

Jahrgang 26

Nummer 13/2004

Neue Insuline (E. Gysling) 49

Zwei kurz und zwei lang wirkende Insulinaloga stehen heute zur Verfügung. Sie können in erster Linie bei Typ-1-Diabetes indiziert sein, wobei sie im Vergleich mit anderen Insulinen seltener schwere Hypoglykämien verursachen. Ob sie sich langfristig vorteilhaft auf den Verlauf des Diabetes auswirken, ist noch nicht bekannt.

Übersicht

Neue Insuline

E. Gysling

Manuskript durchgesehen von P. Diem, C. Henzen und K. Scheidegger

Heute stehen in der Schweiz bereits vier gentechnologisch hergestellte, in der molekularen Struktur gegenüber dem Humaninsulin veränderte Insuline, sogen. Insulinaloga, zur Verfügung. Das kurz wirkende Insulin-Lispro (Humalog[®]) und das protrahiert wirkende Insulin-Glargin (Lantus[®]) wurden in dieser Zeitschrift bereits besprochen.^{1,2} Im Folgenden werden zunächst zwei weitere Insuline, das kurz wirkende Insulin-Aspart (NovoRapid[®]) und das protrahiert wirkende Insulin-Detemir (Levemir[®]), genauer beschrieben. Es folgt – unter Berücksichtigung neuerer Daten zu Insulin-Lispro und Insulin-Glargin – eine provisorische Beurteilung der verschiedenen Analoga.

Insulin-Aspart

Insulin-Aspart (NovoRapid[®]) ist ein vom Humaninsulin abgeleitetes Insulin mit raschem Wirkungseintritt und verhältnismässig kurzer Wirkungsdauer.

Chemie/Pharmakologie

Wie andere «moderne» Insuline wird Insulin-Aspart mittels rekombinanter Gentechnologie hergestellt; als Grundlage dienen Hefepilze. Im Vergleich mit dem Humaninsulin ist bei diesem Analoginsulin Prolin in der Position B28 durch Asparaginsäure ersetzt.³

Insulin-Aspart hat eine ähnliche Affinität zu den Insulinrezeptoren wie Humaninsulin und löst auch die gleichen physiologischen und biochemischen Reaktionen aus. Die Affinität zu den mitogenen «Insulin-like Growth Factor 1»-(IGF-1)-Rezeptoren ist ebenfalls ähnlich wie diejenige von Humaninsulin.³

Pharmakokinetik

Die Modifikation der Insulinstruktur hat wie bei Insulin-Lispro zur Folge, dass die nach der Injektion in der Subkutis gebilde-

ten Insulin-Hexamere leichter in Dimere und Monomere zerfallen und die *Resorption* deshalb *rascher* erfolgt. Insulin-Aspart erreicht innerhalb von 40 bis 50 Minuten nach der Injektion maximale Plasmaspiegel, während dies für normales Humaninsulin erst nach etwa 2 Stunden der Fall ist. Die Wirkungsdauer beträgt 3 bis 5 Stunden (Normalinsulin: 8 bis 12 Stunden).³ Ein Vergleich der kinetischen Daten der verschiedenen Insulinaloga findet sich in Tabelle 1.

Mit NovoMix[®] 30 steht auch ein sogenanntes *biphasisches Insulin* zur Verfügung, das 30% normales Insulin-Aspart und 70% Protamin-retardiertes Insulin-Aspart (in kristalliner Form, analog den Humaninsulin-Präparaten mit «Neutral Protamine Hagedorn», NPH) enthält. Gegenüber biphasischen Präparaten von Humaninsulin (z.B. Mixtard[®] 30) weist NovoMix[®] 30 einen rascheren Wirkungseintritt auf.

Klinische Studien

Insulin-Aspart ist in mehreren offenen randomisierten Studien *mit normalem Humaninsulin verglichen* worden. Diese Studien umfassten etwa 2500 Personen mit Typ-1-Diabetes und rund 400 Personen mit Typ-2-Diabetes. In der Regel wurde die Injektion von Insulin-Aspart unmittelbar vor den Mahlzeiten mit der Verabreichung von Normalinsulin 30 Minuten vor dem Essen verglichen.

