunge bringen zu können, denn Inhalationslösungen nehmen nur 1 bis 2 Prozent Insulin auf. Damit das Insulin in die Alveolen und von dort ins Blut gelangt, muss das Pulver in Partikel mit einem Durchmesser von 1 bis 3 µm zerstäubt werden. Sind sie größer, werden sie wieder ausgeatmet. Die optimale Partikelgröße gewährleistet der speziell für das inhalative Insulin entwickelte Inhalator. Dieser ist bisher nur für kurz wirksames Insulin geeignet. Die Diabetiker inhalieren es jeweils direkt vor den Mahlzeiten.





Ganz erspart bleibt ihnen das Spritzen allerdings nicht. Das Verzögerungsinsulin müssen sie weiterhin injizieren. Eine exakte Insulindosierung ist lebensnotwendig. Zur Kontrolle enthält der Inhalator daher eine Rückhaltekommer mit transparenten Wänden, in der das Aerosol nach der Zerstäubung als stabile, milchige Wolke steht. Der Diabetiker atmet über das Mundstück ein paar Mal tief ein. Ist die Rückhaltekommer wieder durchsichtig, sollte er die erforderliche Dosis eingeatmet haben.

Weitere Untersuchungen werden zeigen, wie präzise Diabetiker den individuellen Bedarf dosieren können. Ein mg Insulinpulver wirkt wie 3 IE gespritztes Insulin. Um die Wirksamkeit des inhalativen Insulins zu testen, inhalierten 70 Typ-1-Diabetiker drei Monate lang jeweils vor den Mahlzeiten Insulin. Vor dem Schlafengehen spritzten sie zusätzlich Insulin Ultralente. Die Vergleichsgruppe injizierte Insulin wie gewohnt zwei- bis dreimal pro Tag. Am Ende der Studie war der HbA_{1c} in Bezug auf die Basislinie in beiden Gruppen um etwa einen Prozentpunkt gesunken. Hypoglykämien traten unter inhalativem Insulin nicht häufiger auf als unter injiziertem Insulin. Die Lungenfunktion der Diabetiker, die Insulin inhaliert hatten, war nach drei Monaten nicht beeinträchtigt. Etwa 80 Prozent dieser Patienten entschlossen sich, diese neue Therapie für ein Jahr fortzuführen.

Im Vergleich zur Therapie mit subkutan appliziertem Insulin wurde in einer Studie mit Typ-1-Diabetikern unter inhalativem Insulin eine verbesserte Therapiezufriedenheit gemessen. Die Patienten fanden diese Therapie be-

Für Diabetiker gibts viel Neues



Aktuelle Ernährungsrichtlinien und neue Arzneimittel machen den Diabetikern das Leben leichter.  Alles, was Ihre Kunden darüber wissen wollen und müssen, erfahren Sie von Ihnen – und aus diesem neuen Patienten-Ratgeber.  Kompetent und leicht verständlich. Auf 96 farbigen Seiten. Das besondere Plus:  Mit Backschule und ausführlicher Kalorien-Fett-Kohlenhydrat-Tabelle. Das Buch  ist in jeder gewünschten Stückzahl lieferbar. Apotheken-Verkaufspreis: 16,90 DM. PZN: 0707550

Einzelbestellung:
DM 11,85/Stück
zzgl. MwSt. plus
Versandkosten-
anteil DM 1,50

ab 5 Stück:
DM 11,06/Stück
zzgl. MwSt.
frei Haus

ab 10 Stück:
**Ein Aufsteller
gratis**

Ordern Sie über
unsere Bestell-
Hotline:
0 61 96/928 256
oder per Fax:
0 61 96/928 259



Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH
Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn

quemer und schätzten die einfache Handhabung des Inhalators. Bei Typ-2-Diabetikern mit bereits bestehender peroraler antidiabetischer Therapie und schlechter Stoffwechseleinstellung wurde die Einstellung mit zusätzlichen Inhalationen vor den Mahlzeiten verbessert. Ob und wie inhalierbares Insulin bei Diabetikern mit obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Bronchitis oder bei Rauchern resorbiert wird, ist noch nicht bekannt. Mehr über Wirksamkeit, Sicherheit und Reproduzierbarkeit des inhalativen Insulins soll im Juni 2000 auf dem Kongress der amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) vorgestellt werden.