Typ-1-Diabetes

Allgemein liessen sich unter Insulin-Aspart *niedrigere postprandiale Glukosewerte* messen. In 3 Studien fanden sich nach 12 bis 26 Wochen unter Insulin-Aspart statistisch signifikant niedrigere HbA_{1c}-Werte; die Unterschiede gegenüber Normalinsulin waren jedoch klein (im Bereich von 0,12 bis 0,16%).⁴⁻⁶ In einer weiteren Studie war der Unterschied nicht signifikant.⁷

Bei der Verabreichung mit der *Insulin-Infusionspumpe* erwies sich Insulin-Aspart in einer 16-wöchigen Studie als ähnlich wirksam wie Insulin-Lispro und normales Humaninsulin.⁸ Andere klinische Vergleiche von Insulin-Aspart und Insulin-Lispro sind nicht bekannt.

Typ-2-Diabetes

Der Vergleich von Insulin-Aspart mit Normalinsulin ergab in einer Studie nach 12 Wochen bezüglich HbA_{1c} einen kleinen Vorteil für Aspart.⁹ In einer zweiten Studie ergab sich nach 26 Wochen kein signifikanter Unterschied.¹⁰

Tabelle 1: Charakteristika verschiedener Insuline

Insulin	Wirkungseintritt	Wirkungsmaximum	Wirkungsdauer
Normalinsulin	30 - 60 min	nach 2 h	8 - 12 h
NPH	60 min	nach 4 - 10 h	12 - 18 h
Aspart	15 min	nach 40 - 60 min	3 - 5 h
Lispro	15 min	nach 40 - 60 min	4 - 5 h
Detemir	60 min	kein ausgeprägtes Maximum	12 - 20 h
Glargin	90 min	kein ausgeprägtes Maximum	20 - 24 h

In kleinen Studien ist auch die Wirkung von Insulin-Aspart in Kombination mit oralen Antidiabetika geprüft worden; der Einfluss der verschiedenen Therapiekomponenten lässt sich damit jedoch nicht einschätzen.

Studien mit dem biphasischen Präparat

Das biphasische Aspart-Präparat (NovoMix[®]) wurde in mehreren Studien – bisher fast ausschliesslich bei Personen mit Typ-2-Diabetes – geprüft. In einer randomisierten Studie, die 2 Jahre dauerte, erhielten 125 Personen mit Typ-2-Diabetes zweimal täglich das biphasische Insulin-Aspart oder entsprechendes *biphasisches Humaninsulin*. Am Studienende waren die HbA_{1c}-Werte in den beiden Gruppen vergleichbar; Hypoglykämien waren gesamthaft ebenfalls gleich häufig, schwere Hypoglykämien im zweiten Behandlungsjahr aber unter NovoMix[®] seltener.¹¹ Wird das Präparat vor dem Frühstück und vor dem Nachtessen verabreicht, so sind die *postprandialen Blutzuckerwerte* nach diesen Mahlzeiten tiefer als nach NPH-Insulin, andererseits nach dem Mittagessen etwas höher.

Unerwünschte Wirkungen

Hypoglykämien sind die wichtigste Komplikation jeder Insulinbehandlung. Patientinnen und Patienten müssen sich bewusst sein, dass eine Hypoglykämie nicht immer von typischen vegetativen Symptomen (Schwitzen, Hunger, Zittern, Herzklopfen usw.) begleitet ist. Es gibt einzelne Studien, in denen insbesondere nächtliche Hypoglykämien unter Insulin-Aspart seltener waren als unter Normalinsulin. Ein Beispiel: In einer doppelblinden Crossover-Studie wurde gezielt die Häufigkeit von hypoglykämischen Episoden unter Insulin-Aspart und Normalinsulin untersucht. 155 Personen mit einem Typ-1-Diabetes erhielten jeweils während 16 Wochen das eine oder das andere Präparat. Die Gesamtzahl von schweren Hypoglykämien war unter den beiden Insulinen *nicht* signifikant unterschiedlich; bezüglich schwerer nächtlicher Episoden und bezüglich leichter Episoden («minor») ergab sich jedoch ein signifikanter Vorteil von Insulin-Aspart.¹²

In den meisten Studien waren jedoch Hypoglykämien unter Insulin-Aspart ähnlich häufig wie unter Normalinsulin. Da Insulin-Aspart in der Regel im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie verwendet wird, ist die Rolle der einzelnen Insuline schwierig einzuschätzen. In Bezug auf *andere* Nebenwirkungen unterscheidet sich Insulin-Aspart kaum von anderen Insulinen. Selten kommen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, vorübergehende Ödeme und Refraktionsanomalien vor. Generalisierte allergische Reaktionen sind sehr selten.