Injizieren ohne Nadel

Das können Patienten seit Januar 2000 mit dem nadelfreien Injektionssystem Injex™ der Firma Rösch Medizintechnik. Seit September 1999 ist es in der EU für die subkutane Gabe der Arzneimittel CE-zertifiziert, die für eine Jet-Injektion geeignet sind. Die ersten Untersuchungen über Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der Insulinapplikation mit Injex™ lieferten zufriedenstellende Ergebnisse. Eingeleitet beziehungsweise geplant sind aber auch Prüfungen mit Impfstoffen, Lokalanästhetika und Heparin.

Neu ist die Idee nicht, den Patienten eine Injektion zu ersparen. Die ersten nadelfreien Injektionshilfen haben Wissenschaftler schon vor 150 Jahren entwickelt. In die klinische Praxis wurden Jet-Injektoren vor etwa 50 Jahren eingeführt. Durchsetzen konnten sie sich nicht. Sie waren zu groß, zu schwer, zu teuer und kompliziert zu handhaben. Das gilt für Injex™ nicht.

Das Prinzip der nadelfreien Injektion beruht darauf, dass ein flüssiges Arzneimittel unter hohem Druck ohne Nadel durch die Haut in das subkutane Fettgewebe geschossen wird. Statt der konventionellen Nadel wird eine spezielle Injektionsampulle mit einer Mikroöffnung von 0,15 mm verwendet. Durch diese wird das Arzneimittel mit hoher Geschwindigkeit durch die Haut injiziert. Den dazu notwendigen Druck erzeugt eine zuvor komprimierte Feder, die in den wiederverwendbaren Injektor integriert ist. Druck und Geschwindigkeit des Strahls sind so bemessen, dass das Arzneimittel auch im Unterhautfettgewebe ankommt. Die Eindringtiefe beträgt 6 bis 9 mm. So soll gewährleistet werden, dass der Arzneistoff nicht versehentlich in den Muskel gelangt. Mit der Aufbewahrungsbox des Injektors spannt der Anwender die Feder immer wieder neu. Per sterilem Adapter überführt

der Patient das gewünschte Arzneimittel aus seinem Behältnis in die Einmal-Injektionsampulle. Mit der wiederverwendbaren Dosierhilfe kann er auch Arzneimittel aus Pen-Patronen aufziehen.

Diabetiker müssen beachten, dass der Injektor und die 0,3-ml-Ampullen ausschließlich für die subkutane Gabe von U-100-Insulinen geeignet sind. U-40- und U-80-Insuline dürfen sie mit dieser Ampulle nicht benutzen. Vorteil: Insuline mit unterschiedlicher Wirkdauer können gemischt werden. Die Skala der Einmalampullen ist geicht und umfasst 5 bis 30 IE. Die Verwendung von Insulin lente, ultralong und ultratard wird nicht empfohlen, da die Injektionsdüse verstopfen könnte.

Präklinische Untersuchungen mit verschiedenen Jet-Injektoren zeigen, dass der Arzneimittelstrahl den Weg des geringsten Widerstands wählt. Daher penetriert er weder Blutgefäße, Nervenfasern noch Knochensubstanz. Ob das Gewebe bei Langzeit-Anwendung von Injex™ vernarbt, wird sich erst in einigen Jahren zeigen. Die Forscher halten ein gehäuftes Auftreten von Gewebsverletzungen eher für unwahrscheinlich, da der Arzneimittelstrahl einen sehr geringen Durchmesser hat.