Interaktionen

Insulin-Aspart ist mit den gleichen Interaktions-Risiken wie andere Insuline verbunden. Andere Medikamente, die den Glukose-Stoffwechsel beeinflussen (z.B. Kortikosteroide, Betablocker), können den Insulinbedarf erhöhen oder senken.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Insulin-Aspart ist unter der Bezeichnung NovoRapid[®] als rasch wirkendes und unter der Bezeichnung NovoMix[®] 30 als biphasisches Präparat (mit einem 70%-Anteil an Protamin-Insulin-Aspart) erhältlich. Alle Formen (NovoRapid[®]-Stechampullen, -Zylinderampullen und -Mehrfachspritzen, NovoMix[®] 30-Zylinderampullen und -Mehrfachspritzen) enthalten 100 E pro ml und sind in der Schweiz kassenzulässig. Wie andere Insuline wird Insulin-Aspart individuell aufgrund der Blutzuckerwerte bzw. der Essmenge (insbesondere Kohlenhydrate) dosiert. Insulin-Aspart wird unmittelbar vor einer Mahlzeit (oder ausnahmsweise gleich nachher) injiziert. Es existieren praktisch keine Erfahrungen mit Insulin-Aspart in der Schwangerschaft und Stillzeit. Insulin-Aspart kostet, je nach Darreichungsform, zwischen CHF 5.55 und 6.45 pro 100 E und ist damit deutlich teurer als das gewöhnliche Humaninsulin desselben Herstellers (Actrapid[®], etwa CHF 4.70 pro 100 E).

Insulin-Detemir

Insulin-Detemir (Levemir[®]) ist ein vom Humaninsulin abgeleitetes Insulin mit einer langen Wirkungsdauer.

Chemie/Pharmakologie

Auch Insulin-Detemir wird mittels rekombinanter Gentechnologie hergestellt; als Grundlage dienen Hefepilze. Im Vergleich mit dem Humaninsulin ist bei diesem Analoginsulin an Lysin in der Position B29 eine Fettsäure (Myristinsäure) angehängt; ausserdem fehlt Threonin, das am Humaninsulin den Platz B30 einnimmt. Wie bei Insulin-Glargin ist die Injektionslösung völlig klar. Da Insulin-Detemir in neutralem Milieu löslich ist, bleibt es nach der Injektion flüssig. Die protrahierte Wirkung verdankt es wahrscheinlich wesentlich der Tatsache, dass es sich via die Fettsäure-Seitenkette sowohl in der Subkutis als auch im Plasma *an Albumin bindet*.¹³

Insulin-Detemir löst an den Insulinrezeptoren die gleichen physiologischen und biochemischen Reaktionen wie Humaninsulin aus. Seine Bindungsaffinität zu den Insulinrezeptoren ist jedoch viel geringer. Die molare Konzentration von Insulin-Detemir wurde deshalb viermal höher gewählt als für gewöhnliches Humaninsulin, damit beide Präparate pro Insulineinheit eine ähnliche metabolische Aktivität ausüben. Da auch die Affinität zum mitogenen «Insulin-like Growth Factor 1»-(IGF-1)-Rezeptor relativ gering ist, ergibt sich aus der höheren molaren Konzentration gegenüber Humaninsulin kein erhöhtes mitogenes Potential.¹³

Pharmakokinetik

Nach subkutaner Injektion wird Insulin-Detemir verhältnismässig langsam resorbiert. Nach Firmenangaben werden, je nach Dosis, in 6 bis 8 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Der Spiegelverlauf zeigt *keinen* ausgeprägten Spitzenwert. Im Vergleich mit dem traditionellen Depotinsulin «Neutral Protamine Hagedorn» (NPH, z.B. Insulatard[®] HM) erzeugt das neue Insulin intraindividuell *weniger variable Spie-*

gel. Dieser Unterschied liess sich bei Personen mit einem Typ-1-Diabetes auch gegenüber Insulin-Glargin zeigen. Die Wirkungsdauer ist dosisabhängig und beträgt bei einer Dosis von 0,2 E/kg Körpergewicht etwa 12 Stunden, bei einer Dosis von 0,4 E/kg etwa 20 Stunden.¹³ Publierte Daten zum Metabolismus liegen nicht vor.

Bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion scheint sich die Kinetik von Insulin-Detemir nicht in bedeutsamer Weise von derjenigen bei anderen Diabeteskranken zu unterscheiden.¹³ Gemäss einer kleinen Studie weicht das kinetische Profil bei Kindern und Jugendlichen nicht vom kinetischen Verhalten bei Erwachsenen ab.

Klinische Studien

Insulin-Detemir ist bis anhin vorwiegend bei Typ-1-Diabetes untersucht worden. Ein beträchtlicher Teil der Studienresultate liegt erst in Form von Abstracts vor.

Typ-1-Diabetes

Die bisher bekannten Studien umfassen gegen 4000 Personen mit einem Typ-1-Diabetes. In offenen randomisierten Studien wurde als Basisinsulin Insulin-Detemir oder *NPH-Insulin* verwendet. Beide Insulinarten wurden in den meisten Studien *zweimal täglich* verabreicht.

Als Beispiel mag die sogen. STEADINESS-Studie («Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability»), die 16 Wochen dauerte, dienen: 408 Personen mit Typ-1-Diabetes wurden in drei Gruppen randomisiert. Zwei Gruppen wurden mit Insulin-Detemir behandelt; sie erhielten die Injektionen entweder vor dem Frühstück und beim Zubettgehen oder in einem 12-Stunden-Intervall. Die dritte Gruppe erhielt *NPH-Insulin* vor dem Frühstück und beim Zubettgehen. Vor den Mahlzeiten wurde jeweils ein Insulin-Aspart-Bolus injiziert. Alle Insulindosen wurden individuell entsprechend den Blutzuckerwerten angepasst; in den Detemir-Gruppen waren die verwendeten Dosen nicht-signifikant höher als in der *NPH*-Gruppe. Die durchschnittlichen Werte des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) nahmen in allen Gruppen ab, ohne signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. (Nur wenn die beiden Insulin-Detemir-Gruppen zusammengenommen werden, lässt sich ein signifikanter Vorteil gegenüber *NPH-Insulin* errechnen.) Die Nüchtern-Blutzuckerwerte waren in den beiden Insulin-Detemir-Gruppen im Durchschnitt niedriger als unter *NPH-Insulin*. In der Gruppe, die Insulin-Detemir vor dem Zubettgehen injizierte, waren gutartige nächtliche Hypoglykämien («minor episodes», keine Fremdhilfe notwendig) signifikant seltener als unter *NPH-Insulin*. Schwere Hypoglykämien waren in allen Gruppen selten. Im Vergleich mit der *NPH*-Gruppe war die Variabilität der Nüchtern-Blutzuckerwerte in den Detemir-Gruppen kleiner. Mit *NPH-Insulin* Behandelte nahmen durchschnittlich um 0,86 kg zu, ein signifikanter Unterschied gegenüber den mit Detemir Behandelten, die durchschnittlich etwas abnahmen.¹⁴

Andere Studien bei Typ-1-Diabetes zeigten ähnliche Resultate: im Vergleich mit *NPH-Insulin* finden sich unter Insulin-Detemir in der Regel *keine besseren HbA_{1c} -Werte*, aber oft etwas *bessere Nüchtern-Glukosewerte*, etwas weniger Hypoglykämien und eine geringere Gewichtszunahme.¹³

Klinische Studien mit Vergleichen zwischen Insulin-Detemir und -Glargin sind nicht bekannt.

Typ-2-Diabetes

Von zwei Studien sind Resultate veröffentlicht. In diesen wurden zusammen 900 Personen mit Typ-2-Diabetes behandelt. Signifikante Unterschiede zwischen Insulin-Detemir und *NPH-Insulin* bezüglich HbA_{1c} oder bezüglich Hypoglykämien konnten *nicht* gefunden werden. Einzig die Gewichtszunahme war unter Detemir signifikant geringer, aber dennoch vorhanden (im Mittel 0,5 bis 0,9 kg in 22 bis 24 Wochen, unter *NPH* 1,1 bis 1,6 kg).^{15,16}

Unerwünschte Wirkungen

Auch bei Insulin-Detemir sind *Hypoglykämien* das wichtigste Problem. So wurden z.B. in einer Studie unter Detemir durchschnittlich 5,18 Hypoglykämie-Episoden pro Person und Monat beobachtet, davon waren 2,19 geringfügige Episoden («minor») und 2,94 nur symptomatisch. Etwas mehr als 10% aller Hypoglykämien ereigneten sich in der Nacht.¹⁷ Gemäss den oben beschriebenen Resultaten offener Studien sind bei Personen mit einem Typ-1-Diabetes *Hypoglykämien unter NPH-Insulin häufiger*. Dass diesbezüglich auch bei Typ-2-Diabetes ein Unterschied bestünde, konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Lokale Reaktionen (Rötung, Schmerzen, Schwellung, Juckreiz) sind nach bisherigem Wissen unter Insulin-Detemir möglicherweise etwas häufiger als unter *NPH-Insulin*. Andere unerwünschte Ereignisse während der Studien (z.B. respiratorische Infekte) haben keinen Zusammenhang mit dem verwendeten Insulin.