Vergleichbare Plasmaspiegel

Hämatome an der Einspritzstelle können besonders bei Patienten auftreten, die Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure einnehmen. Kleinere Blutergüsse und unphysiologische Verteilungsmuster des Insulins können auch entstehen, wenn der Anpressdruck des Injektors während des Injektionsvorgangs zu schwach oder zu kurz ist. Die Resorption von kurz- und/oder langwirksamem Insulin nach Jet-Injektion wurde mit Nadel-Injektionen verglichen. Nach beiden Methoden wurden vergleichbar hohe Plasma-Insulinspiegel gemessen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Insulin nach der Jet-Injektion schneller resorbiert wird. Weitere Studien sind nötig, um detailliertere Aussagen zur Pharmakokinetik der mit Injex™ applizierten Insuline sowie zur Sicherheit des Injektionssystems machen zu können.

Etwa 7000 Injektionen können mit dem Injektor durchgeführt werden. Bei seinem Anschaffungspreis von 795 DM plus Mehrwertsteuer und den Ausgaben für die Einmalampullen liegen die Gesamtkosten für die Lebensdauer des Injektors in der Größenordnung von Insulin-Pens. Die Aufnahme in die Liste der erstattungsfähigen Hilfsmittel nach § 126 SGB-V ist beantragt.

PZ-Index online

Das Jahresinhaltsverzeichnis der PZ von 1996 bis zum jeweils letzten Quartal finden Sie auch im Internet unter der Adresse

www.pharmazeutische-zeitung.de

Tipps vom Apotheker

Damit das Insulin in der gewünschten Dosierung auch reproduzierbar da ankommt, wo es ankommen soll, muss der Diabetiker die richtige Anwendung üben. Das gilt für die konventionellen Applikationssysteme genauso wie für Injex™ und den Insulin-Inhalator. Den Diabetikern die Tipps und Tricks im Umgang damit beizubringen, ist Aufgabe des Apothekers.

Literatur

- (1) Ewe, T., Spray statt Spritze. Bild der Wissenschaft 10 (1999) 70 - 74.
- (2) Gerber, R.A. et al., Improved Patient Satisfaction with Inhaled Insulin in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus: Results from a Multicenter Randomized Controlled Trial: ADA, San Diego, 1999 Diabetes Vol 48 (1999) Suppl. 1 Abstract Nr. 0053
- (3) Haak, T., Was gibt es Neues in Sachen Diabetes. Vortrag auf dem 9. Diabetes-Seminar für Apotheker am 11.3.2000 in Bad Mergentheim (Gemeinschaftsveranstaltung der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim und der Landesapothekerkammer Baden-Württemberg)
- (4) Haak, T., New developments in the treatment of type 1 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 107 Suppl 3 (1999) 108 - 113.
- (5) Halle, J.-P., et al., Twice-Daily Mixed Regular and NPH Insulin Injections With New Jet Injector Versus Conventional Syringes: Pharmacokinetics of Insulin Absorption. Diabetes Care Vol 9 No 3 (1986) 279 - 282.
- (6) Liedtke, R. K., et al, Transdermal insulin application in type 2 diabetic patients. Drug Res 40 (1990) 884 - 886.
- (7) Pehling, G. B., et al., Comparison of Plasma Insulin Profiles After Subcutaneous Administration of Insulin by Jet Spray and Conventional Needle Injection in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Mayo Clin Proc 59 (1984) 751 - 754.
- (8) Pfizer und Hoechst, Pressemitteilung: Marion Roussel legen Grundstein für weltweit größte Insulinanlage (1999).
- (9) Rösch AG Medizintechnik, Erfahrungen mit der nadelloser Applikation (Jet-Injektion) von Insulin und anderen subkutan zu injizierenden Arzneimitteln. (1999).
- (10) Rösch AG Medizintechnik: Injex®-(tm)-Informationsbroschüre.
- (11) Skyler, J. S., et al., A Three-Month, Multicenter Clinical Trial of Therapy with Inhaled Human Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus. EASD Barcelona, 1998 Diabetologie (1998) 41, Suppl 1 Abstract Nr. 169.

Anschrift der Verfasserin
Dr. Margret Richter
 Saseler Straße 177e
 22159 Hamburg