Interaktionen

Insulin-Detemir ist mit denselben Interaktions-Risiken wie andere Insuline verbunden. Andere Medikamente, die den Glukose-Stoffwechsel beeinflussen (z.B. Kortikosteroide, Betablocker), können den Insulinbedarf erhöhen oder senken.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Insulin-Detemir (Levemir[®]) ist als Injektionslösung (100 E/ml) in Zylinderampullen und in Fertigspritzen zu je 3 ml erhältlich. Das Präparat ist in erster Linie für eine Basis-Bolus-Therapie geeignet und kann ein- oder zweimal täglich verabreicht werden. Die Dosierung erfolgt individuell aufgrund der Blutzuckerwerte und einer allfällig vorhergehenden Insulinbehandlung. Ob und wie Insulin-Detemir mit anderen Insulinpräparaten gemischt werden könnte, ist noch ungenügend bekannt. Im Vergleich mit anderen Insulinen führt Detemir häufiger zum Verstopfen der Injektionsnadel; die Nadel muss deshalb regelmässig gewechselt werden.

Erfahrungen zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sind nicht vorhanden.

Das Präparat ist kassenzulässig. Fünf Zylinderampullen zu 3 ml kosten CHF 108.05, gleich viel wie Insulin-Glargin (Lantus[®]). Die gleiche Menge *NPH-Insulin* (Insulatard[®] HM) kostet dagegen nur CHF 71.25.

Neue Daten zu Insulin-Lispro

In den letzten Jahren sind zahlreiche weitere, firmenunabhängige Studien zu Insulin-Lispro (Humalog[®]) publiziert worden. Gemäss einer systematischen Übersicht, die neben acht Studien mit Insulin-Aspart 35 randomisierte, vorwiegend offene Studien mit Insulin-Lispro umfasst, lassen sich gegenüber norma-

lem Humaninsulin folgende Unterschiede feststellen: Die beiden kurz wirkenden Insulinanaloga ergeben bei Typ-1-Diabetes eine statistisch signifikante, klinisch jedoch *kaum bedeutsame Senkung der HbA_{1c}-Werte* (gewichteter mittlerer Unterschied: 0,12%). Bei Typ-2-Diabetes ergibt sich kein Unterschied. Hypoglykämische Episoden sind allgemein gleich häufig, *schwere Hypoglykämien* aber sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes unter normalem Humaninsulin häufiger.¹⁸

Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft sind nicht vorhanden; doch gilt Insulin-Lispro bei den Fachleuten als dasjenige Insulinanalogon, das noch am ehesten in der Schwangerschaft gegeben werden kann.¹⁹ Langzeitdaten zum klinischen Nutzen bzw. zur Verträglichkeit fehlen für beide kurz wirkenden Analoga.

Sowohl Insulin-Lispro wie auch Insulin-Aspart sind zur Anwendung in *Insulin-Infusionspumpen* (anstelle von normalem Humaninsulin) zugelassen. Insulin-Lispro ist jetzt in der Schweiz auch in Form von *zwei biphasischen Präparaten* erhältlich (Humalog[®] Mix 25 und Humalog[®] Mix 50, die 75 bzw. 50% des Insulins als protrahiert wirkendes Protamin-Lispro enthalten). Wie bei Insulin-Aspart kann im Vergleich mit entsprechenden Humaninsulin-Präparaten mit reduzierten postprandialen Blutzuckerwerten, jedoch kaum mit verbesserten HbA_{1c}-Werten gerechnet werden.

Neue Daten zu Insulin-Glargin

Auch zu Insulin-Glargin gibt es neue Studienresultate. Diese bestätigen prinzipiell frühere Daten, wonach sich mit *einer Glargin-Injektion* täglich sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes eher *bessere Nüchtern-Blutzuckerwerte* und ähnlich gute HbA_{1c}-Werte wie mit der ein- oder zweimaligen Injektion von NPH-Insulin erreichen lassen. Die meisten Studien zeigen ferner eine reduzierte Inzidenz von nächtlichen Hypoglykämien.²⁰ Insulin-Glargin ist jetzt auch bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes gut dokumentiert. Wie bei den anderen Insulinanaloga fehlen aber weiterhin Daten zur Frage, ob sich Insulin-Glargin langfristig vorteilhaft auf Morbidität und Mortalität auswirkt.

Schlussfolgerungen

Die heute verfügbaren Insulinanaloga kommen in erster Linie bei Personen mit einem Typ-1-Diabetes in Betracht. Bei Typ-2-Diabetes konnten bisher noch kaum relevante Vorteile gegenüber den konventionellen Insulinen gezeigt werden.

Die kurz wirkenden Lispro und Aspart können unmittelbar vor den Hauptmahlzeiten injiziert werden, was in vielen Fällen die Behandlung vereinfacht. Die postprandialen Blutzuckerwerte sind niedriger als nach der Injektion von normalem Humaninsulin. Diese Präparate eignen sich jedoch nicht für Personen, die regelmässig Zwischenmahlzeiten einnehmen. Hypoglykämien sind unter Lispro und Aspart ähnlich häufig wie unter Humaninsulin, doch treten offenbar seltener schwere Hypoglykämien auf.

Biphasische Präparate von Lispro und Aspart sind vorwiegend bei Typ-2-Diabetes untersucht worden. Wenn diese Präparate nur zweimal täglich verabreicht werden, ist mit relativ hohen Blutzuckerwerten nach dem Mittagessen zu rechnen; sie sind deshalb in vielen Fällen ungeeignet.

Die lang wirkenden Insulin-Glargin und -Detemir zeichnen sich durch einen flachen Spiegelverlauf aus. Während Glargin

einmal gegeben werden kann, muss Detemir oft zweimal täglich injiziert werden. Die Gewichtszunahme unter Detemir ist geringer als unter NPH-Insulin.

Unter den langwirkenden Analoga treten weniger schwere und nächtliche Hypoglykämien auf. Damit ist grundsätzlich die Möglichkeit gegeben, durch den Einsatz etwas höherer Dosen eine bessere Diabetes-Einstellung zu erreichen.

Wie sich die niedrigeren Blutzuckerwerte (nüchtern bzw. postprandial) langfristig auf den Verlauf des Diabetes auswirken, ist allerdings vorerst ungeklärt. Die bisher vorliegenden Studiendaten lassen jedenfalls nicht den Schluss zu, dass es unter den neuen Analoga zu einer klinisch relevanten Verbesserung der HbA_{1c}-Werte kommt. Damit beschränkt sich der aktuell nachgewiesene Nutzen der neuen Insuline auf die verminderte Inzidenz von Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes.

Literatur

- 1 Gysling E. *pharma-kritik* 1996; 18: 73-4
- 2 Gysling E. *pharma-kritik* 2003; 25: 33-5
- 3 Reynolds NA, Wagstaff AJ. *Drugs* 2004; 64: 1957-74
- 4 Home PD et al. *Diabet Med* 2000; 17: 762-70
- 5 Raskin P et al. *Diabetes Care* 2000; 23: 583-8
- 6 Tamás G et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 105-14
- 7 DeVries JH et al. *Diabet Med* 2003; 20: 312-8
- 8 Bode B et al. *Diabetes Care* 2002; 25: 439-44
- 9 Bretzel RG et al. *Diabetes Care* 2004; 27: 1023-7
- 10 McGill J et al. *Diabetologia* 1999; 42 (Suppl 1): A238
- 11 Boehm BO et al. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 496-502
- 12 Heller SR et al. *Diabet Med* 2004; 21: 769-75
- 13 Chapman TM, Perry CM. *Drugs* 2004; 64: 2577-95
- 14 Home P et al. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081-7
- 15 Haak T et al. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl 2): A120
- 16 Rašlová K et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 193-201
- 17 Vague P et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-6
- 18 Siebenhofer A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003287
- 19 Hirsch IB. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-83
- 20 Dunn CJ et al. *Drugs* 2003; 63: 1743-78

Review dieser Nummer:

PD Dr. P. Diem, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universität Bern, Inselspital, CH-3010 Bern
Dr. C. Henzen, Endokrinologie und Diabetologie, Kantonsspital, CH-6000 Luzern 16
Dr. K. Scheidegger, Vadianstr. 31, CH-9000 St.Gallen

Diese Nummer wurde am 9. April 2005 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 26 (2004, 20 Nummern): 98 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2005 Infomed Wil. All rights reserved.